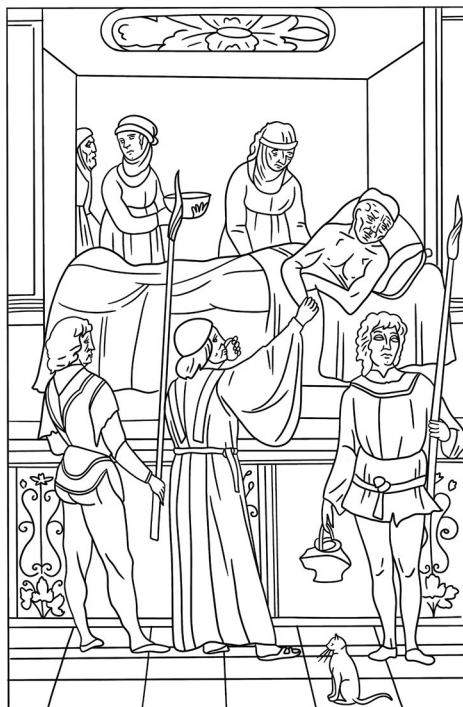


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 93

—
9.2021

CONSILIUM
MEDICUM

«Терапевтический архив» –
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian
Science Citation Index – RSCI), Web of Science
Core Collection (Science Citation Index Expanded),
MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef,
DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's
Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен
в Перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публика-
ция основных результатов диссертационных ис-
следований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

i.agafonova@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

n.lazareva@omnidocor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авторов
и договором публичной оферты можно ознакомиться
на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное вос-
произведение материалов, опубликованных в жур-
нале, допускается только с письменного разрешения
издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 24.09.2021
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 10 000 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 93

9.2021

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАН
«Терапевтический архив»
награжден медалью
С.П. Боткина



На XIII Международной
профессиональной выставке «Пресса»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»

Вопросы кардиологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **И.Е. ЧАЗОВА**, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)

И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.В. МОИСЕЕВ, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.В. ФОМИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф.

Е.И. ЧАЗОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),

Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),

Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),

В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),

В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва),

В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток), Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск),

А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),

К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),

А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), А.В. СТАРОДУБОВА (Москва),

Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), J.P. GISBERT (Мадрид, Испания),

R. KREUTZ (Берлин, Германия), M. LEJA (Рига, Латвия),

K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),

M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russia Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum

**Publisher’s address: P.O. box 106,
Moscow, Russia**

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

i.agafonova@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

n.lazareva@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author’s point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru. Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 24.09.2021

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 10 000 copies.

Free price

Printing House:

Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 93

9.2021

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



*At the XIII International professional
exhibition “Press”, the Journal was awarded
the “The Golden Fund of the Press” Badge
of Distinction*

Issues of cardiology

EDITORIAL BOARD

**Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of RAS**

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEVE, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, M.D., Ph.D., Professor

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

E.I. CHAZOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),

V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),

V.N. KOVALENKO (Kiev), L.P. MENDELEEVA (Moscow),

V.A. NEVZOROVA (Vladivostok), Yu.P. NIKITIN (Novosibirsk),

A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),

K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

A.I. SINOPALNIKOV (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), A.V. STARODUBOVA (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), J.P. GISBERT (Madrid, Spain),

R. KREUTZ (Berlin, Germany), M. LEJA (Riga, Latvia),

K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова

Легочная артериальная гипертензия: достижения и реалии современного лечения, взгляд в будущее

EDITORIAL ARTICLE

1009 Tamila V. Martynyuk, Irina E. Chazova

Pulmonary arterial hypertension: achievements and realities of modern treatment, a look into the future

КОНСЕНСУС

А.В. Аксенова, О.А. Сивакова, Н.В. Блинова, Н.М. Данилов, Е.М. Елфимова, О.А. Кисляк, А.Ю. Литвин, Е.В. Ощепкова, В.В. Фомин, Н.М. Чихладзе, Г.В. Шелкова, И.Е. Чазова
Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии

CONSENSUS

1018 Anna V. Aksenova, Olga A. Sivakova, Nataliia V. Blinova, Nikolai M. Danilov, Evgeniia M. Elfimova, Oksana A. Kisliak, Aleksandr Yu. Litvin, Elena V. Oshchepkova, Victor V. Fomin, Novella M. Chikhladze, Galina V. Shelkova, Irina E. Chazova
Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О.А. Кошельская, О.А. Харитоновна, И.В. Кологривова, Т.Е. Суслова, Н.Ю. Марголис, Е.К. Терешенкова, А.Н. Рыбина, Р.С. Карпов

Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа

ORIGINAL ARTICLES

1030 Olga A. Koshelskaya, Olga A. Kharitonova, Irina V. Kologrivova, Tatiana E. Suslova, Natalia Yu. Margolis, Ekaterina K. Tereshchenkova, Anastasiia N. Rybina, Rostislav S. Karpov

Metabolic, inflammatory and imaging biomarkers in evaluation of coronary atherosclerosis severity in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2

Е.С. Кропачева, М.Б. Хакимова, Е.Н. Кривошеева, О.А. Землянская, Е.П. Панченко

Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты (по данным двадцатилетнего наблюдения в рамках РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА)

1037 Ekaterina S. Kropacheva, Mariia B. Khakimova, Elena N. Krivosheeva, Oksana A. Zemlyanskaya, Elizaveta P. Panchenko

Severe gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants (based on REGistry of long-term Antithrombotic Therapy – REGATTA)

А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач, Ю.Ш. Шарاپова, А.Г. Кочетов, О.В. Сапельников, С.Н. Терещенко

Динамика показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий на фоне модуляции сердечной сократимости

1044 Alfiya A. Safiullina, Tatiana M. Uskach, Yulduz S. Sharapova, Anatolii G. Kochetov, Oleg V. Sapelnikov, Sergey N. Tereshchenko
Dynamics of Holter electrocardiogram monitoring in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation on the background of cardiac contractility modulation**Х.М. Дзаурова, Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, В.В. Влодзяновский, Н.А. Миронова, Л.Ю. Лайович, Т.А. Малкина, Л.В. Зинченко, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын**
Эффективность и безопасность применения модифицированного протокола введения отечественного антиаритмического препарата III класса для купирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий**1052 Khava M. Dzaurova, Nikolay Yu. Mironov, Yuliya A. Yuricheva, Vladislav V. Vlodzyanovsky, Nataliia A. Mironova, Lada Yu. Laiovich, Tatiana A. Malkina, Liudmila V. Zinchenko, Sergei F. Sokolov, Sergey P. Golitsyn**
Efficiency and safety of using the modified protocol for the administration of the domestic class III antiarrhythmic drug for the relief of paroxysmal atrial fibrillation**З.С. Валиева, Т.В. Мартынюк, С.Н. Наконечников, И.Е. Чазова**

Характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией по данным Российского национального регистра

1058 Zarina S. Valieva, Tamila V. Martynyuk, Sergei N. Nakonechnikov, Irina E. Chazova
Characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension according to the Russian National Registry**С.Н. Насонова, А.Е. Лаптева, И.В. Жиров, Д.Р. Миндзаев, С.Н. Терещенко**

Значимость мочевой кислоты для клинических исходов у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

1066 Svetlana N. Nasonova, Anastasiya E. Lapteva, Igor V. Zhirov, Dzambolat R. Mindzaev, Sergey N. Tereshchenko
Prognostic impact of uric acid in patients with acute decompensated heart failure

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

С.В. Миклишанская, О.В. Стукалова, Л.В. Соломасова, Н.А. Мазур

Жировая кардиомиопатия у больных с тяжелой степенью ожирения. Клиническое наблюдение

CASE REPORTS

1073 Sofia V. Miklishanskaya, Olga V. Stukalova, Lilia V. Solomasova, Nikolai A. Mazur

Fat cardiomyopathy in patients with severe degree of obesity. Case report

А.Е. Комлев, М.Д. Муksiнова, М.А. Саидова, Э.В. Курилина, Т.Э. Имаев

Синдром Такоцубо после паллиативной транскатетерной коррекции приобретенного аортального стеноза у пациентки с врожденным дефектом межжелудочковой перегородки. Клиническое наблюдение

1078 Alexey E. Komlev, Marina D. Muksinova, Marina A. Saidova, Ella V. Kurilina, Timur E. Imaev

Takotsubo syndrome after palliative transcatheter treatment of acquired aortic stenosis in patient with congenital ventricular septal defect. Case report

**Т.Д. Солнцева, А.Р. Денисова, О.А. Сивакова,
Н.М. Данилов, Д.В. Певзнер, И.Е. Чазова**

Успешное комбинированное лечение рефрактерной артериальной гипертензии. Клиническое наблюдение

ОБЗОРЫ

**Е.В. Цыганова, Н.В. Глухоедова, А.С. Жиленкова,
Т.И. Федосеева, Е.Н. Ющук, Н.С. Сметнева**

COVID-19 и особенности вовлечения сердечно-сосудистой системы

О.А. Дмитриева, О.Ю. Миронова, В.В. Фомин

Вакцинация против гриппа и прогноз пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

А.А. Шмальц, С.В. Горбачевский

Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у взрослых с врожденными пороками сердца

**Т.В. Мартынюк, А.А. Шмальц, С.В. Горбачевский,
И.Е. Чазова**

Оптимизация специфической терапии легочной гипертензии: возможности риоцигуата

**В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова,
Г.И. Брагина, Е.Е. Быкова**

Тактика антигипертензивной терапии в период пандемии COVID-19

**Н.А. Драгомйрецкая, А.И. Тарзиманова, Ю.С. Кучерова,
В.И. Подзолков**

Новые возможности клинического применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов: фокус на антифибротический эффект

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Г.О. Исаев, А.А. Васин, О.Ю. Миронова

Дефибрилляция: история и перспективы

**1086 Tatiana D. Solntseva, Anastasiia R. Denisova, Olga A. Sivakova,
Nikolai M. Danilov, Dmitrii V. Pevzner, Irina E. Chazova**

The clinical case of successful combined treatment of refractory arterial hypertension. Case report

REVIEWS

**1091 Elena V. Tsyganova, Nataliia V. Glukhoedova,
Aleksandra S. Zhilenkova, Tatiana I. Fedoseeva,
Elena N. Iushchuk, Natalia S. Smetneva**

COVID-19 and features of cardiovascular involvement

1100 Olga A. Dmitrieva, Olga Iu. Mironova, Victor V. Fomin

Influenza vaccination and prognosis for patients with high cardiovascular risk

1106 Anton A. Shmalts, Sergey V. Gorbachevsky

Evidence base for specific pulmonary vasodilators in adults with congenital heart disease

**1117 Tamila V. Martynyuk, Anton A. Shmalts, Sergey V. Gorbachevsky,
Irina E. Chazova**

Optimization of specific therapy for pulmonary hypertension: the possibilities of riociguat

**1125 Valery I. Podzolgov, Anna E. Bragina, Yulia N. Rodionova,
Galina I. Bragina, Ekaterina E. Bykova**

Tactics of antihypertensive therapy during COVID-19 pandemic

**1132 Natalia A. Dragomiretskaya, Aida I. Tarzimanova,
Julia S. Kucheroval, Valery I. Podzolgov**

New clinical opportunities for mineralocorticoid receptor antagonists: focus on antifibrotic effects

HISTORY OF MEDICINE

1138 Georgy O. Isaev, Andrey A. Vasin, Olga Iu. Mironova

History and perspectives of the defibrillation

Легочная артериальная гипертензия: достижения и реалии современного лечения, взгляд в будущее

Т.В. Мартынюк^{✉1,2}, И.Е. Чазова¹

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

В статье суммированы наиболее важные аспекты современного лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ): указаны цели терапии, рассматриваются вопросы стратификации риска прогрессирования ЛАГ/летальности; показаны место комбинированной специфической терапии и стратегии переключения, а также новые перспективные подходы к терапии; представлены особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у этой категории больных.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, комбинированная специфическая терапия, стратегия переключения, регистры, новая коронавирусная инфекция COVID-19

Для цитирования: Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия: достижения и реалии современного лечения, взгляд в будущее. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1009–1017. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201013

EDITORIAL

Pulmonary arterial hypertension: achievements and realities of modern treatment, a look into the future

Tamila V. Martynyuk^{✉1,2}, Irina E. Chazova¹

¹Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The paper summarizes the most important aspects of modern treatment of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): the goals of therapy are indicated, the issues of risk stratification of PAH progression/mortality, the place of combination specific therapy and switching strategies are considered, as well as new promising approaches to therapy; features of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in this category of patients are discussed.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, combined PAH-specific therapy, switching strategy, registries, new coronavirus infection COVID-19

For citation: Martynyuk TV, Chazova IE. Pulmonary arterial hypertension: achievements and realities of modern treatment, a look into the future. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (9): 1009–1017. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201013

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – редкая, тяжелая форма легочной гипертензии (ЛГ) с морфологической картиной обструктивного поражения микроциркуляторного русла легких вследствие ремоделирования сосудов, которое приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), давления в легочной артерии (ДЛА) с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [1, 2]. Диагноз ЛАГ устанавливается при выявлении гемодинамической триады – повышения среднего ДЛА (срДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. и ЛСС > 240 дин $\times$ см⁻⁵ при нормальном уровне давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) и исключения причин прекапиллярной ЛГ [1].

За последние годы специфическая терапия ЛАГ позволила достичь значительных успехов с улучшением не толь-

ко функционального статуса и качества жизни больных, но и прогноза. В 1980–90-е годы медиана выживаемости при ЛАГ неустановленного генеза – идиопатической ЛГ (ИЛГ) после установления диагноза составляла 2,8 года, а у пациентов с функциональным классом (ФК) IV (по Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ) – лишь 6 мес [3]. По данным зарубежных регистров, выживаемость больных ЛГ к 1, 3, 5-му году наблюдения достигает 91, 74, 65% [4]. По данным российского регистра, 98,9% пациентов с ЛАГ остались в живых к 1-му году наблюдения, 94,1 и 86,0% – к 3 и 5-му, что, вероятно, обусловлено значительной долей пациентов с синдромом Эйзенменгера [5].

Антагонисты кальция остаются препаратами 1-го выбора для больных ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ассоциированной с приемом аноректиков ЛАГ при наличии резерва вазодилатации [1, 2]. По данным российского регистра, у 15,2%

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии фак-та ДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(495)414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9022-8097

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9822-4357

[✉]Tamila V. Martynyuk. E-mail: trukhiniv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9022-8097

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

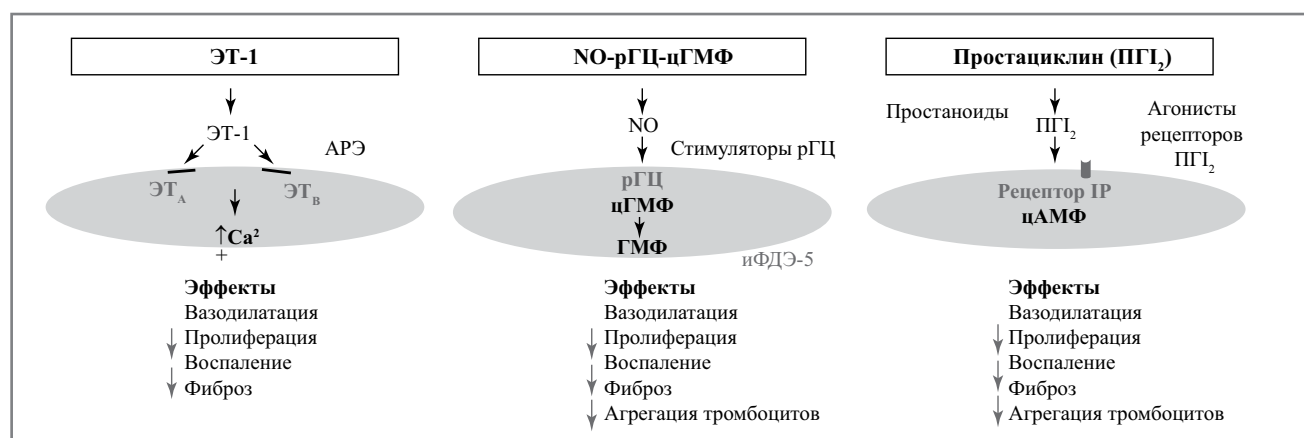


Рис. 1. Сигнальные пути в патогенезе ЛАГ – мишени для лекарственного воздействия.

Примечание. PGI_2 – простагландин I_2 , цАМФ – циклический аденозинмонофосфат.

Fig. 1. Signaling pathways in pulmonary arterial hypertension (PAH) pathogenesis as targets for drug action.

Таблица 1. Стратификация риска прогрессирования ЛАГ/летальности

Table 1. PAH progression/mortality risk stratification

Параметры риска	Низкий риск <5%*	Промежуточный риск 5–10%*	Высокий риск >10%*
Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Нет	Нет	Да
Прогрессирование заболевания	Нет	Постепенное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие**	Повторные***
ФК (ВОЗ)	I, II	III	IV
ДбМХ, м	>440	165–440	<165
Кардиопульмональный нагрузочный тест	$\text{VO}_2\text{peak} > 15$ мл/мин/кг $\text{VE}/\text{VCO}_2 < 36$	$\text{VO}_2\text{peak} 11–15$ мл/мин/кг $\text{VE}/\text{VCO}_2 36–44,9$	$\text{VO}_2\text{peak} 11–15$ мл/мин/кг $\text{VE}/\text{VCO}_2 > 45$
BNP/NT-proBNP	BNP < 50 нг/л NT-proBNP < 300 нг/л	BNP 50–300 нг/л NT-proBNP 300–1400 нг/л	BNP > 300 нг/л NT-proBNP > 1400 нг/л
ЭхоКГ/магнитно-резонансная томография сердца	СПП < 18 см ² Отсутствие выпота в перикарде	СПП 18–26 см ² Небольшой перикардальный выпот	СПП > 26 см ² Перикардальный выпот
Гемодинамика	срДПП < 8 мм рт. ст. СИ ≥ 2,5 л/мин/м ² SvO ₂ > 65%	срДПП 8–14 мм рт. ст. СИ 2,0–2,4 л/мин/м ² SvO ₂ 60–65%	срДПП > 14 мм рт. ст. СИ < 2,0 л/мин/м ² SvO ₂ < 60%

*Риск прогрессирования ЛАГ/летальности в течение года.

**Наличие редких синкопе во время тяжелой физической нагрузки или редких ортостатических синкопе.

***Повторные эпизоды синкопе при небольшой или обычной физической активности.

пациентов с ИЛГ/наследуемой ЛАГ при проведении острой фармакологической пробы отмечалось снижение срДЛА более чем на 10 мм рт. ст. с достижением абсолютной величины <40 мм рт. ст. при отсутствии снижения сердечного выброса, что соответствует критериям положительной пробы и указывает на возможность достижения целей терапии на долгосрочной основе при назначении антагонистов кальция в максимально переносимых дозах [6, 7].

Особенности патофизиологии ЛАГ при отсутствии резерва вазореактивности обозначили приоритет лекарственных препаратов, которые являются не только мощными вазодилататорами, но и обладают антиремоделирующими эффектами, оказывая влияние на мишени патогенеза – активацию системы эндотелина-1 (ЭТ-1), дефицит простагланцина и оксида азота (NO); **рис. 1** [7–9]. У ряда пациентов, несмотря на лечение, отмечается прогрессирование ЛАГ с потребностью в повторных госпитализациях по причине де-

компенсации кровообращения по большому кругу [10, 11]. Следовательно, для разработки оптимальных схем лечения требуется точное прогнозирование риска прогрессирования ЛАГ у каждого пациента.

Цели терапии и стратификация риска прогрессирования ЛАГ/летальности

Современные рекомендации указывают на обязательную оценку тяжести пациентов при верификации диагноза ЛАГ и в динамике каждые 3–6 мес с помощью панели параметров клинического, функционального, гемодинамического статуса, эхокардиографии (ЭхоКГ), уровня биомаркеров с установлением риска прогрессирования ЛАГ/летальности в течение года (**табл. 1**) [1, 2, 7]. В когортах пациентов с ЛАГ с исходным низким риском смертность в течение года достигает 2,8%, у пациентов с промежуточным и высоким риском – 9,9 и 21,2% [12].

Целью терапии являются достижение низкого риска прогрессирования ЛАГ/летальности (<5% в течение года) по всему комплексу параметров, которые включают ФК I–II (ВОЗ) и дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы – Д6МХ>380–440 м; пиковое потребление кислорода – VO_{2peak} >15 мл/мин/кг и вентиляционный эквивалент CO_2 – VE/VCO_2 <45 л/мин по данным кардиореспираторного нагрузочного теста (КРНТ); нормальные значения натрийуретического пептида; нормализация размеров и функции правого желудочка по данным ЭхоКГ или магнитно-резонансной томографии сердца; среднее давление в правом предсердии (срДПП) менее 8 мм рт. ст. и повышение сердечного индекса (СИ) более 2,5 л/мин/м² по данным КПОС.

Среди неинвазивных параметров важными компонентами шкалы стратификации риска у пациентов с разными формами ЛАГ являются параметры КРНТ – VO_{2peak} и VE/VCO_2 [1, 2, 13]. S. Gratsianskaia и соавт. провели комплексную оценку клинического статуса у 20 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца (ВПС), с применением модифицированного протокола КРНТ [14]. После оценки данных КРНТ высокий риск прогрессирования ЛАГ/летальности в течение года дополнительно был определен у 35% пациентов с ЛАГ-ВПС, а у 20% – промежуточный риск вместо низкого. Модификация риска оказала влияние на тактику лечения пациентов: после модификации риска с учетом КРНТ ранее не получавшим лечение больным была инициирована специфическая монотерапия, у больных, принимавших монотерапию (35%), добавлялся 2-й препарат. Две пациентки с резидуальной ЛАГ, в связи с невозможностью дальнейшей эскалации терапии, были направлены на трансплантацию легких [14]. Таким образом, результаты КРНТ вносят весомый вклад в комплексную оценку статуса пациентов для выбора оптимальной лечебной тактики.

В 2018 г. опубликованы данные шведского и французского регистров, регистра COMPERA, которые вызвали дискуссии о поиске идеального инструмента прогнозирования риска в когортах впервые выявленных больных и пациентов с длительным течением ЛАГ. В шведском регистре (SPANR) каждой переменной (ФК, Д6МХ, N-терминальный мозговой натрийуретический пептид – NT-proBNP, площадь правого предсердия – СПП, срДПП, выпот в полости перикарда, СИ и сатурация смешанной венозной крови кислородом – SvO_2) соответствовали баллы в зависимости от степени риска: низкий – 1, промежуточный – 2, высокий – 3. Средняя оценка для каждого пациента была получена путем деления суммы на число переменных. У пациентов с ЛАГ ($n=530$) при исходной оценке и через год наблюдения ($n=383$) показаны преимущества низкого риска с точки зрения выживаемости [15]. В регистре COMPERA ($n=1588$) наблюдалась когорта пациентов с впервые установленной ЛАГ, у которых имелись как минимум две доступные переменные: ФК (ВОЗ), Д6МХ, мозговой натрийуретический пептид – BNP или NT-proBNP, срДПП, СИ и SvO_2 [12]. Во французском регистре у 1017 пациентов с ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов, количество критериев низкого риска (ФК I или II, Д6МХ>440 м, срДПП<8 мм рт. ст., СИ≥2,5 л/мин/м²) оценивалось исходно и при 1-м контрольном визите через год после начала терапии [16]. Число критериев низкого риска на момент верификации диагноза и при повторной оценке, в среднем через 4,4 мес, позволяло установить риск смерти и потребности в трансплантации легких.

Таким образом, при оценке риска прогрессирования ЛАГ/летальности в трех европейских регистрах применя-

лись адаптированные версии модели стратификации риска, предложенной в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. [2]. В результате применения сходного набора параметров у пациентов с впервые установленной ЛАГ, большинство из которых составило когорты с ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов, доказан благоприятный прогноз у пациентов низкого риска по сравнению с другими категориями при исходной оценке и динамическом наблюдении.

Вместе с тем только меньшая часть пациентов способна достичь статуса низкого риска в ходе долгосрочного наблюдения [12, 15, 16]. У пациентов с ИЛГ старше 65 лет в регистре COMPERA одногодичная и трехлетняя выживаемость составила 90 и 68% в отличие от группы моложе 65 лет ($p=0,006$, log-rank analysis) [17]. На момент верификации диагноза ИЛГ мужчины достоверно чаще имели высокий риск в сравнении с женщинами. Пациенты с ИЛГ в возрасте ≥50 лет через 26,5 [16,25; 56,0] мес от начала лечения достоверно реже достигали целей лечения, чем пациенты моложе 50 лет [18]. При исходном ФК III–IV (ВОЗ), СИ≤2 л/мин/м² и срДЛА≥51 мм рт. ст. по данным КПОС у пациентов с ИЛГ достоверно чаще исходно определялся высокий риск летальности, который у большинства из них сохранялся в динамике. У больных с исходным ФК III–IV (ВОЗ) и СИ≤2 л/мин/м² наблюдалась достоверно меньшая продолжительность жизни с момента верификации диагноза при сравнении с пациентами с ФК I–II (ВОЗ), СИ>2 л/мин/м² и срДЛА≥51 мм рт. ст.

Неинвазивный метод оценки риска основан на применении ФК I–II (ВОЗ), Д6МХ>440 м и NT-proBNP<300 нг/л/BNP<50 нг/л для выявления пациентов с ЛАГ, достигающих очень низкого риска [19]. Число критериев точно предсказывало бессобытийную выживаемость и позволяло идентифицировать когорту пациентов с очень низким риском летальности от любых причин, по данным французского регистра и регистра COMPERA.

В наиболее крупном регистре ЛАГ REVEAL (США) выделены 12 параметров, определяющих пять групп риска с прогнозом одногодичной выживаемости [4]. Калькулятор REVEAL 2.0 стал усовершенствованной версией с включением госпитализации по всем причинам в течение предшествующего полугодия и скорости клубочковой фильтрации [10, 11]. При прогнозировании риска согласно рекомендациям ESC/ERS 2015 г. получены соответствующие баллы REVEAL 2.0: ≤6 – для низкого риска, 7–8 – для промежуточного, ≥9 – для высокого риска [19]. Представляют интерес результаты анализа по изучению взаимосвязи профиля риска с событиями заболеваемости/смертности в популяции РКИ (рандомизированное контролируемое исследование) GRIPHON при применении неинвазивного подхода французского регистра и калькулятора REVEAL 2.0 [14]. В РКИ фазы III GRIPHON при оценке эффективности и безопасности селексиага у 1156 пациентов с ЛАГ показано снижение риска событий заболеваемости/смертности на 40% ($p<0,001$) по сравнению с плацебо [2]. По формуле французского национального регистра вероятность увеличения числа критериев низкого риска к 26-й неделе терапии по сравнению с исходным была выше у пациентов, принимавших селексиаг (отношение шансов – ОШ 1,69, 95% доверительный интервал – ДИ 1,28–2,24; $p=0,0002$) [20]. Вероятность улучшения статуса риска при терапии селексиагом была показана и при оценке REVEAL 2.0 (ОШ 1,84, 95% ДИ 1,41–2,40; $p<0,0001$).

Стратегия комбинированной терапии. Последовательное или одновременное применение двух или трех

Таблица 2. Последовательная комбинированная специфическая терапия у больных ЛАГ**Table 2. Sequential combination specific therapy in PAH patients**

Группы препаратов	Класс рекомендаций/уровень достоверности доказательств					
	ФК II		ФК III		ФК IV	
Силденафил → + мацитентан	I	B	I	B	IIa	C
Бозентан → + риоцигуат	I	B	I	B	IIa	C
Бозентан → + илопрост инг.	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Селексиаг → + АРЭ и/или иФДЭ-5	I	B	I	B	–	–
Силденафил → + амбризентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Силденафил → + бозентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Бозентан → + силденафил	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C

лекарственных препаратов разных классов представляет собой перспективное направление терапии ЛАГ [1, 2, 7]. Преимуществом комбинированной специфической терапии является синергизм действия, обусловленный влиянием препаратов на разные пути патогенеза ЛАГ. Эффективность сочетания препаратов определяется с учетом межлекарственных взаимодействий и побочных эффектов.

Начальная комбинированная специфическая терапия стала важнейшей стратегией лечения в соответствии с рекомендациями ESC/ERS 2015 г. [2]. Пациентам с ЛАГ с исходным низким или промежуточным риском показана стартовая комбинация амбризентана и тадалафила. В РКИ AMBITION (A randomised, Multicenter study of First-Line amBrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension) эта двойная терапия у 500 пациентов с ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ) приводила к достоверному снижению риска прогрессирования заболевания и недостижения клинического ответа на 50%, приросту Д6МХ и снижению уровня NT-proBNP по сравнению с монотерапией каждым из препаратов [21].

Экспертами VI Всемирного симпозиума по ЛГ в 2018 г. отмечено, что у пациентов с впервые выявленной ЛАГ начальная комбинированная терапия амбризентаном и тадалафилом в сравнении с монотерапией приводила к достоверному улучшению клинических исходов при длительном назначении (РКИ AMBITION). Последовательная комбинированная терапия у больных ранее установленной ЛАГ доказала улучшение клинических исходов при краткосрочном (метаанализы) и при длительном назначении (РКИ SERAPHIN/GRIPHON) [2, 22]. Преимущества последовательной двойной комбинированной специфической терапии перед монотерапией доказаны в отношении улучшения показателей гемодинамики и переносимости физической нагрузки. Однако влияние комбинированной терапии на смертность пациентов с ЛАГ не удалось подтвердить статистически, учитывая возможный эффект предшествующей терапии, а также назначение при клиническом ухудшении, как правило, в качестве терапии спасения, при этом в группе контроля отмечалась низкая смертность [2, 22].

Эксперты Кельнского консенсуса в 2018 г. предложили стартовую двойную пероральную специфическую терапию для лечения пациентов с классической формой ЛАГ без коморбидных состояний при исходном низком или промежуточном риске, а при высоком риске – стартовую тройную терапию, включающую внутривенные простагоиды [23]. Для пациентов с ЛАГ с заболеваниями легких, наличием факторов риска (≥ 3) патологии левого желудочка [артери-

альная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение (индекс массы тела >30 кг/м²), дилатация левого предсердия, фибрилляция предсердий] в качестве 1-го выбора рассматривается специфическая монотерапия с дальнейшей эскалацией, при необходимости – под контролем переносимости.

В российской практике следует учитывать определенные сложности, предшествующие получению ЛАГ-специфической терапии во многих регионах нашей страны; фармакоэкономический аспект и отсутствие парентеральных простагоидов ограничивают возможности комбинированной терапии [24]. В Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ 2019 г. подчеркивается, что последовательная комбинированная терапия является наиболее широко используемой стратегией в клинической практике: от монотерапии к добавлению 2-го, а затем 3-го препарата (табл. 2). Пациентам с ЛАГ с высоким риском прогрессирования ЛАГ/летальности показана стартовая комбинированная терапия ингаляционным илопростом в сочетании с риоцигуатом или силденафилом с учетом быстроты наступления клинического ответа [1].

Результаты недавно завершившегося многоцентрового плацебо-контролируемого РКИ фазы IIIb TRITON (NCT02558231) указывают на то, что поиск оптимальных схем комбинированной терапии еще продолжается. Впервые сравнивалась эффективность начальной тройной (мацитентан, тадалафил и селексиаг) и двойной комбинированной терапии (мацитентан и тадалафил) у ранее не леченных больных с ИЛГ/наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов или токсинов, ЛАГ, ассоциированной с системным заболеванием соединительной ткани (СЗСТ) или ВИЧ или ВПС (не менее года после хирургической коррекции), в возрасте 18–75 лет [25]. Исходная Д6МХ составляла >50 м, 79% больных с ФК III–IV (ВОЗ) по данным КПОС, срДЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА/конечно-диастолическое давление в левом желудочке (КДД ЛЖ) ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС ≥ 480 дин·с·см⁻⁵.

Мацитентан и тадалафил назначались после рандомизации, селексиаг ($n=123$)/плацебо ($n=124$) – на 15-й день с титрацией дозы до 12 нед. Эффективность и безопасность оценивались слепым методом после завершения визита на 26-й неделе последним рандомизированным пациентом. Медиана наблюдения составила 77,6 и 75,8 нед при стартовой тройной или двойной терапии соответственно. Снижение ЛСС (первичная конечная точка) через 26 нед составило 54 и 52% в группах тройной и двойной терапии ($p>0,05$) [25]. Сопоставимое достоверное улучшение

функционального и гемодинамического статуса, уровня NT-proBNP через 26 нед отмечалось в обеих группах. Риск прогрессирования ЛАГ снижался на 41% при начальной тройной терапии (ОШ 0,59, 95% ДИ 0,32–1,09; $p=0,087$) по сравнению с начальной двойной терапией.

Стратегия переключения. В практике лечения больных ЛАГ замена ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) на стимулятор растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) – риоцигуат стала установленным подходом [1, 7]. Терапевтическое действие иФДЭ-5 зависит от концентрации NO и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), которые снижены у пациентов с ЛАГ. иФДЭ-5 предотвращают деградацию цГМФ за счет блокады ФДЭ-5, однако сохранение активности других изоформ фосфодиэстеразы способствует потере субстрата. Риоцигуат, напрямую активируя рГЦ и повышая чувствительность фермента к NO, оказывает мощный эффект в условиях сниженной биодоступности последнего [9].

Концепция преимуществ стимуляторов рГЦ перед иФДЭ-5 тестировалась в проспективном международном многоцентровом открытом несравнительном исследовании IIIb фазы RESPITE (Riociguat Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to Phosphodiesterase-5 Inhibitor) по оценке безопасности и эффективности перехода с терапии иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ промежуточного риска [ФК III (ВОЗ), Д6МХ 165–440 м, ЛСС > 400 дин·с·см⁻⁵, СИ < 3 л/мин/м², срДЛА > 30 мм рт. ст. при КПОС на момент включения], несмотря на прием стабильных доз силденафила (60–240 мг/сут) или тадалафила (40 мг/сут) ≥ 90 дней, 80% больных получали также антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ). Через 24 нед у 54% пациентов отмечались улучшение ФК до I–II (ВОЗ), достоверное увеличение Д6МХ, улучшение ЛСС и СИ, снижение уровня NT-proBNP [26].

В российском пилотном исследовании изучалась эффективность риоцигуата у пациентов с ИЛГ ($n=20$), 12 из которых ранее не получали ЛАГ-специфическую терапию, а 8 больных принимали силденафил в течение не менее 3 мес с сохранением промежуточного риска. Всем пациентам назначался риоцигуат с титрацией дозы до максимальной – 7,5 мг в день в соответствии со стандартным алгоритмом. Через 12 нед лечения оценивались ФК (ВОЗ), Д6МХ, показатели ремоделирования сердца и сердечно-сосудистого сопряжения по данным ЭхоКГ. В результате лечения отмечалось значимое улучшение ФК как у ранее не леченных пациентов, так и у больных после переключения на риоцигуат с достоверным приростом Д6МХ через 12 нед по сравнению с исходным (+76,8 и +71,6 м соответственно), улучшением систолической функции правого желудочка, сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка и легочной артерии [27].

В открытом РКИ REPLACE (Riociguat replacing PDE5i therapy evaluated Against Continued PDE5i therapy, NCT02891850) эффективность замены иФДЭ-5 на риоцигуат сравнивалась с режимом продолжающейся терапии иФДЭ-5 у больных ЛАГ промежуточного риска [28]. Первичная конечная точка была выбрана согласно рекомендациям VI Всемирного симпозиума по ЛГ как достижение клинического улучшения двух из трех следующих критериев: увеличение Д6МХ ≥ 10% ≥ 30 м по сравнению с исходным, ФК I–II (ВОЗ), снижение уровня NT-proBNP ≥ 30% по сравнению с исходным через 24 нед терапии при отсутствии клинического ухудшения. В исследование включались пациенты в возрасте 18–75 лет с ЛАГ промежуточного риска – ФК III (ВОЗ) и Д6МХ 165–440 м, несмотря

на терапию иФДЭ-5 в стабильных дозах как в монотерапии, так и в комбинации с АРЭ в течение не менее 6 нед до рандомизации. Пациенты были случайным образом распределены (1:1) для продолжения лечения иФДЭ-5 силденафилом ≥ 60 мг в день или тадалафилом 20–40 мг в день (группа иФДЭ-5) или замены на риоцигуат в дозе до 2,5 г 3 раза в день (группа риоцигуата) с использованием интерактивной голосовой и веб-системы, предполагающей стратификацию в зависимости от причины ЛАГ.

Из 293 скринированных пациентов сформированы группы риоцигуата ($n=111$) или иФДЭ-5 ($n=115$), из которых 211 пациентов завершили исследование. В группе риоцигуата после завершения фазы подбора дозы 84 (78%) пациента достигли максимальной дозы 2,5 мг 3 раза в день; 9 (8%) – 2,0 мг 3 раза в день и 15 (14%) – меньших доз препарата. Первичная конечная точка была достигнута у 41% больных в группе риоцигуата и у 20% в группе иФДЭ-5 (ОШ 2,78, 95% ДИ 1,53–5,06; $p=0,0007$). Клиническое ухудшение наблюдалось у 1% больных в группе риоцигуата (госпитализация по причине ухудшения ЛАГ) и у 9% – в группе иФДЭ-5 [госпитализация по причине ухудшения ЛАГ ($n=9$); прогрессирование ЛАГ ($n=1$); ОШ 0,10, 95% ДИ 0,01–0,73; $p=0,0047$]. Более выраженное улучшение наблюдалось в группе риоцигуата и в отношении Д6МХ и NT-proBNP по сравнению с группой иФДЭ-5. Таким образом, на фоне смены терапии с иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ промежуточного риска наблюдались значительно более высокая вероятность достижения клинического улучшения и снижение риска развития клинического ухудшения по сравнению с пациентами, продолжившими лечение иФДЭ-5. Стратегия переключения с иФДЭ-5 на риоцигуат может рассматриваться в качестве оптимального подхода лекарственной терапии.

За последние годы интенсивно пополняются данные в пользу стратегии переключения при применении АРЭ – замены бозентана или амбризентана на мацитентан у пациентов с ЛАГ, которые прописаны в Евразийских рекомендациях по ЛГ 2019 г. [1, 7].

1. Совместное назначение мацитентана и силденафила предпочтительно в связи с отсутствием межлекарственного взаимодействия. При назначении комбинации бозентана и силденафила установлено межлекарственное взаимодействие с возможным снижением концентрации силденафила [8].
2. Бозентан является умеренным индуктором CYP3A4 и CYP2C9. При применении препаратов, действующих на CYP3A4 (симвастатин, силденафил) или CYP2C9 (варфарин), есть вероятность повышения их концентрации в плазме, что может потребовать коррекции дозы. При приеме бозентана снижается эффективность гормональных контрацептивов, что требует применения двойной контрацепции у женщин детородного возраста. Мацитентан не влияет на фармакокинетику перечисленных препаратов [8].
3. Замена бозентана на мацитентан должна рассматриваться у пациентов с СЗСТ с наихудшим прогнозом в группе ЛАГ [1]. Мацитентан и риоцигуат, доказавшие в РКИ эффективность в отношении долгосрочных исходов, являются препаратами II поколения в отличие от бозентана и силденафила, влияющих в основном на симптоматику ЛАГ. Такой же подход следует рассматривать и для пациентов с ЛАГ-ВИЧ [1, 8].
4. У пациентов с впервые выявленной ЛАГ следует рассматривать мацитентан в качестве 1-го выбора в связи с доказанным влиянием на риск заболеваемости/смертности, частоту госпитализаций (РКИ SERAPHIN) [2, 8].

5. Пациенты, которые на фоне терапии бозентаном имеют или имели нарушения функции печени, а также при отсутствии возможности контролировать печеночные тесты.

6. Однократный прием мацитентана повышает приверженность пациентов лечению [1].

Переключение не рекомендуется при развитии клинического ухудшения. При замене бозентана на мацитентан, в том числе при применении его комбинации с силденафилом, для поддержания эффектов АРЭ рекомендуется начинать прием мацитентана 10 мг однократно в сутки через 24 ч после приема последней дозы бозентана.

Перспективные направления терапии ЛАГ. При изучении генетического аспекта ЛАГ выявлено, что 80% больных с семейным анамнезом и 25% пациентов с ИЛГ имеют мутации гена, кодирующего рецептор типа 2 белка костного морфогенеза (bone morphogenetic protein receptor 2 – BMPR2) из семейства трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [29]. У пациентов с ЛАГ выявляются мутации генов, кодирующих активин-рецептор-подобную киназу-1 (ALK1), эндоглин и белки семейства трансформирующего ростового фактора (BMPR1B, SMAD9) [2, 7]. При мутации BMPR2/ALK1 показана повышенная пролиферация эндотелиальных и гладкомышечных клеток под действием факторов роста [30]. Чрезвычайное разнообразие и тканевая специфичность системы SMAD, гетерогенность разных подтипов рецепторов TGF/BMP (bone morphogenetic protein) могут объяснить локализацию поражений в мелких легочных артериях [29].

Нарушение передачи сигналов BMPR2 у пациентов с ЛАГ привело к гипотезе о том, что на сигнальный путь можно воздействовать фармакологическим путем. Одним из наиболее перспективных препаратов является сотатерсепт. Этот гибридный белок воздействует на дисбаланс активина – фактора дифференцировки роста и сигнальный путь BMP, вызывая инактивацию пути TGF- β . Препарат связывает лиганд рецептора активина, который включает внеклеточный домен рецептора активина типа IIA, связанный с Fc-доменом иммуноглобулина G. Доказана роль рецептора активина в развитии наследственной геморрагической телеангиэктазии. Рецептор активина связывает внеклеточный активин и предотвращает активацию нативного клеточного рецептора активина, а область Fc, по-видимому, является стабилизирующей частью белка. Изучаются и другие препараты – адалимумаб и этанерсепт, которые взаимодействуют с Fc-связанным белком слияния.

В исследовании фазы II PULSAR (A Study of Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension) у пациентов с ЛАГ через 24 нед лечения сотатерсептом достигалось достоверное снижение ЛСС (первичная конечная точка) по сравнению с группой плацебо на $162 \pm 33,3$ дин $\times$ см $\times$ с $\times$ м $^{-5}$ при назначении препарата в дозе 0,3 мг/кг и $-256 \pm 29,6$ дин $\times$ с/см $^{-5}$ – при применении в дозе 0,7 мг/кг [31]. В исследование были включены 106 пациентов со стабильным течением ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ), получавших предшествующую монотерапию, двойную или тройную ЛАГ-специфическую терапию, включая парентеральные простагландины. Всего 70% пациентов, получавших сотатерсепт, имели ИЛГ или наследуемую ЛАГ, а 20% – ЛАГ вследствие СЗСТ. У последних мутации BMPR2 встречаются редко, но функция рецепторов может быть нарушена. В подгрупповом анализе сотатерсепт оказался эффективным при назначении в двух дозовых режимах у пациентов, получавших монотерапию, двойную или тройную специфическую терапию. Снижение ЛСС было обусловлено снижением срдЛА без существенной динамики сердечного выброса или ДЗЛА. Доклинические данные показали, что со-

татерсепт оказывает прямое влияние на ремоделирование легочных сосудов, что может объяснить такое влияние на уровень ДЛА [30]. При назначении сотатерсепта 0,3 и 0,7 мг/кг у 23% пациентов улучшился функциональный статус. Через 24 нед лечения Д6МХ улучшалась достоверно на 54 ± 6 м по сравнению с плацебо ($+29 \pm 9$ м) [плацебо-корригированный прирост $+21,4$ м]. В группе сотатерсепта отмечена достоверная положительная динамика NT-proBNP (-651 пг/мл).

Таким образом, сотатерсепт – 1-й препарат, воздействующий на систему TGF- β , который показал положительный клинический эффект в 24-недельном клиническом исследовании. Представляет интерес и тестирование других лигандов и рецепторов суперсемейства TGF- β , которые могут быть вовлечены в патогенез ЛАГ. В настоящее время продолжают исследования по изучению микроРНК, лиганда BMP9, блокирующих антител и др. [30].

Процессы ремоделирования легочных артерий при ЛАГ имеют общие черты с формированием опухолевого процесса [29, 32]. Аномальный клеточный ответ при ремоделировании легочных артерий обусловлен множеством факторов роста (тромбоцитарный фактор роста – PDGF, фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, фактор роста сосудистого эндотелия – VEGF), из которых большинство реализует действие за счет связывания с трансмембранными рецепторами тирозинкиназы. При применении ингибиторов тирозинкиназы достигалась реверсия легочного сосудистого ремоделирования за счет антипролиферативного эффекта и усиления апоптоза [32]. В 24-недельном РКИ фазы III IMPRES (Imatinib Improves Exercise Capacity and Hemodynamics at 24 Weeks as Add-on Therapy in Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension Patients) иматиниб/плацебо ($n=103/99$) назначались тяжелым пациентам с ЛАГ с сохранением ЛСС >800 дин $\times$ с $\times$ с $\times$ м $^{-5}$, несмотря на прием двойной ЛАГ-специфической терапии. При оценке первичной конечной точки достигнут прирост Д6МХ $+32$ м ($p=0,002$); при изучении вторичных конечных точек – улучшение ЛСС -379 дин $\times$ с $\times$ с $\times$ м $^{-5}$ ($p<0,001$), СИ $+0,88$ л/мин/м 2 ($p<0,001$), уровня NT-proBNP $-45,1$ пг/мл ($p=0,04$) [33]. Однако дальнейшее изучение препарата было прекращено по причине тяжелых осложнений: у 2 больных, получавших иматиниб в течение 24 нед плацебо-контролируемого исследования, и у 6 – в фазе открытого наблюдения развились субдуральные гематомы.

При назначении ингибитора тирозинкиназы дазатиниба больным с хроническим миелолейкозом в редких случаях отмечалось развитие прекапиллярной ЛГ [34]. Препарат вследствие блокады фермента киназы Src может вызывать дисбаланс между пролиферативным и антипролиферативным влияниями в отношении эндотелия и гладкомышечных клеток легочных артерий [7]. В перечне факторов риска ЛАГ дазатиниб рассматривается в качестве вероятного фактора, поскольку в серии клинических случаев показаны причинно-следственная связь между приемом препарата и развитием ЛАГ, а также регресс изменений в ряде случаев после прекращения лечения [1, 2, 7, 34].

COVID-19 и ЛАГ. Пандемия новой коронавирусной инфекции изменила рутинную практику ведения пациентов с ЛАГ. Эта категория больных не подвержена большому риску заболеваемости COVID-19, однако ЛАГ может ассоциироваться с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции [35, 36]. К настоящему времени отмечены довольно низкая заболеваемость COVID-19 при ЛАГ и относительно благоприятное течение инфекционного процесса. По данным 77 экспертных центров по ЛГ в США, заболеваемость COVID-19 среди пациентов с ЛАГ составила 2,1 случая на 1 тыс. пациентов, что соответст-

ет частоте инфицирования COVID-19 среди населения в целом [37]. По результатам опроса российских пациентов с ЛАГ весной 2020 г. в Москве и Московской области, ЦФО, Хабаровском крае, Татарстане, Кемеровской и Волгоградской областях было показано, что строгие меры самоизоляции соблюдались в 78,8% случаев. Высокая приверженность этой категории пациентов соблюдению карантинных мер отмечена во многих странах мира.

Для объяснения особенностей течения COVID-19 при ЛАГ были предложены гипотезы, которые требуют подтверждения. При заражении SARS-CoV-2 протективное действие оказывают механизмы легочной васкулопатии при ЛАГ и/или применение ЛАГ-специфических препаратов [38]. АРЭ, NO, иФДЭ-5 и простагоиды при вирусной инфекции могут снизить воспалительный ответ, улучшать газообмен, нельзя исключить влияние на репликацию вируса. Постоянная антикоагулянтная терапия является возможным защитным механизмом, учитывая высокий риск тромбозов *in situ* при COVID-19 [35, 36].

Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) как компонент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является функциональным рецептором коронавируса SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках [36]. При COVID-19 отмечаются низкие уровни ангиотензина, что приводит к усилению легочной вазоконстрикции и нарушению регуляции гипоксических вазоконстрикторных механизмов. При ЛАГ отмечаются сниженные уровни АПФ-2. Рекомбинантный АПФ-2, легочная сверхэкспрессия АПФ-2 и активаторы АПФ-2 снижают ДЛА за счет увеличения продукции ангиотензина и биодоступности NO в эндотелии [37]. АРЭ могут ингибировать и эффекты ангиотензина II, оказывая влияние на его продукцию.

NO обладает противовирусной активностью в отношении SARS-CoV. Ингаляционная терапия способствовала снижению ДЛА, улучшению сатурации крови O_2 и уменьшению времени искусственной вентиляции легких в сравнении с контрольной группой у пациентов с атипичной пневмонией [37]. При назначении NO или илопроста ингаляционно (off-label) отмечаются позитивные эффекты при остром респираторном дистресс-синдроме с улучшением параметров газообмена даже при отсутствии ЛАГ [38].

Пациенты с ЛАГ должны следовать рекомендациям для лиц высокого риска и продолжать терапию в полном объеме. При COVID-19 проводятся лечение вирусной инфекции, поддерживающие меры, респираторная поддержка, гемодинамический контроль для оптимизации преднагрузки пра-

вого желудочка и снижения его постнагрузки с помощью легочных вазодилаторов, при необходимости назначаются инотропные и вазопрессорные препараты. Показано безопасное сочетание ЛАГ-специфических препаратов со средствами этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 [35, 36]. При тяжелых респираторных инфекциях, требующих госпитализации в отделения интенсивной терапии, оптимально ведение пациентов в специализированных центрах, способных обеспечить весь объем медицинской помощи (интенсивная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация, трансплантация легких).

Заключение

Современные подходы к лечению ЛАГ как заболевания с прогрессирующим, нередко злокачественным характером течения основаны на применении высокоэффективных препаратов патогенетического действия и раннем назначении рациональных комбинаций. В условиях, когда стабильное течение заболевания рассматривается скорее как исключение, чем как правило, стратификация риска прогрессирования ЛАГ/летальности призвана улучшить подходы к выбору оптимальной тактики лечения. В текущей эпидемиологической ситуации важно помнить о том, что воздействие новой коронавирусной инфекции в сочетании со стрессовым фактором выступает в качестве мощных триггеров клинического ухудшения.

Дальнейший прогресс в терапии ЛАГ связан как с ранним назначением рациональной комбинированной терапии, так и с созданием новых лекарственных препаратов. Прежде всего это более эффективные и безопасные или более удобные для применения формы лекарственных препаратов, воздействующие на установленные мишени патогенеза, а также поиск оптимальных схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии, включающей АРЭ, простагоиды, иФДЭ-5 или стимуляторы гуанилатциклазы, и применение стратегии переключения у больных, сохраняющих промежуточный риск. Перспективы лечения связаны с созданием лекарственных препаратов, воздействующих на новые мишени патогенеза, которые ответственны за ремоделирование легочного сосудистого русла, а также разработкой приборов для улучшения и поддержания функции правого желудочка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПС – врожденный порок сердца
ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии
ДИ – доверительный интервал
ДЛА – давление в легочной артерии
Д6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы
ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия
иФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
КРНТ – кардиореспираторный нагрузочный тест
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
ОШ – отношение шансов
рГЦ – растворимая гуанилатциклаза
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани

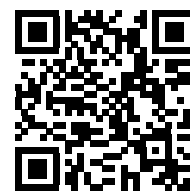
СИ – сердечный индекс
срДЛА – среднее давление в легочной артерии
срДПП – среднее давление в правом предсердии
ФК – функциональный класс
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
ЭТ-1 – эндотелин-1
ЭхоКГ – эхокардиография
BMP (bone morphogenetic protein) – белок костного морфогенеза
BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2) – рецептор типа 2 белка костного морфогенеза
BNP – мозговой натрийуретический пептид
NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пептид
СИП – площадь правого предсердия
SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови
TGF-β – трансформирующий фактор роста β
VE/VCO₂ – вентиляционный эквивалент CO₂
VO_{2peak} – пиковое потребление кислорода

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-122 [Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2020;1:78-122 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-1-78-122
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119. DOI:10.1183/13993003.01032-2015
3. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115:343-9. DOI:10.7326/0003-4819-115-5-343
4. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142:448-56. DOI:10.1378/chest.11-1460
5. Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С., и др. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):56-64 [Chazova IE, Arkhipova OA, Valieva ZS, et al. Pulmonary hypertension in Russia: the first results of the National Registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(9):56-64 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.01.000024
6. Chazova I, Martynyuk T, Valieva Z, et al. Clinical and instrumental characteristics of newly diagnosed patients with various forms of pulmonary hypertension according to the Russian National Registry. *BioMed Research International*. 2020. Article ID 6836973. DOI:10.1155/2020/6836973
7. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. Серия: Библиотека ФГБУ «НИМЦ кардиологии» Минздрава России. М.: Медицинское информационное агентство. 2018 [Martynyuk TV. Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment. Series: Library of the Federal State Budgetary Institution "NIMC of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2018 (in Russian)].
8. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Новые горизонты применения антагониста рецепторов эндотелина второго поколения мацитентана у пациентов с легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2018;90(4):72-80 [Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. New horizons of endothelin receptor antagonists of the second generation in patients with pulmonary hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(4):72-80 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890472-80
9. Грацианская С.Е., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Достижения современной специфической терапии легочной артериальной и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: фокус на стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. *Терапевтический архив*. 2020;92(9):77-84 [Gratsianskaia SE, Valieva ZS, Martynyuk TV, et al. The achievements of the modern specific therapy of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: focus on the stimulator of soluble guanylate cyclase riociguat. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(9):77-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.09.000717
10. Frantz RP, Schilz RJ, Chakinala MM, et al. Hospitalization and survival in patients using epoprostenol for injection in the PROSPECT observational study. *Chest*. 2015;147:484-94. DOI:10.1378/chest.14-1004
11. Frost AE, Badesch DB, Miller DP, et al. Evaluation of the predictive value of a clinical worsening definition using 2-year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL Registry analysis. *Chest*. 2013;144:1521-9. DOI:10.1378/chest.12-3023
12. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50:170740. DOI:10.1183/13993003.00740-2017
13. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: Comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005;112:828-35. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800
14. Gratsianskaia S, Valieva Z, Taran I, Martynyuk T. The role of the cardiopulmonary exercise testing in assessment of the severity of patients with PAH associated with congenital heart disease. *Eur Respir J*. 2019;54(Suppl. 63):PA4759
15. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4175-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehx257
16. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50:170889. DOI:10.1183/13993003.00889-2017
17. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):871-80. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.10.026
18. Таран И.Н., Белевская А.А., Валиева З.С., и др. «Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного статуса: особенности течения заболевания и прогноз. *Пульмонология*. 2020;30(4):427-36 [Taran IN, Belevskaia AA, Valieva ZS, et al. "Portrait" of patients with idiopathic pulmonary hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension depending on comorbid status: current and prognosis features. *Pulmonologiya*. 2020;30(4):427-36 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-4-427-436
19. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliot CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison to ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest*. 2019;156:323-37. DOI:10.1016/j.chest.2019.02.004
20. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:300-9. DOI:10.1016/j.healun.2019.12.013
21. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834-44. DOI:10.1056/NEJMoA1413687
22. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801889. DOI:10.1183/13993003.01889-2018
23. Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:37-45. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.08.082
24. Шмалц А.А., Горбачевский С.В. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):80-5 [Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Advantages and limitations of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension patients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):80-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.000840
25. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Efficacy and Safety of Initial Triple Oral Versus Initial Double Oral Combination Therapy in Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Results of the Randomized Controlled TRITON Study. *Am J of Respir and Crit Care Med* 2020;201:A2928. Available at: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrcmconference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A2928. Accessed: 20.08.2021.
26. Hoeper MM, Corris PA, King JR, et al. The RESPITE Study: Riociguat In Patients With PAH And An Inadequate Response To Phosphodiesterase 5 Inhibitors. *Am J Crit Care Med*. 2016;193:A6315. DOI:10.1183/13993003.02425-2016
27. Taran IN, Belevskaya AA, Saidova MA, et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling. *Lung*. 2018;196(6):745-53. DOI:10.1007/s00408-018-0160-4

28. Hoepfer M, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;S2213-2600(20)30532-4. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30532-4
29. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801899. DOI:10.1183/13993003.01899-2018
30. Newman JH. Molecular Rescue in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1271-2. DOI:10.1056/NEJMe2036314
31. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs J, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2021;384:1204-15. DOI:10.1056/NEJMoa2024277
32. Grimminger F, Schermuly RT. PDGF receptor and its antagonists: role in treatment of PAH. *Adv Exp Med Biol*. 2010;661:435-46. DOI:10.1007/978-1-60761-500-2_28
33. Shah AM, Campbell P, Rocha GQ, et al. Effect of imatinib as add-on therapy on echocardiographic measures of right ventricular function in patients with significant pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2015;36(10):623-32. DOI:10.1093/eurheartj/ehu035
34. Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125:2128-37. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921
35. Мартынюк Т.В., Алеевская А.М., Родненков О.В., и др. Ведение пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;2:54-60 [Martynyuk TV, Aleevskaya AM, Rodnenkov OV, et al. Management of patients with pulmonary arterial hypertension in the pandemic of a new coronavirus infection. *Eurasian Heart Journal*. 2020;2:54-60 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-2-54-60
36. Farha S. COVID-19 and pulmonary hypertension. *Cleve Clin J Med*. 2020;ccc021. DOI:10.3949/ccjm.87a.ccc021
37. Lee JD, Burger CD, Delossantos GB, et al. A survey-based estimate of COVID-19 Incidence and Outcomes among Patients with PAH or CTEPH and Impact on the Process of Care. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(12):1576-82. DOI:10.1513/AnnalsATS.202005-521OC
38. Horn EM, Chakinala M, Oudiz R, et al. Could pulmonary arterial hypertension patients be at a lower risk from severe COVID-19? *Pulmonary Circulation*. 2020;10(2):1-2. DOI:10.1177/2045894020922799

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии

А.В. Аксенова^{✉1}, О.А. Сивакова¹, Н.В. Блинова¹, Н.М. Данилов¹, Е.М. Елфимова¹, О.А. Кисляк², А.Ю. Литвин^{1,2}, Е.В. Ошепкова¹, В.В. Фомин³, Н.М. Чихладзе¹, Г.В. Шелкова¹, И.Е. Чазова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Диагностика резистентной артериальной гипертензии (РАГ) позволяет выделить отдельную группу больных, у которых необходимо использование специальных диагностических методов и подходов к лечению. Устранение обратимых факторов, приводящих к развитию РАГ, таких как неприверженность терапии, неоптимально подобранная терапия, вторичные формы артериальной гипертензии, приводит к улучшению прогноза больного. Большинство лиц с РАГ следует обследовать для исключения первичного альдостеронизма, стеноза почечной артерии, хронической болезни почек и обструктивного апноэ во сне. Алгоритм обследования больных, рекомендации по изменению образа жизни и поэтапный план терапии позволяют улучшить контроль уровня артериального давления. Желательно использование максимально упрощенной схемы лечения и комбинированных препаратов длительного действия. Отдельной категории больных целесообразно выполнение радиочастотной денервации почечных артерий.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, неприверженность терапии, лечение, вторичные формы, радиочастотная денервация

Для цитирования: Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В., Данилов Н.М., Елфимова Е.М., Кисляк О.А., Литвин А.Ю., Ошепкова Е.В., Фомин В.В., Чихладзе Н.М., Шелкова Г.В., Чазова И.Е. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1018–1029. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201007

CONSENSUS

Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management

Anna V. Aksenova^{✉1}, Olga A. Sivakova¹, Nataliia V. Blinova¹, Nikolai M. Danilov¹, Evgeniia M. Elfimova¹, Oksana A. Kisliak², Aleksandr Yu. Litvin^{1,2}, Elena V. Oshchepkova¹, Victor V. Fomin³, Novella M. Chikhladze¹, Galina V. Shelkova¹, Irina E. Chazova¹

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The diagnosis of resistant arterial hypertension allows us to single out a separate group of patients in whom it is necessary to use special diagnostic methods and approaches to treatment. Elimination of reversible factors leading to the development of resistant arterial hypertension, such as non-adherence to therapy, inappropriate therapy, secondary forms of arterial hypertension, leads to an improvement in the patient's prognosis. Most patients with resistant hypertension should be evaluated to rule out primary aldosteronism, renal artery stenosis, chronic kidney

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Аксенова Анна Владимировна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(495)414-61-86; e-mail: aksenovaannav@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8048-4882

Сивакова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием, врач-кардиолог 5-го кардиологического отд.-ния Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0060-095X

Блинова Наталия Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-5215-4894

Данилов Николай Михайлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-9853-9087

Елфимова Евгения Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3140-5030

✉ **Anna V. Aksenova.** E-mail: aksenovaannav@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8048-4882

Olga A. Sivakova. ORCID: 0000-0002-0060-095X

Nataliia V. Blinova. ORCID: 0000-0001-5215-4894

Nikolai M. Danilov. ORCID: 0000-0001-9853-9087

Evgeniia M. Elfimova. ORCID: 0000-0002-3140-5030

disease, and obstructive sleep apnea. The algorithm for examining patients, recommendations for lifestyle changes and a step-by-step therapy plan can improve blood pressure control. It is optative to use the most simplified treatment regimen and long-acting combined drugs. For a separate category of patients, it is advisable to perform radiofrequency denervation of the renal arteries.

Keywords: resistant arterial hypertension, non-adherence to therapy, treatment, secondary forms, radiofrequency denervation

For citation: Aksenova AV, Sivakova OA, Blinova NV, Danilov NM, Elfimova EM, Kisliak OA, Litvin AY, Oshchepkova EV, Fomin VV, Chikhladze NM, Shelkova GV, Chazova IE. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh). 2021; 93 (9): 1018–1029. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201007

Определение резистентной АГ

Резистентная артериальная гипертония (РАГ) – артериальная гипертония (АГ), при которой рекомендуемая стратегия лечения с применением 3 препаратов, включая диуретик, в максимальных или максимально переносимых дозах, не позволяет достичь целевых уровней артериального давления – АД (систолическое АД – САД < 140 мм рт. ст., диастолическое АД – ДАД < 90 мм рт. ст.) при исключении псевдорезистентности к лечению (в том числе неприверженности терапии) и подтверждении недостижения целевых значений АД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) или домашнего мониторинга АД (самоконтроль АД – САД); **рис. 1** [1]. Выделение РАГ позволяет идентифицировать группу больных, имеющих более высокий риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти, большую вероятность наличия вторичных форм АГ, развития побочных эффектов терапии и большую пользу от специальных диагностических или терапевтических подходов для контроля АД.

Распространенность РАГ

В клинических и эпидемиологических исследованиях (ALLHAT [2], ASCOT [3], INVEST [4], CONVINCENCE [5], LIFE [6], VALUE [7]), в которых приверженность терапии была оптимизирована, доля больных, не достигших целевых значений АД, несмотря на прием 3 и более антигипертензивных препаратов (АГП), составляла от 15 до 61%. Распространенность резистентной АГ, по данным исследования NHANES [8], отмечена на уровне 0,6%.

пертензивных препаратов (АГП), составляла от 15 до 61%. Распространенность резистентной АГ, по данным исследования NHANES [8], отмечена на уровне 0,6%.

Прогноз

РАГ связана с повышенным риском неблагоприятных исходов и представляет собой важную проблему общественного здравоохранения. Проспективные исследования с использованием СМАД показали почти 2-кратное увеличение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с истинной РАГ по сравнению с пациентами с АГ, поддающейся контролю. По данным ретроспективных исследований у больных РАГ [по сравнению с больными без РАГ (более 20 тыс. человек)] из-за более высокого риска развития хронической болезни почек (ХБП) на 47% чаще отмечалось достижение комбинированной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт) [9]. Риск развития терминальной стадии почечной недостаточности увеличивался на 32%, риск инфаркта – на 24%, риск сердечной недостаточности – на 46%, инсульта – на 14% и повышение риска смерти – на 6% (более 40 тыс. человек) [10]. Контроль уровня АГ у больных РАГ снижает риск развития некоторых сердечно-сосудистых событий – инсульта и ишемической болезни сердца [11]. При этом у больных РАГ польза от снижения АД может быть несколько меньше, чем у пациентов без РАГ.

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2028-8748

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, рук. лаб. апноэ сна, гл. науч. сотр. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. отд. высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5918-9969

Ошечкова Елена Владимировна – д-р мед. наук проф., гл. науч. сотр. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID 0000-0003-4534-9890

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и ДПО, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Чихладзе Новелла Михайловна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-8826-9690

Шелкова Галина Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. организационно-методического отд., врач-кардиолог 5-го клинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9053-6030

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии», рук. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9822-4357

Oksana A. Kisliak. ORCID: 0000-0002-2028-8748

Aleksandr Yu. Litvin. ORCID: 0000-0001-5918-9969

Elena V. Oshchepkova. ORCID 0000-0003-4534-9890

Victor V. Fomin. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Novella M. Chikhladze. ORCID: 0000-0002-8826-9690

Galina V. Shelkova. ORCID: 0000-0002-9053-6030

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

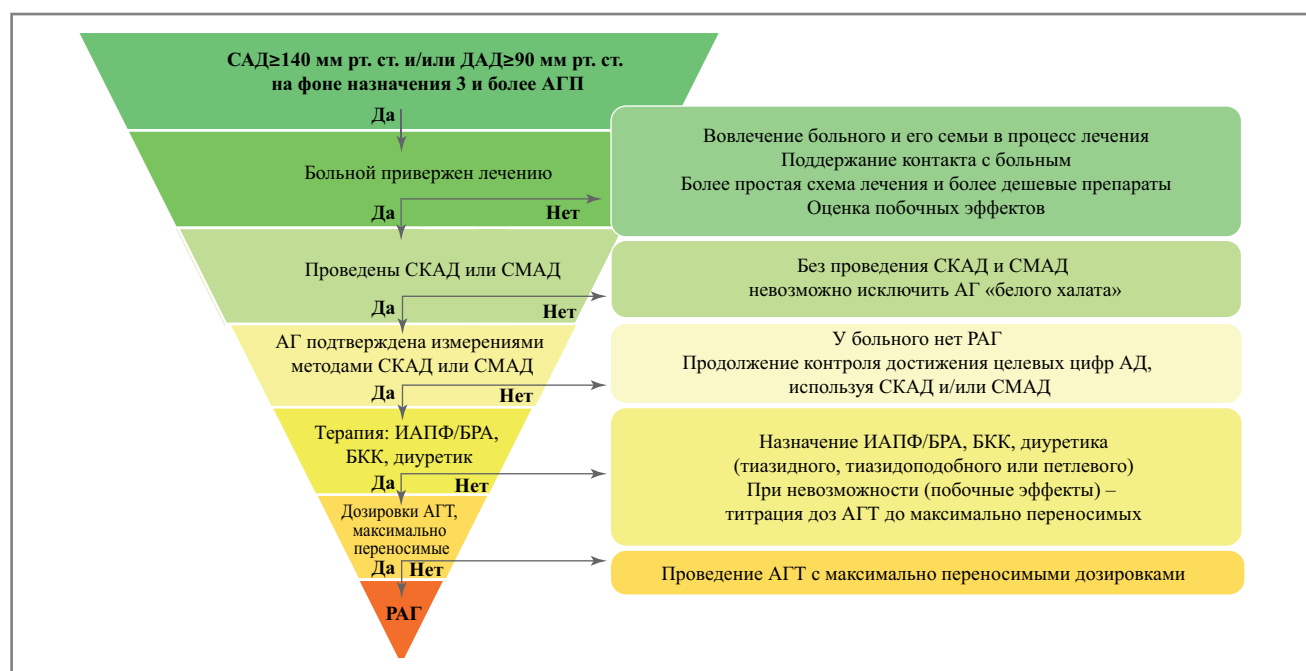


Рис. 1. Алгоритм диагностики РАГ.

Примечание. АГТ – антигипертензивная терапия.

Fig. 1. Algorithm for the diagnosis of resistant arterial hypertension (RAH).

Классификация РАГ

Выделяют истинную РАГ, РАГ при вторичных формах АГ, вероятную РАГ и псевдорезистентную АГ (табл. 1).

В зависимости от интенсивности терапии выделяют РАГ (3 и более АГТ), рефрактерную АГ (5 и более АГТ) и device – РАГ (3 и более АГТ и выполнение инвазивного вмешательства для снижения уровня АД) [12].

Псевдорезистентная АГ

Для диагностики РАГ необходимо исключить наличие псевдорезистентности: состояний, маскирующих АГ под РАГ при соответствии уровня АД и количества принимаемых АГП определению РАГ. В порядке обычной диагностической последовательности эти состояния включают:

- 1) ошибки измерения АД;
- 2) эффект «белого халата»;
- 3) недостаточное соблюдение или несоблюдение режима приема АГП.

Точное измерение АД – краеугольный камень диагностики РАГ. Естественная вариабельность АД требует проведения как минимум двух измерений АД на каждой руке с интервалом не менее 1 мин [1]. Подготовка пациента, условия окружающей среды, размер манжеты и методика измерения АД – все это оказывает сильное влияние на показатели АД. Наиболее распространенные ошибки при измерении АД представлены в табл. 2, одна или несколько из этих причин часто повышают АД и особенно часто встречаются при РАГ. Использование автоматических (осциллометрических) методов измерения АД позволяет избежать влияния факторов, потенциально искажающих уровень АД: систематическая ошибка наблюдателя, предпочтение округленных значений и наличие аускультативного промежутка [13]. Степень, в которой жесткость артерии или кальцификация плечевой артерии (повышенная артериальная жесткость или кальциноз плечевой артерии у больных с заболеваниями артерий [14], пожилых) влияет на измерение АД с помощью осциллометрических устройств, не установлена, но предполагается,

Таблица 1. Классификация РАГ в зависимости от патофизиологических механизмов [12]

Table 1. Classification of resistant hypertension depending on pathophysiological mechanisms [12]

Типы	Причины
Истинная РАГ	Генетические факторы
	Неадекватная секреция альдостерона
	Увеличение объема циркулирующей крови
	Эндотелиальная дисфункция
	Симпатическая гиперактивация
РАГ при вторичных формах АГ	Инсулинорезистентность
	Первичный гиперальдостеронизм
	Синдром Кушинга
	Реноваскулярные заболевания
	ХБП
Вероятная РАГ	Коарктация аорты
	СОАС
	Лекарственные и другие вазоактивные вещества
Псевдорезистентная АГ	Нет данных об измерении АД вне медицинского учреждения (СКАД или СМАД)
	Неправильная техника измерения АД
	АГ «белого халата» и «маскированная АГ»
	Неприверженность терапии
	Неоптимальная терапия
	Клиническая инертность

Таблица 2. Распространенные ошибки, повышающие АД, приводящие к неверной диагностике РАГ**Table 2. Common mistakes that increase blood pressure, leading to misdiagnosis of RAH**

Распространенные ошибки при офисном (клиническом) измерении АД	
Больной	Не отдохнул в течение как минимум 5 мин в спокойном, тихом помещении перед измерением АД
	Предварительно не опорожнил мочевого пузыря
	Разговаривает во время измерения АД
Измерение АД	При отсутствии спинки стула (поддержки спины)
	В положении больного стоя или лежа
	Рука не располагается на столе на уровне сердца
Манжета для измерения АД	Слишком мала для окружности плеча больного (не подобран диаметр манжеты)
	Наложена поверх одежды
	Предубеждение перед использованием автоматических тонометров

что она менее выражена, чем при использовании аускультативных методов.

Эффект «белого халата» определяется повышением уровня АД выше целевых значений при измерении в медицинском учреждении и определении уровня АД на уровне или ниже целевых значений по данным СМАД (предпочтительно) или СКАД [1]. Целевыми значениями считаются: по данным СКАД – АД < 135/85 мм рт. ст., по данным СМАД – среднесуточное АД < 130/80 мм рт. ст. Эффект «белого халата» может быть объяснен активацией симпатической нервной системы при возникновении тревоги, связанной с посещением медицинского учреждения [15]. Наиболее часто (до 28–39% среди больных вероятной РАГ) эффект «белого халата» отмечается у женщин и пожилых людей [16]. Риск ССЗ у больного АГ «белого халата» аналогичен риску у пациентов с контролируемой АГ [17]. Выявление АГ «белого халата» позволяет избежать ненужной эскалации терапии.

Маскированная АГ характеризуется наличием контроля АД на фоне 3 АГП разных классов по данным клинического измерения АД и, при этом, повышенного уровня АД по данным СМАД или СКАД. Прогноз при маскированной АГ приравнивается к прогнозу при неконтролируемой устойчивой гипертензии. Рандомизированных контролируемых исследований о пользе эскалации лечения при маскированной АГ в настоящее время нет, однако это состояние следует лечить так же, как и неконтролируемую АГ [1].

Неприверженность терапии должна быть исключена при диагностике РАГ. Среди больных АГ неоптимальную приверженность терапии демонстрируют от 50 до 80% больных [18]. Множество факторов могут влиять на приверженность больного терапии: количество таблеток, сложность дозирования, стоимость, высокая частота побочных эффектов, неадекватное взаимодействие врача и больного, врачебная инертность (неспособность настаивать на соблюдении режима лечения, когда известно, что пациент постоянно его не соблюдает) [19]. Для исключения неприверженности терапии могут применяться как непрямые, так и более точные,

Таблица 3. Прямые и непрямые методы контроля приверженности лечению у больных АГ [20]**Table 3. Direct and indirect methods of monitoring adherence to treatment in patients with arterial hypertension [20]**

Методы оценки приверженности терапии	
непрямые	прямые
Самоотчет	Прием препаратов при свидетелях
- Опросник (шкала Мориски) - Дневник - Обсуждение	Непосредственное наблюдение
Подсчет таблеток	
- Ручной подсчет - Электронный мониторинг/электронная таблетница - Мониторинг рецептов	

прямые методы оценки [20]: откровенное и дружелюбное обсуждение приема терапии с больным, мониторинг количества рецептурных препаратов, количества таблеток, а также, по возможности, биохимический мониторинг лекарств или их метаболитов в моче или плазме (терапевтический мониторинг лекарств); **табл. 3**.

Исследований для изучения стратегий улучшения приверженности терапии при наличии РАГ немного. Могут применяться научно обоснованные подходы, эффективные в общей популяции с гипертензией. Эффективные стратегии улучшения приверженности:

- 1) использование недорогих комбинированных препаратов длительного действия [21];
- 2) улучшение контакта с больным (обсуждение возможных побочных эффектов, целей терапии и схемы лечения) [22];
- 3) использование систем телемедицины и мониторинга [23].

Вторичные формы РАГ

Пациентам с подтвержденной РАГ (**см. рис. 1**) необходимо исключение влияния медикаментозной терапии [24] на повышение АД и наличия вторичных форм АГ. Фармакологические препараты нескольких классов могут повышать АД и вызывать или ухудшать течение РАГ. К ним относятся нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные контрацептивы и заместительная гормональная терапия у женщин (симпатомиметические амины, иммунодепрессанты, например циклоспорин, такролимус), кортикостероиды, рекомбинантный эритропоэтин человека, ингибиторы тирозинкиназы, кокаин, некоторые антидепрессанты и антибиотики, а также некоторые пищевые добавки.

РАГ – частое проявление некоторых форм вторичной гипертензии [25, 26], наиболее характерна для первичного альдостеронизма, феохромоцитомы/параганглиомы, реноваскулярной АГ. При наличии РАГ требуется проведение скрининга для исключения этих и других вторичных форм АГ. Учитывая влияние нарушения сна, как плохого качества сна, так и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) на АД, необходимо проведение исследований для исключения этих состояний (**табл. 4**).

Первичный альдостеронизм определяется как группа заболеваний, при которых продукция альдостерона является неадекватно высокой, относительно автономной

Таблица 4. Формы вторичных АГ: характерные проявления и скрининговые обследования [1]

Table 4. Forms of secondary hypertension: characteristic manifestations and screening examinations [1]

Распространенность	Характерные проявления	Скрининговые обследования
Почечные паренхиматозные АГ, 2–10%	Анамнез: заболевания почек, изменения в анализах мочи (альбуминурия, протеинурия, лейкоцитурия, гематурия)	Общий анализ мочи, биохимический анализ крови (креатинин с расчетом СКФ, глюкоза, мочевая кислота, липиды, калий) УЗИ почек
Вазоренальная АГ (атеросклеротический стеноз почечных артерий), 1–10%	Тяжелая АГ у лиц старше 55 лет или моложе 30, РАГ, мультифокальный атеросклероз, рецидивирующий отек легких, ухудшение функции почек при лечении ИАПФ или БРА, систолический шум над брюшным отделом аорты, УЗИ почек (разница в размерах почек более 15 мм)	УЗИ почек Дуплексное сканирование почечных артерий, КТ или МРА почечных артерий (при наличии диагностических возможностей)
СОАС, 5–10%	Прерывистый ночной храп, остановка дыхания во сне, никтурия, нарушение сна, дневная сонливость, утренняя головная боль, ожирение	Опросник шкалы сонливости Эпфорт Пульсоксиметрия во время сна
Первичный гиперальдостеронизм, 5–10%	Гипокалиемия (спонтанная или индуцированная приемом диуретиков) и ее проявления: мышечная слабость, парестезии, судороги; никтурия	Калий в сыворотке крови; концентрация альдостерона (повышена) и активность ренина (низкая) в плазме крови (исследуют при отмене препаратов, влияющих на эти показатели)
	В части случаев – нормокалиемия, малосимптомное течение	МСКТ или МРТ надпочечников
Феохромоцитома, 0,1–0,8%	Гипертонический криз на фоне повышенного или нормального АД. При кризе: головная боль, сердцебиение, чрезмерная потливость, бледность	Фракционированные метанефрины в суточной моче и/или свободные метанефрины в плазме крови, следует исключать препараты в плазме крови, следует исключать препараты, влияющие на эти показатели
	В части случаев – стабильная АГ без гипертонического криза. Могут провоцировать кризы АГП: β-АБ, опиоидные анальгетики и некоторые другие	При положительном результате – методы топической диагностики (МСКТ, МРТ)
Синдром и болезнь Иценко–Кушинга, <1%	Диспластическое ожирение, лунообразное лицо, трофические изменения кожи, стрии, стероидный сахарный диабет	Свободный кортизол: в сыворотке крови или образце слюны в вечернее время или в суточной моче

Примечание. МРА – магнитно-резонансная ангиография, УЗИ – ультразвуковое исследование, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

и независимой от ренин-ангиотензиновой системы и при которой секреция альдостерона не подавляется натриевой нагрузкой. Распространенность первичного альдостеронизма увеличивается при наличии резистентности к АГТ и составляет около 8% среди больных АГ и 20% среди больных РАГ. Для скрининга первичного альдостеронизма проводится определение концентрации альдостерона и активности ренина в плазме и их соотношения, с последующим проведением подтверждающих тестов [27]. По показаниям, для определения локализации опухоли, проводят флебографию надпочечниковых вен со сравнительным исследованием концентрации альдостерона с обеих сторон. Пациентам с односторонней патологией (50% случаев; аденома, продуцирующая альдостерон, или, что гораздо реже, односторонняя гиперплазия) выполняется односторонняя лапароскопическая адреналэктомия с полной нормализацией (~50%) или улучшением контроля АД. Больным с двусторонней гиперплазией коры надпочечников (идиопатический гиперальдостеронизм) назначается АГТ с включением спиронолактона или эплеренона, на фоне чего обычно наблюдается заметное улучшение контроля АГ.

Распространенность опухолей из хромоаффинных клеток (90% всех случаев – феохромоцитома, продуцирующая катехоламины опухоль надпочечников и параганглиомы, 10%

всех случаев – экстраадренальная опухоль симпатического/парасимпатического происхождения) выше у больных РАГ и составляет 4% по сравнению с больными контролируемой АГ (0,01–0,2%). Для скрининга феохромоцитомы/параганглиомы определяются свободные метанефрины в плазме (метанефрин и норметанефрин) или, альтернативно, проводится оценка фракционированных метанефринов суточной мочи (общих или свободных) [28, 29], после этого осуществляются визуализирующие исследования: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), и по показаниям с целью функциональной топической диагностики феохромоцитом применяется сцинтиграфия или позитронная эмиссионная томография. Лечение – хирургическое. В большинстве случаев наблюдается нормализация АД.

ХБП является одновременно и причиной и осложнением плохо контролируемой гипертензии. Снижение функции почек приводит к нарушению экскреции солей, гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышению активности симпатической нервной системы и изменению эффективности АГТ. Резистентность к лечению у пациентов с ХБП в значительной степени связана с увеличением задержки натрия и жидкости и как следствие – увеличением внутрисосудистого

объема, что ограничивает эффективность АГП, не обладающих натрийуретическим действием. Заболевание почек как причину вторичной АГ можно заподозрить на основании клинических проявлений, данных лабораторных и инструментальных исследований. Анализируют признаки повреждения почек, вне зависимости от этиологии оценивают степень снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и стадии ХБП. Снижение рСКФ на каждые 5 мл/мин/1,73 м² приводит к увеличению шансов наличия вероятной РАГ на 14%. Обследование больных РАГ и ХБП подразумевает выявление этиологической причины ХБП, включая тубулоинтерстициальное поражение почек, выявление признаков уратной и анальгетической нефропатии. При установлении нозологии ХБП воздействуют на этиологию заболевания. Особое внимание уделяют немедикаментозным методам лечения АГ, ограничению натрия в рационе, поскольку снижение потребления поваренной соли может повысить эффективность АГП у этой группы больных. Медикаментозное лечение направлено на достижение целевых значений АД, обеспечение органопротекции. Эффективный медикаментозный контроль обычно подразумевает назначение диуретического препарата с возможным переходом на более высокие дозировки или более эффективный диуретик [30, 31]. На начальных стадиях ХБП применяют тиазидные диуретики, тиазидоподобные, при прогрессировании заболевания – петлевые (фуросемид, торасемид). Для обеспечения контроля АД и нефропротекции применяют АГП, блокирующие образование ангиотензина II – АТ II (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ и блокаторы рецепторов АТ II – БРА).

Реноваскулярная АГ, вызванная или усугубляемая стенозом почечной артерии, остается одной из наиболее частых причин РАГ, особенно в старших возрастных группах. Среди пожилых больных (средний возраст 71 год) с РАГ 24% имеют гемодинамически значимый стеноз почечной артерии. Большинство случаев вызвано атеросклеротическим поражением почечных артерий, но синдром реноваскулярной гипертензии может быть спровоцирован и другими, более редкими заболеваниями (фиброзно-мышечная дисплазия, расслоение или инфаркт почечной артерии, артериит Такаюсу, лучевой фиброз и обструкция почечной артерии эндоваскулярными стент-графтами аорты). Для подтверждения диагноза используются визуализирующие методики (дуплексное ультразвуковое исследование с определением пиковой систолической скорости в почечных артериях, магнитно-резонансная ангиография или КТ, по показаниям – брюшная аортография и селективная почечная ангиография). При лечении больных реноваскулярной АГ атеросклеротического генеза необходимо проводить немедикаментозную коррекцию, применять гиполипидемические и антитромбоцитарные препараты, оптимизировать проводимую комбинированную АГТ с использованием эффективной блокады ренин-ангиотензиновой системы и пролонгированных блокаторов кальциевых каналов (БМК). В большинстве случаев терапия ИАПФ/БРА способствует достижению целевых значений АД, обеспечивает нефропротекцию и переносится без побочных эффектов, связанных с ухудшением функции почек [32]. Однако в некоторых случаях на фоне терапии ИАПФ, особенно в сочетании с диуретиками, развиваются острое ухудшение фильтрационной функции почек, повышение уровня креатинина в 1,5 раза от исходного уровня, что часто может иметь преходящий характер и связано с нарушением ауторегуляции, ослаблением вазоконстрикторного действия АТ II на эфферентные артериолы почек на фоне снижения

АД и уменьшения внутрисосудистого объема. ИАПФ и БРА рекомендованы преимущественно при одностороннем стенозе почечных артерий. У больных АГ и гемодинамически значимым одно- или двусторонним стенозом почечных артерий при значительном ухудшении течения АГ, с резистентностью к АГТ, прогрессирующей ХБП, рецидивирующими обострениями хронической сердечной недостаточности, внезапной, необъяснимой острой сердечной недостаточностью (отек легких) выполнение успешной реваскуляризации почечной артерии может привести к улучшению прогноза [33, 34]. Наиболее надежным фактором эффективности выполнения реваскуляризации является кратковременность существования РАГ. При наличии двустороннего поражения почечных артерий или стеноза единственной функционирующей почки как выполнение реваскуляризации, так и невыполнение несут в себе высокие риски и должны быть тщательно оценены [35]. Рестеноз развивается в 15–24% случаев, но не всегда связан с ухудшением течения АГ или функции почек.

Коарктация аорты относится к редким вторичным формам АГ, составляя менее 1% всех случаев АГ. В большинстве случаев развивается высокая АГ, резистентная к АГТ. Характерное проявление – САД на нижних конечностях на 50–60 мм рт. ст. ниже, чем на верхних. Для коррекции коарктации аорты показано хирургическое или эндоваскулярное лечение. У больных, прооперированных по поводу коарктации аорты, в отдаленные сроки наблюдения может наблюдаться рецидив АГ, что может быть следствием механической обструкции и требует динамического наблюдения [36]. Для исключения остаточного стеноза дуги аорты, особенно при наличии аневризмы нисходящего отдела аорты, выполняется КТ. При наличии резистентности АГ к проводимой терапии применяют комбинированную АГТ с присоединением β-адреноблокаторов (β-АБ) [37], рассматривается катетерное или хирургическое вмешательство.

СОАС – это расстройство сна, характеризующееся повторяющимися эпизодами коллапса верхних дыхательных путей, приводящих к интермиттирующей гипоксии, фрагментации сна, колебаниям внутригрудного давления и нарушению архитектуры сна. Клиническими проявлениями СОАС являются симптомы выраженной дневной сонливости, снижение качества жизни и качества сна. СОАС ассоциирован с увеличением заболеваемости и смертности от ССЗ [38, 39]. В общей популяции распространенность СОАС составляет до 26% среди мужчин и до 28% среди женщин. Однако среди пациентов с АГ распространенность выше и у больных РАГ может достигать 64–83% [40]. Отмечается дозозависимый эффект связи между СОАС и АГ: при увеличении тяжести нарушений дыхания во время сна увеличивается риск наличия РАГ [41]. В качестве ведущих механизмов формирования порочного круга связи РАГ и СОАС рассматриваются перегрузка объемом, что в основном обусловлено гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гиперактивацией симпатической нервной системы. Другие механизмы, такие как окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция, также способствуют поддержанию высокого уровня АД. Основываясь на результатах проведенных исследований, рекомендуется проведение скрининга на предмет выявления СОАС у пациентов с РАГ, особенно при наличии одного или нескольких факторов риска: ожирения, громкого храпа, остановки дыхания во время сна, дневной сонливости, беспокойного «неосвежающего» сна, учащенного ночного мочеиспускания.

Лечение СОАС является комплексным и включает в себя модификацию образа жизни, снижение и контроль массы

Таблица 5. Алгоритм лечения РАГ [47]

Table 5. Algorithm for the treatment of RAH [47]

Лечение РАГ				
Терапевтический подход				Инвазивные вмешательства
Шаг 1	Исключение других форм РАГ - Вторичные причины - Эффект «белого халата» - Псевдорезистентность	Низкосолевая диета	Оптимальная медикаментозная терапия	Денервация почечных артерий
		Изменение образа жизни ≥6 ч непрерывного сна - Пересмотр привычек питания - Снижение массы тела - Физическая активность	3 АГП разных классов (ИАПФ/БРА, БКК, диуретик) в максимальных или максимально переносимых дозах - Тип диуретика в зависимости от функции почек	
Шаг 2	Замена или увеличение дозы диуретика (хлорталидон или индапамид)			
Шаг 3	Добавление АМР (спиронолактон или эплеренон)			
Дальнейшие шаги индивидуальны для каждого больного и основываются на экспертном мнении				

Таблица 6. Влияние разных факторов здорового образа жизни на снижение уровня САД [1, 20, 55]

Table 6. The influence of various factors of a healthy lifestyle on the reduction of the level of systolic blood pressure [1, 20, 55]

Факторы здорового образа жизни	Снижение САД (мм рт. ст.) при:			
	нормотензии	АГ	РАГ	
Снижение массы тела				
Оптимальная цель – идеальная масса тела (снижение массы тела как минимум на 1 кг для большинства взрослых с избыточной массой тела приводит к снижению АД на 1 мм рт. ст.)	-2/3	- 5		
Здоровая диета				
Диета, богатая фруктами, овощами, цельнозерновыми и нежирными молочными продуктами, с пониженным содержанием насыщенных и общих жиров	-3	-11		
Снижение потребления поваренной соли с пищей				
Оптимальная цель – снижение потребления поваренной соли менее 5 г/сут для большинства взрослых	-2/3	-5/6	Да*	
Повышение потребления калия с пищей				
Оптимальная цель – потребление 3500–5000 мг/сут, предпочтительно за счет диеты, богатой калием	-2	-4/5		
Физическая активность:				
1) аэробная нагрузка				
2) динамическая нагрузка				
3) изометрическое сопротивление				
90–150 мин/нед, 65–75% резерв частоты пульса	-2/4	-5/8		
90–150 мин/нед, 50–80%, 1 повторение максимум, 6 упражнений, 3 подхода/упражнение, 10 повторений/подход	-2	-4	Да*	
4×2 мин (захват руками), 1 мин отдых между упражнениями, 30–40% максимальных произвольных сокращений, 3 занятия в неделю, 8–10 нед	-4	-5		
Умеренность в употреблении алкоголя				
Мужчины: ≤2 порции напитка в день, женщины: ≤1 порция напитка в день (1 порция – 14 г спирта)	-3	-4		

*РКИ проведены у больных РАГ.

тела, отказ от приема миорелаксантов, проведение мероприятий, направленных на обеспечение свободного носового дыхания. Применение ПАП-терапии (аппаратная терапия путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях) рекомендовано для улучшения контроля АД у пациентов с СОАС [42, 43]. ПАП-терапия позволяет не только устранить нарушения дыхания во время сна, уменьшить выраженность дневной сонливости, но также улучшить качество сна и качество жизни [44]. Антигипертензивный эффект ПАП-терапии варьирует и зависит от большого

количества переменных, в том числе: возраста пациента, длительности анамнеза АГ и СОАС, тяжести СОАС, выраженности гипоксии, тяжести клинических симптомов. Среднее снижение уровня АД на фоне лечения СОАС составляет 2,09 (-2,78, -1,40) мм рт. ст. [ср. (95% доверительный интервал)] для САД и -1,92 (-2,40, -1,43) мм рт. ст. для ДАД, среди пациентов с неконтролируемой АГ – 4,14 мм рт. ст. САД и при тяжелой гипоксии (SpO₂ мин. <77%), среднее суточное САД -7,57 мм рт. ст. [45, 46]. В настоящее время положительное влияние СИПАП-терапии не вызывает сомнений,

что обуславливает необходимость ее назначения пациентам при наличии сочетания СОАС и АГ.

Более редко встречающиеся причины вторичной РАГ практически все являются эндокринными (синдром Кушинга, врожденная гиперплазия надпочечников, например, дефицит 11 β -гидроксилазы и дефицит 17 α -гидроксилазы, редкие синдромы с избыточной секрецией кортикостероидов), гипо- или гипертиреоз, первичный гиперпаратиреоз, акромегалия [47, 48].

Лечение

Снижение уровня АД – определяющий фактор улучшения прогноза больных РАГ и уменьшения выраженности поражения органов-мишеней [49, 50]. Три основных составляющих терапии влияют на успех лечения больных РАГ: проведение немедикаментозного лечения (изменение образа жизни), адекватная медикаментозная терапия, использование инвазивных методик лечения АГ (табл. 5).

Немедикаментозная терапия (изменение образа жизни)

Рекомендации научных обществ по лечению и профилактике АГ включают в себя снижение массы тела, регулярную физическую активность, уменьшение потребления натрия, увеличение потребления калия с пищей, умеренное употребление алкоголя и здоровый сон [1, 51] (табл. 6). Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) у больных РАГ ограничены. Изменение образа жизни при РАГ необходимо не только для улучшения контроля АД, но и для снижения сердечно-сосудистого риска в целом.

Снижение массы тела. Ожирение – один из весомых факторов, приводящих к развитию АГ [1, 52]. В настоящее время данные рандомизированных контролируемых исследований о влиянии снижения массы тела у больных РАГ не представлены. Однако, учитывая, что у лиц с АГ и избыточной массой тела снижение массы тела на 1 кг приводит к уменьшению уровня САД на 1 мм рт. ст., предположение, что снижение массы тела у больных РАГ усилит антигипертензивный ответ на медикаментозное лечение, представляется верным. Снижение массы тела может обеспечить снижение АД в среднем примерно на 5 мм рт. ст., оптимальная цель – достижение идеального индекса массы тела.

Ограничение потребления поваренной соли (хлорида натрия). Снижение потребления поваренной соли (хлорида натрия) настоятельно рекомендовано в дополнение к фармакологической терапии с целью усиления антигипертензивного ответа для больных РАГ, несмотря на отсутствие крупных клинических исследований. Небольшие исследования (12 и 20 пациентов соответственно) проведены у больных РАГ и/или ХБП [53, 54]. У пациентов с АГ ограничение потребления поваренной соли до 5 мг/сут приводит к снижению САД в среднем на 5–6 мм рт. ст. (сравнимо с монотерапией АГП).

Увеличение потребления калия. В настоящее время также не представлены данные РКИ об эффектах потребления калия у больных РАГ. У таких пациентов потребление калия обратно пропорционально уровню АД. Наиболее заметный эффект отмечается у больных АГ, потребляющих много натрия [55].

Диетические подходы. РКИ различных диет у больных РАГ не представлены. Наиболее оправданной представляется тактика использования диет, доказавших свою эффективность у больных АГ (диета DASH, средиземноморская диета). Соблюдение здорового режима питания может привести к усилению антигипертензивного эффекта медикаментозной терапии и других изменений образа жизни [56, 57].

Физическая активность. Эффективность и безопасность разных режимов физических нагрузок (беговая дорожка/упражнения на воде [58, 59]) у больных РАГ продемонстрированы в 2 небольших исследованиях. Известно, что физические упражнения, как аэробные, так и анаэробные, снижают АД [60].

Ограничение употребления алкоголя. Клинические исследования, доказывающие пользу от отмены алкоголя у больных РАГ, отсутствуют, поэтому к этой группе больных применимы общие рекомендации для лиц с АГ. Взаимосвязь повышения АД и потребления алкоголя показана при 3 порциях и более алкоголя в день, и метаанализ РКИ показывает стойкое снижение АД при ограничении потребления алкоголя ниже этого уровня [61].

Медикаментозная терапия

После исключения АГ «белого халата» и псевдорезистентности к терапии больным с недостижением целевых значений АД наряду с ограничением потребления соли и другими факторами изменения образа жизни необходимо проведение поэтапной оптимизации медикаментозного лечения.

Шаг 1. Оптимизация схемы из 3 препаратов. Трехкомпонентная схема лечения включает сочетание БКК, ИАПФ или БРА и тиазидный диуретик. Взаимодополняющие механизмы действия препаратов из трех различных фармакологических классов с дополнительными механизмами действия, эффективно снижающих уровень АД и сердечно-сосудистый риск, назначаются в максимальных или максимально переносимых дозах. Для улучшения приверженности терапии желательна назначение доступных эффективных и безопасных длительно действующих препаратов в виде фиксированных комбинаций. БКК могут быть назначены как дигидропиридинового, так и недигидропиридинового ряда. Дигидропиридиновые БКК (амлодипин, нифедипин) наиболее изучены и широко используются как при АГ, так и при РАГ. Недигидропиридиновые БКК (верапамил) менее изучены, но также могут быть назначены у больных РАГ. Исключение составляет группа лиц с сопутствующей сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса.

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. Более новые БРА (азилсартан) показали явные преимущества при снижении уровня АД (на 4–5 мм рт. ст.) по сравнению с другими БРА (валсартаном, олмесартаном). Для более полного контроля АД в течение суток желательна рассмотреть возможность назначения одного или нескольких препаратов (исключая диуретики) в вечернее время, 2-кратное назначение препаратов в течение суток при недостаточном 24-часовом контроле АД. Несоответствующие фармакологические комбинации и/или неадекватное дозирование, отсутствие интенсификации лечения при ее необходимости являются основными причинами отсутствия контроля АД.

Шаг 2. Замена тиазидоподобного диуретика. При недостижении целевых значений АД при приеме трехкомпонентной АГТ необходимо заменить тиазидный диуретик на тиазидоподобный (хлорталидон или индапамид), что может обеспечить более адекватный контроль АД, в том числе в ночное время [62]. При замене диуретика или увеличении дозы – контроль уровня электролитов. Эффективность диуретической терапии зависит от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Так, эффективность гипохлоротиазида снижается уже при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², а хлорталидон индуцирует натриурез при СКФ $\geq$ 30 мл/мин/1,73 м² [63]. При рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² возможно назначение

петлевых диуретиков (торасемид, фуросемид) [64, 65] 2 раза в день, также у больных РАГ и ХБП высокоэффективным может быть добавление петлевого диуретика в сочетании с тиазидоподобным диуретиком (последовательная блокада нефронов).

Шаг 3. Добавление антагониста минералокортикоидных рецепторов в качестве 4-го лекарственного средства. Множество РКИ подтверждают эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) в качестве препаратов 4-го уровня для лечения РАГ, наиболее ярко демонстрирующее это исследование PATHWAY-2 [66]. Спиронолактон более эффективен и изучен для снижения АД, его можно назначать 1 раз в день (12,5–50 мг), однако спиронолактон блокирует не только рецепторы минералокортикоидов, но и рецепторы андрогенов, что может привести к гинекомастии и импотенции у мужчин и нарушениям менструального цикла у женщин. Хотя эплеренон менее эффективен в снижении АД, он не блокирует рецепторы андрогенов и, следовательно, не связан с побочными эффектами, подобными репродуктивным гормонам. Однако из-за короткого периода полувыведения эплеренон (50–100 мг) необходимо принимать дважды в день, чтобы снизить АД. Применение АМР может вызвать гиперкалиемию, особенно у больных с ХБП, что увеличивает риск смерти от всех причин при уровне калия $\geq 5,2$ ммоль/л [67]. Риск гиперкалиемии особенно высок при сочетании двух факторов: $\text{pСКФ} < 45$ мл/мин/1,73 м² и уровня калия в сыворотке выше 4,5 ммоль/л до начала терапии [68]. Для снижения риска гиперкалиемии изучается возможность использования новых нестероидных АМР и нового калийсвязывающего препарата.

Помимо назначения препарата 4-й линии убедительных доказательств для выбора, добавления или коррективы доз других АГП для лечения РАГ нет. Поэтому последующие рекомендации основаны на мнении экспертов. Широко обсуждается влияние на прогноз повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС) > 80 уд/мин [69], хотя убедительных доказательств влияния снижения ЧСС нет. При наличии дополнительных показаний к назначению (хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса) или при базальной ЧСС ≥ 70 уд/мин в качестве 5-го препарата часто применяется кардиоселективный β -АБ или комбинированные α -АБ, β -АБ. При отсутствии контроля уровня АД возможно назначение АГП, не относящихся к 5 основным классам (например, препараты центрального действия, α -АБ).

Инвазивные вмешательства

Инвазивные вмешательства для снижения АД (катетерная радиочастотная денервация – РДН, электроактивация барорефлекса, эндovasкулярное растяжение барорефлекторной зоны, программирование пейсмекера, формирование илеофemorальной артериовенозной фистулы) [70] не рекомендованы в настоящий момент для применения в рутинной клинической практике, так как требуют продолжения РКИ для дальнейшей оценки их эффективности и безопасности. В рамках клинических апробаций единственным доступным методом в Российской Федерации является наиболее изученный из них – метод РДН почечных артерий.

Денервация почечных артерий. Процедура воздействия различных видов энергии (радиочастотная, ультразвуковая) или химических нейротоксинов (этанол, ботулинический токсин, гуанетидин и т.д.) в просвет почечных артерий, приводящая к разрушению постганглионарных симпатических

нервов, снижению симпатической активности почек и, соответственно, уровня АД [71]. Ранние нерандомизированные исследования с использованием моноэлектродного радиочастотного катетера продемонстрировали выраженный стойкий антигипертензивный эффект у больных РАГ. Но эти данные не подтверждены результатами СМАД и позднее не подтвердились в проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Symplicity HTN-3, где не достигнуты конечные точки эффективности [72, 73]. Анализ исследований позволил выявить методологические проблемы как самого исследования, так и недостатки моноэлектродного катетера, после чего разработаны новые катетеры с несколькими электродами для обеспечения наиболее полной денервации почек. Рандомизированное слепое многоцентровое исследование SPYRAL HTN-OFF MED [74] с критериями включения больных АГ, не принимающих АГП, и рандомизированное исследование SPYRAL HTN-ON MED [75] с критериями включения больных на фоне приема 1–3 АГП продемонстрировало снижение АД после РДН (САД – $-5,5$ мм рт. ст., ДАД – $-4,4$ мм рт. ст. и САД – $-7,4$, ДАД – $-4,1$ мм рт. ст. соответственно), что подтверждалось результатами СМАД. Параллельно с развитием и изучением РДН в международном сообществе радиочастотная десимпатизация почечных артерий развивалась и в России. Первая процедура РДН проведена в РФ на базе Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России [76] уже через несколько месяцев после публикации первого исследования Symplicity HTN-1 в 2011 г. В настоящее время в РФ накоплен опыт применения нескольких видов катетеров – мультиэлектродные катетеры Vessix, Spyral [77], различных подходов к проведению денервации (дистальная денервация почечных артерий продемонстрировала более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению со стандартной) [78]. Опубликованы наблюдения выраженного стойкого антигипертензивного эффекта через год после процедуры [79]. Выявлены маркеры эффективности: исходные цифры среднесуточного САД, временные параметры вариабельности сердечного ритма (SDNN и SDANN), наличие ортостатической гипотензии [80]. В 2020 г. опубликован Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) по применению РДН почечных артерий у пациентов с АГ [81]. Тем не менее на настоящий момент еще остаются нерешенными несколько важных вопросов: определение критериев, непосредственно влияющих на выраженность снижения АД после РДН, пула больных, которые могут получить наибольшую пользу от РДН, разработка методов выявления степени денервации симпатических волокон во время процедуры, степени реиннервации почечных артерий в отдаленном периоде после РДН.

Заключение

Резистентная гипертензия часто встречается среди больных АГ и обуславливает худший прогноз. Целевое АД для пациентов с РАГ такое же, как и у пациентов с АГ без резистентности к лечению. Среди больных с выявленной резистентностью к терапии необходимо отличать истинно РАГ от псевдорезистентности, для преодоления которой необходимо повышение партнерства врачей и больных для контроля лечения и приверженности здоровому образу жизни. Потенциально обратимые факторы, способствующие развитию РАГ, включают неоптимальную антигипертензивную терапию, несоблюдение здорового образа жизни и рационального питания, наличие вторичных форм АГ.

Большинство пациентов с РАГ следует обследовать для исключения первичного альдостеронизма, стеноза почечной артерии, ХБП и обструктивного апноэ во сне. Для поддержания режима лечения необходимо следовать поэтапному плану усиления терапии, использовать максимально упрощенную схему лечения, комбинированные препараты длительного действия. Возможно направление больных в

специализированные центры для проведения РДН почечных артерий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АГП – антигипертензивные препараты
АГТ – антигипертензивная терапия
АД – артериальное давление
АМР – антагонист минералокортикоидных рецепторов
АТ II – ангиотензин II
ББК – блокатор кальциевых каналов
БРА – блокатор рецепторов ангиотензина
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПАП – аппаратная терапия, создающая положительное давление в верхних дыхательных путях

РАГ – резистентная артериальная гипертензия
РДН – радиочастотная денервация
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД – систолическое артериальное давление
СКАД – самоконтроль (домашний мониторинг) артериального давления
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХБП – хроническая болезнь почек
ЧСС – частота сердечных сокращений
β-АБ – β-адреноблокатор

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31 [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31 (in Russian)].
2. Muntner P, Davis BR, Cushman WC, et al; for the ALLHAT Collaborative Research Group. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2014;64:1012-21. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03850
3. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, et al; ASCOT Investigators. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens*. 2011;29:2004-13. DOI:10.1097/HJH.0b013e32834a8a42
4. Smith SM, Gong Y, Handberg E, et al. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:635-43. DOI:10.1097/HJH.0000000000000051
5. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al; CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*. 2003;289(16):2073-82. DOI:10.1001/jama.289.16.2073
6. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08089-3
7. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, et al; VALUE Trial. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2003;16(7):544-8. DOI:10.1016/s0895-7061(03)00904-x
8. Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, et al. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens*. 2019;37(9):1797-804. DOI:10.1097/HJH.0000000000002103
9. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125:1635-42. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
10. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int*. 2015;88:622-32. DOI:10.1038/ki.2015.142
11. Egan BM, Kai B, Wagner CS, et al. Blood pressure control provides less cardiovascular protection in adults with than without apparent treatment-resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18:817-24. DOI:10.1111/jch.12773
12. Veglio F, Mulatero P. Resistant or refractory hypertension: it is not just the of number of drugs *J Hypertens*. 2021;39:589-91. DOI:10.1097/HJH.0000000000002814
13. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals, part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111:697-716. DOI:10.1161/01.CIR.0000154900.76284.F6
14. Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. Osler's maneuver and pseudohypertension. *N Engl J Med*. 1985;312:1548-51. DOI:10.1056/NEJM198506133122405
15. Grassi G, Turri C, Vailati S, et al. Muscle and skin sympathetic nerve traffic during the "white-coat" effect. *Circulation*. 1999;100:222-5. DOI:10.1161/01.CIR.100.3.222
16. Manios ED, Koroboki EA, Tsivgoulis GK, et al. Factors influencing white-coat effect. *Am J Hypertens*. 2008;21:153-8. DOI:10.1038 / ajh.2007.43
17. Mancia G, Bombelli M, Brambilla G, et al. Long-term prognostic value of white coat hypertension: an insight from diagnostic use of both ambulatory and home blood pressure measurements. *Hypertension*. 2013;62(1):168-74. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00690
18. Durand H, Hayes P, Morrissey EC, et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2017;35(12):2346-57. DOI:10.1097/HJH.0000000000001502
19. Van der Laan DM, Elders PJM, Boons CCLM, et al. Factors associated with antihypertensive medication non-adherence: a systematic review. *J Hum Hypertens*. 2017;31(11):687-94. DOI:10.1038/jhh.2017.48
20. Carey RM. The management of resistant hypertension: a 2020 update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(5):662-70. DOI:10.1016/j.pcad.2020.08.001
21. Choudhry NK, Denberg TD, Qaseem A; Clinical Guidelines Committee of American College of Physicians. Improving adherence to therapy and clinical outcomes while containing costs: opportunities from the greater use of generic medications: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;164:41-9. DOI:10.7326/M14-2427

22. Fowler FJ, Gerstein BS, Barry MJ. How patient centered are medical decisions? Results of a national survey. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1215-21. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.6172
23. Burke LE, Ma J, Azar KMJ, et al. Current Science on Consumer Use of Mobile Health for Cardiovascular Disease Prevention. *Circulation.* 2015;132:1157-213. DOI:10.1161/CIR.0000000000000232
24. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72:e53-e90. DOI:10.1161/HYP.0000000000000084
25. Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертензия. Монография. М.: Атмосфера, 2014 [Chazova IE, Danilov NM, Litvin AY. Refrakternaya arterialnaya gipertoniya. Monografiya. Moscow: Atmosfera, 2014 (in Russian)].
26. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Вторичные формы артериальной гипертензии. *Кардиология.* 2011;1(60):5-10 [Chikhladze NM, Chazova IE. Secondary forms of arterial hypertension. *Kardiologiya.* 2011;1(60):5-10 (in Russian)].
27. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1889-916. DOI:10.1210/jc.2015-4061
28. Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med.* 2019;381(6):552-65. DOI:10.1056/NEJMr1806651
29. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *JHypertens.* 2020;38(8):1443-56. DOI:10.1097/HJH.0000000000002438
30. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Supp.* 2013;3:5-14. DOI:10.1038/kisup.2012.77
31. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs.* 2019;79:365-79. DOI:10.1007/s40265-019-1064-1
32. Evans KL, Tuttle KR, Folt DA, et al. Use of renin-angiotensin inhibitors in people with renal artery stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1199-206. DOI:10.2215/CJN.11611113
33. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал.* 2018;8:164-221 [2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular surgery (ESVS). *Russian Journal of Cardiology.* 2018;8:164-221 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221
34. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vascular Medicine.* 2019;24(2):164-89. DOI:10.1177/1358863X18821816 journals.sagepub.com/home/vmj
35. Parikh SA, Shishchobor MH, Gray BH, et al. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84:1163-71. DOI:10.1002/ccd.25559
36. Luijendijk P, Bouma BJ, Vriend JW, et al. Usefulness of exercise-induced hypertension as predictor of chronic hypertension in adults after operative therapy for aortic isthmus coarctation in childhood. *Am J Cardiol.* 2011;108:435-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.03.063
37. Moltzer E, Mattace Raso FU, Karamermer Y, et al. Comparison of candesartan versus metoprolol for treatment of systemic hypertension after repaired aortic coarctation. *Am J Cardiol.* 2010;105:217-22. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.08.674
38. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15015. DOI:10.1038/nrdp.2015.15
39. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodríguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):61-72. DOI:10.1016/S2213-2600(12)70051-6
40. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19(12):2271-7. DOI:10.1097/00004872-200112000-00022
41. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens.* 2000;18(6):679-85. DOI:10.1097/00004872-200018060-00004
42. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
43. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(2):335-43. DOI:10.5664/jcsm.7640
44. Литвин А.Ю., Елфимова Е.М., Чазова И.Е. СИПАП-терапия у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией: мнение экспертов. *Системные гипертензии.* 2018;15(2):77-8 [Litvin AY, Elfimova EM, Chazova IE. Continuous positive airway pressure (CPAP) therapy in patients with obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: expert opinion. *Systemic Hypertension.* 2018;15 (2): 77-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-082X_2018.2.77-78
45. Pengo MF, Soranna D, Giontella A, et al, Cristiano Fava. Obstructive sleep apnoea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1901945. DOI:10.1183/13993003.01945-2019
46. Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, et al. Effects of CPAP on "vascular" risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:229-35. DOI:10.2147/VHRM.S40231
47. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72:e53-e90. DOI:10.1161/HYP.0000000000000084
48. Чихладзе Н.М. Симптоматические (вторичные) артериальные гипертензии: диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2018 [Chikhladze NM. Simptomaticheskie vtorichnye arterialnye gipertonii diagnostika i lechenie. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2018 (in Russian)].
49. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Incident ESRD and treatment-resistant hypertension: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):781-8. DOI:10.1053/j.ajkd.2013.11.016
50. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int.* 2015;88(3):622-32. DOI:10.1038/ki.2015.142
51. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал.* 2017;6(146):7-85 [Evropejskie rekomendacii po profilaktike serdecno-sosudistykh zabolevanij v klinicheskoj praktike (peresmotr 2016). *Russian Journal of Cardiology.* 2017;6(146):7-85 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85
52. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ошчепкова Е.В., и др. от имени участников исследования. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2014;54(10):4-12 [Chazova IE, Zernakova YuV, Oshchepkova EV, et al ot imeni uchastnikov issledovaniya. Rasprostranennost' faktorov riska razvitiya serdecno-sosudistykh zabolevanij v rossijskoj populyacii bol'nyh arterial'noj gipertoniej. *Kardiologiya* 2014;54(10):4-12 (in Russian)]. DOI:10.18565/cardio.2014.10.4-12
53. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension.* 2009;54(3):475-81. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131235
54. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(12):2096-103. DOI:10.1681/ASN.2013030285
55. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):e13-e115. DOI:10.1161/HYP.0000000000000065
56. Dernini S, Berry EM, Serra-Majem L, et al. Med Diet 4.0: the Mediterranean diet with four sustainable benefits. *Public Health Nutr.* 2017;20(7):1322-30. DOI:10.1017/S1368980016003177

57. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997;336(16):1117-24. DOI:10.1056/NEJM199704173361601
58. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, et al. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension.* 2012;60(3):653-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197780
59. Guimarães GV, Cruz LG, Tavares AC, et al. Effects of short-term heated water-based exercise training on systemic blood pressure in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Blood Press Monit.* 2013;18(6):342-5. DOI:10.1097/MBP.0000000000000000
60. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;329(1):e004473. DOI:10.1161/JAMA.112.004473
61. Briassoulis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14:792-8. DOI:10.1111/jch.12008
62. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O'Keefe JH. Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. *Future Cardiol.* 2015;11(2):203-17. DOI:10.2217/fca.14.83
63. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease: an interventional pilot study. *Am J Nephrol.* 2014;39(2):171-82. DOI:10.1159/000358603
64. Барышников Г.А., Чорбинская С.А. Особенности применения торасемида при артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2017;14(4):27-31 [Baryshnikova GA, Chorbinskaya SA. Features of the use of torasemide in arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2017;14(4):27-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-082X_14.4.27-31
65. Фомин В.В. Антиальдостероновое действие торасемида: случайность или необходимость? *РМЖ.* 2012;14:693-7 [Fomin VV. Antial'dosteronovoe deistvie torasemida: sluchainost' ili neobkhodimost'? *RMZh.* 2012;14:693-7 (in Russian)].
66. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(6):464-75. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30071-8
67. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol.* 2017;46(3):213-21. DOI:10.1159/000479802
68. Lazich I, Bakris GL. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2014;34(3):333-9. DOI:10.1016/j.semnephrol.2014.04.008
69. Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Effect of changing heart rate during treatment of hypertension on incidence of heart failure. *Am J Cardiol.* 2012;109:699-704. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.10.026
70. Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, et al. Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:614-28. DOI:10.1038/s41569-020-0364-1
71. Esler M, Guo L. The future of renal denervation. *Auton Neurosci.* 2017;204:131-8. DOI:10.1016/j.autneu.2016.08.004
72. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J.* 2015;36:219-27. DOI:10.1093/eurheartj/ehu441
73. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(13):1314-21. DOI:10.1016/j.jacc.2015.01.037
74. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017;390(10108):2160-70. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32281-X
75. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet.* 2018;391(10137):2346-55. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30951-6
76. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Эндovasкулярная радиочастотная денервация почечных артерий – инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Первый опыт в России. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2012;18(1):51-4 [Danilov NM, Matchin YuG, Chazova IE. Endovaskuliarnaya radiochastotnaya denervatsiya pochechnykh arterii – innovatsionnyi metod lecheniya refrakternoi arterial'noi gipertonii. Pervyi opyt v Rossii. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2012;18(1):51-4 (in Russian)].
77. Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., и др. Клинический случай. Применение метода радиочастотной денервации почечных артерий мультieleктродным биполярным устройством при рефрактерной артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник.* 2017;13(2):76-9 [Agaeva RA, Danilov NM, Shchelkova GV, et al. Klinicheskii sluchai. Primenenie metoda radiochastotnoi deneratsii pochechnykh arterii multielektrodnym bipoliarnym ustroystvom pri refrakternoi arterial'noi gipertonii. *Kardiologicheskii vestnik.* 2017;13(2):76-9 (in Russian)].
78. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J Hypertens.* 2017;35(2):369-75. DOI:10.1097/HJH.0000000000001160
79. Матчин Ю.Г., Григин В.А., Данилов Н.М., и др. Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертензии – результаты годовичного наблюдения. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2013;3:12-8 [Matchin YuG, Danilov NM, Grigin VA, et al. Radiochastotnaya denervatsiya pochechnykh arterii v lechenii refrakternoi arterial'noi gipertonii – rezul'tat godichnogo nabludeniya. *Atmosfera. Novosti kardiologii.* 2013;3:12-8 (in Russian)].
80. Щелкова Г.В. Влияние радиочастотной денервации почечных артерий на показатели активности симпатической нервной системы, центральной и периферической гемодинамики у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017 [Shchelkova GV. Vliianie radiochastotnoi deneratsii pochechnykh arterii na pokazateli aktivnostisimpaticheskoi nervnoi sistemy, tsentral'noi i perifericheskoi gemodinamiki u patsientov s refrakternoi arterial'noi gipertoniei. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2017 (in Russian)].
81. Данилов Н.М., Агаева Р.А., Матчин Ю.Г., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) по применению радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии.* 2020;17(4):7-18 [Danilov NM, Agaeva RA, Matchin YG, et al. Russian medical society on arterial hypertension (RMSAH) Consensus of Experts on the use of radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2020;17(4):7-18 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2020.4.200398

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа

О.А. Кошельская[✉], О.А. Харитоновна, И.В. Кологривова, Т.Е. Суслова, Н.Ю. Марголис, Е.К. Терешенкова, А.Н. Рыбина, Р.С. Карпов

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, Томск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить взаимосвязи толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), показателей обмена глюкозы/инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), адипокинов крови с выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа (СД 2); установить значимые маркеры тяжести коронарного атеросклероза у пациентов с заболеванием.

Материалы и методы. Включили 106 пациентов с ишемической болезнью сердца (м/ж – 64/42, 60,9±6,8 года), из них 35 – с СД 2 (1-я группа) и 71 – без заболевания (2-я группа). Оценивали выраженность коронарного атеросклероза по данным ангиографии с расчетом GS, измеряли тЭЖТ с помощью эхокардиографии, определяли содержание в крови показателей глюкозы/инсулина, липидных фракций, вчСРБ и адипокинов. Пациенты не имели различий по основным клиническим показателям, включая индекс GS.

Результаты. В 1-й группе медианы тЭЖТ были выше, чем во 2-й, – 5,1 мм против 4,4 мм, содержание адипонектина ниже – 6,55 мкг/мл против 7,71 мкг/мл. В 1-й группе установлена линейная регрессия индекса массы тела и уровня резистина на тЭЖТ, во 2-й при тЭЖТ < 6 мм – ее линейный рост с увеличением окружности талии. В 1-й группе линейная регрессия тЭЖТ на GS получена при тЭЖТ < 8 мм, на весь диапазон GS она установлена для холестерина липопротеинов высокой плотности и вчСРБ.

Заключение. Объективизированы различия механизмов накопления и биологического функционирования эпикардиальной и абдоминальной жировой ткани в зависимости от наличия или отсутствия диабетического статуса. В таких условиях для пациентов с СД 2 характерны выраженное накопление эпикардиальной жировой ткани, снижение уровня адипонектина крови. Независимыми маркерами тяжести коронарного атеросклероза у пациентов с заболеванием являются сниженное содержание в крови холестерина липопротеинов высокой плотности и повышенный уровень вчСРБ, но не тЭЖТ.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, сахарный диабет, толщина эпикардиальной жировой ткани

Для цитирования: Кошельская О.А., Харитоновна О.А., Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Марголис Н.Ю., Терешенкова Е.К., Рыбина А.Н., Карпов Р.С. Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1030–1036. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201032

ORIGINAL ARTICLE

Metabolic, inflammatory and imaging biomarkers in evaluation of coronary atherosclerosis severity in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2

Olga A. Koshelskaya[✉], Olga A. Kharitonova, Irina V. Kologrivova, Tatiana E. Suslova, Natalia Yu. Margolis, Ekaterina K. Tereshenkova, Anastasiia N. Rybina, Rostislav S. Karpov

Tomsk National Research Center for Medicine, Tomsk, Russia

Abstract

Aim. To study interconnections between epicardial adipose tissue thickness (EATt), parameters of glucose metabolism/insulin, C-reactive protein (hsCRP), serum adipokines and severity of coronary artery disease (CAD) depending on the presence of diabetes mellitus type 2 (DM 2); to determine significant markers of CAD severity in patients with DM 2.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Кошельская Ольга Анатольевна** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии. Тел.: +7(913)882-34-07; e-mail: koshel@live.ru; ORCID: 0000-0002-6679-1269

Харитоновна Ольга Анатольевна – мл. науч. сотр. отд. атеросклероза и хронической ишемической болезни НИИ кардиологии. ORCID: 0000-0002-2818-5882

Кологривова Ирина Вячеславовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии. ORCID: 0000-0003-4537-0008

Суслова Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии. ORCID: 0000-0001-9645-6720

Марголис Наталья Юрьевна – канд. техн. наук отд. функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии. ORCID: 0000-0001-8890-9814

[✉]**Olga A. Koshelskaya.** E-mail: koshel@live.ru; ORCID: 0000-0002-6679-1269

Olga A. Kharitonova. ORCID: 0000-0002-2818-5882

Irina V. Kologrivova. ORCID: 0000-0003-4537-0008

Tatiana E. Suslova. ORCID: 0000-0001-9645-6720

Natalia Yu. Margolis. ORCID: 0000-0001-8890-9814

Materials and methods. The study involved 106 patients with CAD (m/f – 64/42, 60.9±6.8 years), including patients with DM 2 (group 1, n=35) and non-diabetic patients (group 2, n=71). Severity of CAD was evaluated according to angiography data with calculation of Gensini Score (GS). EATt was assessed via echocardiography. Serum levels of glucose/insulin metabolism parameters, lipid fractions, hsCRP and adipokines were evaluated. Clinical parameters, including GS, did not differ between groups.

Results. EAT thickness median was elevated in gr.1 (5.1 mm vs. 4.4 mm in group 2), while adiponectin levels were decreased (6.55 µg/ml vs. 7.71 µg/ml). Linear regression of body mass index and resistin levels on EATt was revealed in gr.1; in gr.2 EATt linearly increased with waist circumference increment when EATt<6 mm. Linear regression of EATt on GS was revealed in gr.1 when EATt<8 mm, while linear regression in the whole GS range was obtained for HDL-C and hsCRP levels.

Conclusion. Study results demonstrate differences in mechanisms of deposition and functioning of epicardial and abdominal adipose tissue depending on the presence or absence of diabetic status. Patients with DM2 are characterized by the excessive EAT deposition and decrease of serum adiponectin levels compared to non-diabetic patients in the equal conditions. Independent markers of CAD severity in DM 2 are decreased HDL-C and increased hsCRP levels, but not EATt.

Keywords: coronary atherosclerosis, diabetes mellitus, epicardial adipose tissue thickness

For citation: Koshelskaya OA, Kharitonova OA, Kologrivova IV, Suslova TE, Margolis NYu, Tereshenkova EK, Rybina AN, Karpov RS. Metabolic, inflammatory and imaging biomarkers in evaluation of coronary atherosclerosis severity in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (9): 1030–1036. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201032

Введение

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) является эктопическим депо висцеральной жировой ткани, которое находится в непосредственном контакте с адвентицией коронарных артерий, обладает выраженной метаболической и гуморальной активностью и в силу паракринных, вазокринных и системных механизмов вовлекается в процесс развития коронарного атеросклероза. Данные ряда исследований последнего десятилетия позволяют рассматривать избыточное накопление ЭЖТ в качестве важного фактора риска развития атеросклероза и кардиометаболических заболеваний: установлена ассоциация ЭЖТ с сердечно-сосудистой патологией [1], наличием диабетического статуса [2], инсулинорезистентности [3] и стеатоза печени [4].

Во многих литературных источниках сообщается о патологически высоком накоплении ЭЖТ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) [2, 5], однако причины этого явления до сих пор изучены недостаточно. У диабетических пациентов продемонстрирована связь повышенных значений толщины/объема ЭЖТ с наличием обструктивного поражения коронарных артерий [5–7] и его тяжестью [8, 9], однако ни в одном из этих исследований количественная оценка ЭЖТ и характер поражения коронарных артерий не сопоставлялись с состоянием системного провоспалительного статуса и дисбаланса адипокинов. До сих пор не существует ясности, способно ли наличие СД 2 модулировать взаимосвязь между тЭЖТ и тяжестью коронарного атеросклероза, и какие именно факторы могут быть вовлечены в этот процесс.

Цель исследования – изучить характер взаимосвязей тЭЖТ, показателей обмена глюкозы/инсулина, биомаркеров воспаления и адипокинов крови с выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия и отсутствия СД 2, установить значимые маркеры тяжести коронарного атеросклероза у пациентов с СД 2.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical

Practice) и принципами Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом НИИ кардиологии ФГБНУ ТНИМЦ РАН.

В исследование включили 106 пациентов (64 мужчины, 42 женщины, средний возраст 60,9±6,8 года) с диагнозом стабильной ИБС, получающих регулярную медикаментозную терапию, у которых по данным рентгеноконтрастной коронароангиографии документированы атеросклеротические поражения коронарных артерий. Больные СД 2 находились на регулярном приеме общепринятой сахароснижающей терапии, инсулинотерапию получали 8 человек.

Критерии включения в исследование: наличие ИБС и стабильной стенокардии I–III функционального класса в сочетании с СД 2, пациенты с ИБС и стабильной стенокардией I–III функционального класса без манифестных нарушений углеводного обмена в возрасте 40–75 лет. Критериями исключения являлись перенесенные менее 6 мес назад острые осложнения атеросклероза, любые воспалительные заболевания, СД 2 с гликированным гемоглобином (HbA_{1c}) >10% или уровнем гликемии в течение 1 сут >11 ммоль/л; гипертриглицеридемия более 4,5 ммоль/л, СД 1, хроническая болезнь почек выше СЗб, фракция выброса левого желудочка <40%, а также онкологические, гематологические и иммунные заболевания. Все пациенты дали информированное согласие на участие и обработку результатов обследования. Клиническая характеристика участников представлена в табл. 1.

Всем пациентам проводили селективную коронароангиографию на ангиографическом комплексе Cardio-scor-V и компьютерной системе Digitron-3NAC (Siemens, Германия). Выраженность поражения коронарного русла оценивалась по величине индекса Gensini score (GS). Анатомические стенозы более 70% хотя бы одной из основных коронарных артерий установлены у 75 (70,8%) пациентов.

тЭЖТ определяли с помощью эхокардиографии из парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка в конце систолы [10]. Измерения проводили в течение трех сердечных циклов, за значение показателя тЭЖТ принимали среднее из трех последовательных величин.

Терешенкова Екатерина Константиновна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии. ORCID: 0000-0002-2613-7852

Рыбина Анастасия Николаевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии. ORCID: 0000-0002-6488-0647

Карпов Ростислав Сергеевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. НИИ кардиологии. ORCID: 0000-0002-7011-4316

Ekaterina K. Tereshenkova. ORCID: 0000-0002-2613-7852

Anastasiia N. Rybina. ORCID: 0000-0002-6488-0647

Rostislav S. Karpov. ORCID: 0000-0002-7011-4316

Таблица 1. Клинические характеристики включенных пациентов (n=106)**Table 1. Clinical characteristics of patients included (n=106)**

Показатель	
Возраст, лет	60,9±6,8
Пол, мужчины/женщины, абс. (%)	64 (60,4)/42 (39,6)
Длительность ИБС, годы*	3,0 (1; 7)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	33 (31,1)
Пациенты с СД 2, абс. (%)	34 (32,1)
Пациенты с АГ, абс. (%)	104 (98,1)
Длительность АГ, годы*	10,5 (5; 20)
Систолическое АД, мм рт. ст.	127,5±15,3
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76,2±9,5
Пациенты-курильщики, абс. (%)	29 (27,4)
Пациенты с ожирением, абс. (%)	42 (39,6)
ИМТ, кг/м ²	29,7±4,7
ОТ, см	101,7±11,5
тЭЖТ, мм*	4,5 (3,9; 5,6)
ОХС, ммоль/л	4,43±1,32
ТГ, ммоль/л	1,63±0,76
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,12±0,29
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,55±1,27
Терапия статинами, абс. (%)	84 (79,2)

Примечание. АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление; *здесь и далее в табл. 2, 3 данные представлены как *Me* ($Q_{25}\%$; $Q_{75}\%$).

Степень общего ожирения оценивали по уровню индекса массы тела (ИМТ), наличие и выраженность абдоминального ожирения определяли с помощью измерения окружности талии (ОТ).

Таблица 2. Сравнение основных клинических характеристик, показателей жирового и липидного обмена у пациентов с наличием и отсутствием СД 2**Table 2. Comparison of the main clinical characteristics and fat and lipid metabolism indicators in patients with and without type 2 diabetes mellitus (DM)**

Показатель	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=71)	<i>p</i>
Возраст, лет	62,3±6,6	60,1±6,8	
Пол муж/жен, абс. (%)	15 (44,1)/19 (55,9)	49 (69,0)/22 (31,0)	
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	16 (39,0)	17 (23,9)	
Пациенты-курильщики, абс. (%)	11 (32,4)	18 (25,4)	
АД, мм рт. ст.	129,5±16,7/75,3±10,8	126,4±14,7/76,7±8,9	
Длительность ИБС, годы*	5,0 (2; 6)	3,0 (1; 7)	
Длительность СД 2, годы*	5,0 (2,0; 6,0)	—	
ИМТ, кг/м ²	31,7±5,0	29,4±4,7	0,055
ОТ, см	104,3±10,1	100,6±11,3	
тЭЖТ, мм*	5,1 (4,5; 6,3)	4,4 (3,9; 5,0)	0,003
ОХС, ммоль/л	4,20±1,11	4,56±1,40	
ТГ, ммоль/л	1,59±0,66	1,65±0,82	
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,11±0,31	1,16±0,32	
ТГ/ХС-ЛВП	1,62±0,99	1,55±0,92	
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,35±1,05	2,67±1,34	

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание С-реактивного белка высокочувствительным методом (Biomerica, Германия), инсулина (AccuBind, США), резистина (Mediagnost, Германия), лептина (Mediagnost, Германия), адипонектина (Assaypro, США), С-пептида (Diagnostic System Laboratories, США). Исследовали содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности ХС-ЛНП (наборы ЗАО «Диакон-ДС», Россия). Концентрацию глюкозы фиксировали гексокиназным методом, процентное содержание HbA_{1c} в крови – иммунотурбидиметрическим методом (DiaSys, Германия).

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Для описания признаков с отличным от нормального распределением использовали медиану (*Me*) и межквартильный размах (*Q*) – 25 и 75-й процентиля. Различия числовых характеристик в независимых группах пациентов выявлялись с помощью критериев Манна–Уитни. При исследовании связей количественного индекса GS определялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена (*rs*). В тех случаях, когда удавалось установить статистически значимую корреляционную связь индекса GS и тЭЖТ с изучаемыми биомаркерами, строились модели линейной регрессии. Нормальность остатков в моделях линейной регрессии проверялась по критерию Шапиро–Уилка. Результаты анализа принимались как статистически значимые при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Всю выборку пациентов разделили на 2 группы: 1-ю составили больные с сочетанием ИБС и СД 2 ($n=35$), 2-ю – недиабетические пациенты ($n=71$). Медианные значения индекса GS участников исследования из 1 и 2-й группы составляли 28,8 (11,5; 67) и 24,5 (12; 40) балла соответственно и не имели межгрупповых различий. Сравнительный анализ антропометрических, клинических и лабораторных показателей у пациентов обеих групп проводился после их

Таблица 3. Сравнение показателей обмена глюкозы/инсулина, вчСРБ и адипокинов крови у пациентов с наличием и отсутствием СД**Table 3.** Comparison of glucose/insulin metabolism indicators, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and blood adipokines in patients with and without DM

Показатель	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=71)	p
HbA _{1c} , %	7,63±1,54	5,89±0,64	<0,0001
Базальная гликемия, ммоль/л	7,7±1,7	5,5±0,7	<0,0001
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	10,9±3,8	6,6±1,18	<0,0001
Базальная инсулинемия, мкМЕ/мл*#	8,48 (5,41; 14,12)	10,41 (6,17; 17,40)	
Постприандиальная инсулинемия, мкМЕ/мл*#	22,35 (13,94; 27,01)	24,76 (18,48; 47,89)	
Базальный С-пептид, нг/мл*	3,11 (2,44; 3,61)	2,68 (2,03; 3,72)	
Постприандиальный С-пептид, нг/мл*	5,26 (3,67; 8,45)	6,52 (5,32; 10,47)	0,013
вчСРБ, мг/л*	2,27 (1,02; 5,06)	2,44 (1,13; 3,90)	
Резистин, нг/мл	4,72±1,36	4,35±1,22	
Адипонектин, мкг/мл*	6,55 (4,40; 7,64)	7,71 (5,23; 10,54)	0,043
Лептин, нг/мл*	15,98 (8,63; 26,67)	13,00 (6,63; 29,65)	

*За исключением 8 пациентов, находящихся на инсулинотерапии.

стандартизации на имеющиеся различия по полу и статусу курения, его результаты представлены в табл. 2.

Как видно, несмотря на отсутствие существенных межгрупповых различий значений ИМТ и показателей, характеризующих степень абдоминального ожирения, у больных с сочетанием ИБС и СД 2 (1-я группа) определялись более высокие значения тЭЖТ. Значимые различия показателей липидного метаболизма, базальной и постприандиальной инсулинемии и содержания С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вчСРБ), между группами отсутствовали, тогда как пациенты 1-й группы демонстрировали более низкое содержание адипонектина крови (табл. 3). Кроме того, повышенное накопление ЭЖТ у больных 1-й группы в данной выборке имело место на фоне относительно невысоких значений базальной и постприандиальной инсулинемии, а также значимо более низкого, чем у пациентов 2-й группы, содержания постприандиального С-пептида.

Значения тЭЖТ у пациентов с сочетанием ИБС и СД 2 (1-я группа) демонстрировали значимые корреляционные связи с ИМТ ($r_s=0,45$), базальной инсулинемией ($r_s=0,38$) и содержанием в крови резистина ($r_s=0,34$), тогда как ассоциации тЭЖТ с ОТ, HbA_{1c}, базальной и постприандиальной гликемией отсутствовали. В ходе регрессионного анализа стандартизованных по полу и статусу курения данных у больных 1-й группы установлен значимый линейный рост тЭЖТ с увеличением показателей ИМТ и резистина (уровень значимости модели $p=0,0002$, уровни значимости показателей ИМТ – $p=0,0001$, резистина – $p=0,048$):

$$\text{тЭЖТ} = -2,15 + 0,54 \times \text{ИМТ} + 0,27 \times \text{резистин}.$$

В группе пациентов без СД 2 (2-я группа) значения тЭЖТ имели корреляционные связи не только с ИМТ ($r_s=0,43$), но и ОТ ($r_s=0,40$), а также уровнем лептина ($r_s=0,36$), тогда как ассоциаций тЭЖТ с вчСРБ и показателями обмена глюкозы/инсулина не обнаружили. После стандартизации данных по полу и статусу курения во 2-й группе построить линейную регрессию на тЭЖТ во всем ее диапазоне (от 2,6 до 8,4 мм) с нормально распределенными остатками моделей не удалось, однако для выборки пациентов со значениями тЭЖТ не более 6 мм ($n=62$) установлен линейный рост тЭЖТ с увеличением ОТ (уровень значимости модели $p=0,012$):

$$\text{тЭЖТ} = 1,88 + 0,32 \times \text{ОТ}.$$

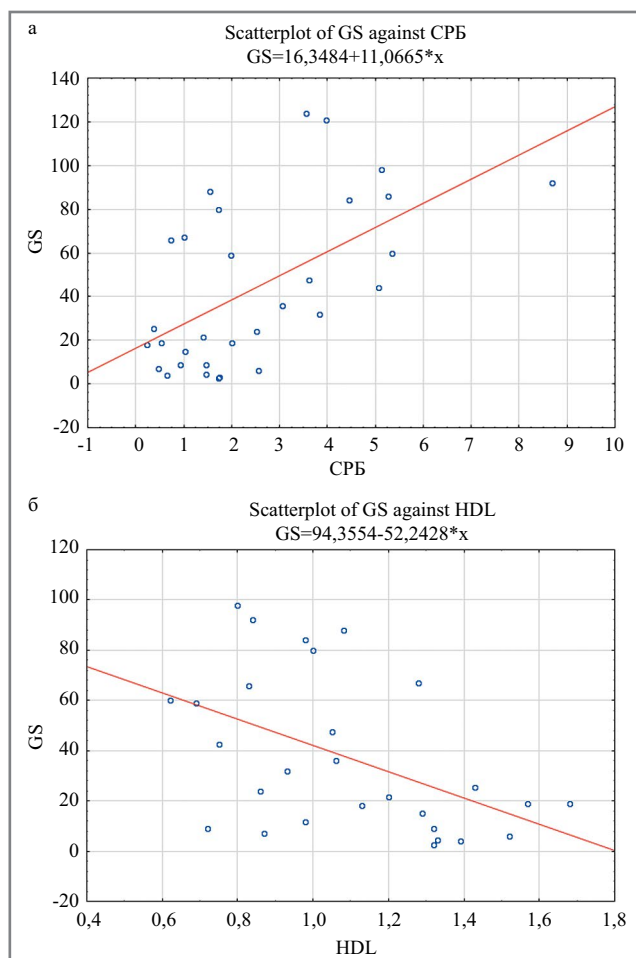


Рис. 1. Диаграммы рассеяния индекса GS в группе пациентов с сочетанием ИБС и СД 2: а – диаграмма рассеяния индекса GS и вчСРБ; б – диаграмма рассеяния индекса GS и ХС-ЛВП.

Fig. 1. Scatter diagrams of the GS index in the group of patients with a combination of ischemic heart disease and diabetes mellitus (DM) 2: а – scatter diagram of the GS index and hs-CRP; б – scatter diagram of the GS index and high density lipoprotein (HDL)- cholesterol.

Далее в обеих группах пациентов авторы изучили потенциальные взаимосвязи индекса GS. В ходе корреляционного анализа у больных с сочетанием ИБС и СД 2 значимые взаимосвязи индекса GS во всем его диапазоне с возрастом, полом, ИМТ, ОТ, тЭЖТ и показателями углеводного метаболизма отсутствовали, но были установлены значимые ассоциации индекса GS с содержанием ХС-ЛВП ($r_s = -0,37$), соотношением ТГ/ХС-ЛВП ($r_s = 0,36$) и вЧСРБ ($r_s = 0,35$). В группе недиабетических пациентов корреляционных взаимосвязей индекса GS ни с одним из изученных показателей, включая тЭЖТ, не обнаружили.

У больных с сочетанием ИБС и СД 2 (1-я группа) исследовали характер изменения индекса GS в зависимости от показателей вЧСРБ и ХС-ЛВП. Как представлено на **рис. 1**, значения GS убывали при возрастании показателей ХС-ЛВП и демонстрировали тенденцию к росту при увеличении значений вЧСРБ.

Как уже отмечено, в 1-й группе значимые корреляционные связи между индексом GS и тЭЖТ отсутствовали. Тем не менее в диапазоне значений тЭЖТ < 8 мм ($n = 33$) в стандартизованной по полу и статусу курения выборке пациентов с сочетанием ИБС и СД 2 установлена линейная регрессия тЭЖТ на GS (уровень значимости модели $p = 0,006$):

$$GS = -24,68 + 0,47 \times \text{тЭЖТ}.$$

Кроме того, в 1-й группе получили линейную регрессию на весь диапазон индекса GS показателей ХС-ЛВП и вЧСРБ:

$GS = 82,56 - 0,49 \times \text{ХС-ЛВП} + 0,22 \times \text{вЧСРБ}$, с уровнями значимости показателей: $p = 0,004$ и $p = 0,103$ для показателей ХС-ЛВП и вЧСРБ соответственно и уровнем значимости модели $p = 0,0028$.

Обсуждение

Несмотря на то, что более выраженное накопление ЭЖТ у больных СД 2 в сравнении с пациентами общей популяции рассматривается многими авторами [5, 11], литературные данные относительно потенциальной взаимосвязи депо ЭЖТ с тяжестью поражения коронарных артерий, показателями системного воспаления и дисбаланса адипокинов у диабетических пациентов до настоящего времени очень ограничены.

Результаты данного исследования показывают, что при сопоставимой выраженности/распространенности коронарного атеросклероза, отсутствии существенных различий в состоянии липидного метаболизма и показателях, отражающих степень общего и абдоминального ожирения, пациенты с сочетанием ИБС и СД 2 в сравнении с недиабетическими пациентами характеризуются более значительной степенью накопления ЭЖТ, а также низким содержанием адипонектина крови.

Действительно, хотя ЭЖТ отличает высокий потенциал к продукции адипокинов и цитокинов в сопоставлении с клетками других жировых депо, адипоциты ЭЖТ характеризуются меньшей способностью к продукции обладающего противовоспалительными и антиатерогенными свойствами адипонектина, несмотря на более высокое содержание в ЭЖТ мРНК адипонектина и других адипокинов [12]. У больных СД 2 содержание адипонектина может быть снижено еще в большей степени в силу того, что повышенная концентрация глюкозы в среде способна дополнительно ингибировать продукцию адипонектина в ЭЖТ [13].

Как показывают результаты данного исследования, повышенное накопление ЭЖТ у пациентов с СД 2 имело место на фоне относительно невысоких значений базальной и постпрандиальной инсулинемии, а также значимо более низкого, чем у недиабетических пациентов, содержа-

ния постпрандиального С-пептида, что отражает высокую степень инсулинорезистентности (ИР), соответствующую стадии снижения секреции инсулина. Кроме того, авторы установили, что утолщение ЭЖТ у больных СД 2 независимо от других факторов имеет связь с повышенными значениями ИМТ и уровня в крови резистина.

Как известно, в силу снижения экспрессии инсулинозависимого белка-переносчика глюкозы GLUT4 в сравнении с подкожной жировой тканью даже в нормальных условиях ЭЖТ характеризуется более высоким, чем подкожная жировая ткань, базальным уровнем ИР, обуславливающим снижение инсулинозависимого захвата глюкозы и антилиполитической функции инсулина в этом жировом депо [14]. Накопление депо ЭЖТ, по данным многочисленных исследований, ассоциируется с развитием воспаления, которое приводит к усугублению ИР. Адипоциты в условиях воспаления и ИР способны трансдифференцироваться в макрофаги. В связи с тем, что антилиполитическое действие инсулина нарушено, происходит увеличение высвобождения свободных жирных кислот, связывающихся Toll-подобными рецепторами на макрофагах, приводя к активации провоспалительных сигнальных путей [15]. Таким образом, возникает порочный круг, в котором состояние ИР способствует гиперплазии эпикардиальных адипоцитов, что в свою очередь индуцирует воспалительный ответ и еще больше снижает чувствительность тканей к инсулину.

Примечательно, что продукция резистина, способного усугублять состояние ИР у человека, опосредуется не адипоцитами, а макрофагами жировой ткани [16]. По этим причинам тот факт, что единственным медиатором, который в исследовании авторов связали с линейным ростом тЭЖТ у пациентов с СД 2, оказался резистин, может косвенно указывать на связь накопления ЭЖТ как с выраженностью воспалительного ответа, так и со степенью снижения чувствительности к инсулину адипоцитов этого жирового депо.

Следует отметить, что тЭЖТ у больных СД 2 в данном исследовании не ассоциирована с показателями, характеризующими степень выраженности абдоминального ожирения, тогда как у недиабетических пациентов независимым маркером умеренного утолщения ЭЖТ (не более 6 мм) являлись значения ОТ. Это наблюдение свидетельствует о важности количественной оценки ЭЖТ у больных СД 2 в качестве маркера дисфункции висцеральных жировых депо и находится в соответствии с результатами недавнего метаанализа, в котором установлено, что у диабетических пациентов тЭЖТ позволяет более точно предсказать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с антропометрическими данными [17]. Кроме того, полученные авторами статьи данные отчетливо демонстрируют существование различий в механизмах накопления и биологического функционирования ЭЖТ и абдоминальной жировой ткани в зависимости от наличия или отсутствия диабетического статуса.

В ряде исследований установлена связь избыточного накопления ЭЖТ с наличием значимого атеросклеротического стенозирования коронарных артерий у асимптомных больных СД 2 [6, 7]. У диабетических пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST [8] и со стабильной стенокардией [9] продемонстрирована прямая связь между тЭЖТ и тяжестью коронарного атеросклероза. По результатам данного исследования, лишь умеренное утолщение ЭЖТ (не более 8 мм) у больных СД 2 имело линейную связь с ростом индекса GS. Это обстоятельство не позволяет рассматривать показатель тЭЖТ в качестве независимого маркера выраженности и распространенности

коронарного атеросклероза в этой выборке диабетических пациентов. Авторы полагают, что одной из наиболее важных причин полученного результата может быть использование у большинства участников терапии статинами, причем в ее интенсивном режиме именно у пациентов с выраженным и распространенным коронарным атеросклерозом, поскольку имеются данные о том, что умеренные и высокие дозы статинов способны значимо уменьшить накопление ЭЖТ за счет плейотропных противовоспалительных эффектов [18, 19]. Это предположение подтверждается тем обстоятельством, что в сравнении с данной выборкой участников, подавляющее большинство из которых длительно получали терапию статинами, пациенты, включенные в предшествующие исследования, реже получали статины, имели место более высокие средние значения ХС-ЛНП и выраженную степень накопления ЭЖТ. Кроме того, нельзя исключить, что в ряде случаев, например на фоне адекватной медикаментозной терапии, в отсутствие активации воспаления и выраженной гормонально-метаболической дисфункции ЭЖТ ее избыточное накопление с депонированием свободных жирных кислот способно предупреждать липотоксичность и, соответственно, ослаблять реализацию атерогенных эффектов этого жирового депо в отношении коронарных артерий [20].

Согласно полученным данным авторов, выраженность и распространенность коронарного атеросклероза у пациентов с сочетанием ИБС и СД 2 независимо от других факторов, включая тЭЖТ, связаны со снижением в циркуляции уровня ХС-ЛВП и возрастанием содержания вЧСРБ. Эти результаты не противоречат существующим представлениям о патологической роли депо ЭЖТ в процессах атерогенеза, но демонстрируют, что не столько накопление ЭЖТ, сколько дисфункция висцеральной жировой ткани и связанные с ней системные эффекты в виде активации хронического воспаления и нарушений липидного метаболизма ассоциированы с тяжестью коронарного атеросклероза у больных с сочетанием ИБС и СД 2, находящихся на общепринятой медикаментозной терапии.

Действительно, наличие СД 2 характеризуется как состояние провоспалительного статуса [21], у пациентов с СД 2 продемонстрирована ассоциация тяжести коронарного атеросклероза с содержанием вЧСРБ [22], тогда как в когорте недиабетических участников исследования со стабильным течением ИБС эта связь подвергается сомнению [23]. Полученные авторами статьи данные об обратной связи между выраженностью коронарного атеросклероза и уровнем ХС-ЛВП у пациентов с СД 2 находятся в полном соответствии с результатами исследований послед-

них лет, установивших противовоспалительные свойства ЛВП. Так, С. Rueda и соавт. (2017 г.) сообщают о положительном влиянии ЛВП на выживаемость и функциональную активность регуляторных Т-лимфоцитов, призванных контролировать силу воспалительного ответа [24]. Ранее у пациентов с ожирением авторы показали, что сниженный уровень ХС-ЛВП определялся лишь в случае выраженных иммунорегуляторных нарушений на фоне активации системного субклинического воспаления [25]. Кроме того, имеются данные о функциональных изменениях ЛВП при нарушениях углеводного обмена: ЛВП больных СД 2 характеризовались снижением антиапоптотических и противовоспалительных свойств, менее эффективно осуществляли перенос холестерина из макрофагов [26].

Ограничениями данного исследования являются его одномоментный дизайн, относительно небольшая выборка пациентов, что не позволило изучить потенциальные гендерные различия установленных взаимосвязей, а также отсутствие у небольшой части пациентов на момент их включения терапии статинами в схеме лечения.

Заключение

Полученные данные авторов объективизируют различия механизмов накопления и биологического функционирования ЭЖТ и абдоминальной жировой ткани в зависимости от наличия или отсутствия диабетического статуса. При близкой выраженности/распространенности коронарного атеросклероза и прочих равных условиях, включая степень абдоминального ожирения, для пациентов с сочетанием ИБС и СД 2 в сравнении с недиабетическими пациентами с ИБС характерны более значительное накопление ЭЖТ и низкий уровень адипонектина крови. Независимыми маркерами тяжести коронарного атеросклероза являются сниженное содержание в крови ХС-ЛВП и повышенный уровень вЧСРБ, но не толщина ЭЖТ. В дальнейшем необходимо проведение проспективных исследований, направленных на поиск у этой категории больных таких схем медикаментозной терапии, которые были бы способны одновременно обеспечить предотвращение избыточного накопления ЭЖТ, ограничение процессов локального и системного хронического воспаления, а также восстановление нормального содержания и нарушенной функции ЛВП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

вЧСРБ – С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ЛВП – липопротеины высокой плотности

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

ТГ – триглицериды

тЭЖТ – толщина эпикардальной жировой ткани

ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань

GS (Gensini score) – количественный индекс

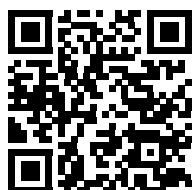
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Berg G, Mikiotowicz V, Morales C, Barchuk M. Epicardial Adipose Tissue in Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1127:131-43. DOI:10.1007/978-3-030-11488-6_9
2. Li, Liu B, Li Y, et al. Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Diabetol*. 2019;18(1):3. DOI:10.1186/s12933-019-0807-3
3. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6300-2. DOI:10.1210/jc.2005-1087
4. Iacobellis G, Barbarini G, Letizia C, Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(2):332-6. DOI:10.1002/oby.20624

5. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(6):876-82. DOI:10.1111/j.1365-2265.2008.03411.x
6. Kim HM, Kim KJ, Lee HJ, et al. Epicardial adipose tissue thickness is an indicator for coronary artery stenosis in asymptomatic type 2 diabetic patients: its assessment by cardiac magnetic resonance. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:83. DOI:10.1186/1475-2840-11-83
7. Uygur B, Celik O, Ozturk D, et al. The relationship between location-specific epicardial adipose tissue volume and coronary atherosclerotic plaque burden in type 2 diabetic patients. *Kardiol Pol*. 2017;75(3):204-12. DOI:10.5603/KP.a2016.0167
8. Seker T, Turkoglu C, Harbalioglu H, Gur M. The impact of diabetes on the association between epicardial fat thickness and extent and complexity of coronary artery disease in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Kardiol Pol*. 2017;75(11):1177-84. DOI:10.5603/KP.a2017.0139
9. Nasri A, Najafian J, Derakhshandeh SM, Madjlesi F. Epicardial fat thickness and severity of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus type II. *ARYA Atheroscler*. 2018;14(1):32-7. DOI:10.22122/arya.v14i1.1552
10. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*. 2003;11(2):304-10. DOI:10.1038/oby.2003.45
11. Li Y, Liu B, Li Y, et al. Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):3. DOI:10.1186/s12933-019-0807-3
12. Toczylowski K, Hirmler T, Harasiu D, et al. Plasma concentration and expression of adipokines in epicardial and subcutaneous adipose tissue are associated with impaired left ventricular filling pattern. *J Transl Med*. 2019;17(1):310. DOI:10.1186/s12967-019-2060-7
13. Fernández-Trasancos Á, Guerola-Segura R, Paradelo-Dobarro B, et al. Glucose and Inflammatory Cells Decrease Adiponectin in Epicardial Adipose Tissue Cells: Paracrine Consequences on Vascular Endothelium. *J Cell Physiol*. 2016;231(5):1015-23. DOI:10.1002/jcp.25189
14. Burgeiro A, Fuhrmann A, Cherian S, Espinoza D, Jarak I, Carvalho RA, et al. Glucose uptake and lipid metabolism are impaired in epicardial adipose tissue from heart failure patients with or without diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;310(7):E550-64. DOI:10.1152/ajpendo.00384.2015
15. Salazar J, Luzardo E, Mejías JC, et al. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:1291537. DOI:10.1155/2016/1291537
16. Qatanani M., Szwegold NR, Greaves DR, et al. Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(3):531-9. DOI:10.1172/JCI37273
17. Kleinaki Z, Agouridis AP, Zafeiri M, et al. Epicardial adipose tissue deposition in patients with diabetes and renal impairment: Analysis of the literature. *World J Diabetes*. 2020;11(2):33-41. DOI:10.4239/wjd.v11.i2.33
18. Alexopoulos N, Melek BH, Arepalli CD, et al. Effect of Intensive Versus Moderate Lipid- Lowering Therapy on Epicardial Adipose Tissue in Hyperlipidemic Post-Menopausal Women: A Substudy of the BELLES Trial (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1956-61. DOI:10.1016/j.jacc.2012.12.051
19. Parisi V, Petraglia L, D'Esposito V, et al. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue. *Int J Cardiol*. 2019;274:326-30. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.06.106
20. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B*. 1989;94(2):225-32. DOI:10.1016/0305-0491(89)90337-4
21. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes*. 2002;51(4):1157-65. DOI:10.2337/diabetes.51.4.1157
22. Dehkordi RF. Association of Inflammatory Mediators with Coronary Artery Disease in Diabetic Patients. *J Basic Clin Pathophysiol*. 2015;3(1):47-50. DOI:10.22070/jbcp.2015.167
23. Strang F, Schunkert H. C-Reactive Protein and Coronary Heart Disease: All Said – Is Not It? *Mediators Inflamm*. 2014;2014:757123. DOI:10.1155/2014/757123
24. Rueda CM, Rodríguez-Perea AL, Moreno-Fernandez M, et al. High density lipoproteins selectively promote the survival of human regulatory T cells. *J Lipid Res*. 2017;58(8):1514-23. DOI:10.1194/jlr.M072835
25. Кологривова И.В., Кошельская О.А., Суслова Т.Е., и др. Взаимосвязь факторов воспаления и метаболических параметров при ожирении у пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(5):27-33 [Kologrivova IV, Koshelskaya OA, Suslova TE, et al. Interplay of inflammation and metabolic factors in comorbid obesity and arterial hypertension of high and very high risk. *Russian J Cardiology*. 2018;23(5):27-33 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-5-27-33
26. Namiri-Kalantari R, Gao F, Chattopadhyay A, et al. The dual nature of HDL: anti-Inflammatory and pro-Inflammatory. *Biofactors*. 2015;41(3):153-9. DOI:10.1002/biof.1205

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты (по данным двадцатилетнего наблюдения в рамках РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА)

Е.С. Кропачева, М.Б. Хакимова[✉], Е.Н. Кривошеева, О.А. Землянская, Е.П. Панченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Частота крупных кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), получающих пероральные антикоагулянты, составляет около 2–5% в год. В структуре крупных геморрагических осложнений не менее 1/2 занимают желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). В настоящее время отсутствует оптимальная шкала расчета риска, в связи с чем поиск клинических предикторов ЖКК остается актуальной задачей.

Цель. На основании длительного проспективного наблюдения за больными с ФП, получающими пероральные антикоагулянты, оценить частоту, структуру крупных ЖКК, а также выявить клинические предикторы их развития.

Материалы и методы. На основании 20-летнего наблюдения за 510 пациентами с ФП с высоким риском тромбоэмболических осложнений (медиана по шкале CHA2DS2-VASc составила 4 балла) в рамках регистра РЕГАТА (NCT043447187) оценены частота и структура развития крупных ЖКК. На основании анализа пар с проведением одно- и многофакторного анализов выявлены предикторы развития 32 крупных ЖКК.

Результаты. Частота крупных ЖКК у больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты, составила 1,42/100 пациенто-лет, преобладающей локализацией явились верхние отделы желудочно-кишечного тракта. В 1/2 случаев, несмотря на проведенное обследование, причина развития кровотечения найдена не была. Предикторами развития крупных ЖКК по данным логистической регрессии оказались: уровень гемоглобина $\leq 14,55$ г/дл, индекс массы тела $\leq 28,4$ кг/м², эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта и большие геморрагические осложнения любой локализации в анамнезе.

Заключение. Выявление клинических предикторов ЖКК на фоне терапии пероральными антикоагулянтами позволяет определить пациентов, нуждающихся в более тщательном наблюдении с целью предотвращения развития жизнеугрожающего кровотечения и обеспечения адекватной антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, желудочно-кишечное кровотечение

Для цитирования: Кропачева Е.С., Хакимова М.Б., Кривошеева Е.Н., Землянская О.А., Панченко Е.П. Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты (по данным двадцатилетнего наблюдения в рамках РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА). Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1037–1043. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201019

ORIGINAL ARTICLE

Severe gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants (based on REGistry of long-term AnTithrombotic TherApy – REGATTA)

Ekaterina S. Kropacheva, Mariia B. Khakimova[✉], Elena N. Krivosheeva, Oksana A. Zemlyanskaya, Elizaveta P. Panchenko

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Background. The rate of major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants is 2–5% per year. Gastrointestinal bleedings are at least a half of major hemorrhagic complications. Currently, there is no optimal scale to calculate the risk of bleeding, and therefore the search for clinical predictors of gastrointestinal bleeding remains relevant.

Aim. To assess the frequency and structure of large gastrointestinal bleeding, as well as to identify clinical predictors of their development based on long-term prospective observation of patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Хакимова Мария Борисовна** – ординатор отд. клин. проблем атеротромбоза. Тел.: +7(967)124-21-07; e-mail: mariakhakimova.fbmsu@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5404-7216

Кропачева Екатерина Станиславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клин. проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0002-3092-8593

Кривошеева Елена Николаевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. клин. проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0003-1146-9974

Землянская Оксана Александровна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. клин. проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0003-4035-2943

Панченко Елизавета Павловна – д-р мед. наук., проф., рук. отд. клин. проблем атеротромбоза. ORCID: 0000-0002-9158-2522

[✉]**Mariia B. Khakimova.** E-mail: mariakhakimova.fbmsu@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5404-7216

Ekaterina S. Kropacheva. ORCID: 0000-0002-3092-8593

Elena N. Krivosheeva. ORCID: 0000-0003-1146-9974

Oksana A. Zemlyanskaya. ORCID: 0000-0003-4035-2943

Elizaveta P. Panchenko. ORCID: 0000-0002-9158-2522

Materials and methods. Data were obtained from single center prospective REGistry of long-term Antithrombotic TherApy (REGATTA NCT043447187). Investigation based on a 20-year follow-up with 510 patients with atrial fibrillation with a high thromboembolic risk (median CHA2DS2-VASc was 4 points). The REGATTA registry assessed the frequency and structure of major gastrointestinal bleeding. Predictors of the development of 32 large gastrointestinal bleeding were identified based on the analysis of pairs with univariate and multivariate analyses.

Results. The frequency of major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants at 1 year was 1.42 per 100 patients; the predominant localization was upper gastrointestinal tract. Predictors of the development of major gastrointestinal bleeding according to multiple regression data analysis were hemoglobin level ≤ 14.55 g/dL, body mass index ≤ 28.4 kg/m², gastrointestinal ulcer or erosive lesion and major hemorrhagic complications in history of disease. In 1/2 cases the source of bleeding remained unclear.

Conclusion. Searching for clinical predictors of gastrointestinal bleeding can identify patients receiving oral anticoagulants who is need of intensive monitoring risk factors to prevent the development of life-threatening bleeding and to provide with adequate anticoagulant therapy.

Keywords: atrial fibrillation, oral anticoagulants, gastrointestinal bleeding

For citation: Kropacheva ES, Khakimova MB, Krivosheeva EN, Zemlyanskaya OA, Panchenko EP. Severe gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants (based on REGistry of long-term Antithrombotic TherApy – REGATTA). *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (9): 1037–1043. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201019

Большинство пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) имеют показания к длительной антикоагулянтной терапии (АКТ). Препаратами выбора являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), позволяющие обеспечить адекватную АКТ в условиях рутинной практики [1, 2]. Несмотря на это, антагонисты витамина К продолжают получать не менее 1/3 всех больных с ФП [3, 4]. Врачу, назначающему антикоагулянты, приходится столкнуться с развитием больших кровотечений у 2–4% больных в год [5–10], из которых желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) составляют не менее 1/2 [11–13]. Ни одна из современных шкал оценки риска кровотечений [1, 14, 15] не является совершенной, что стимулирует поиск новых клинических и лабораторных предикторов кровотечений.

Цель исследования – оценка частоты и структуры крупных ЖКК и поиск клинических предикторов их развития у больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты.

Материалы и методы

Исследование представляет собой фрагмент одноцентрового проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА (NCT043447187), проводимого на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Протокол регистра одобрен локальным этическим комитетом. Набор пациентов с ФП, имеющих показания к АКТ, осуществлялся в период с 1998 по 2017 г. Критерий включения – наличие хотя бы одного из факторов риска тромбоэмболических осложнений у больного с ФП старше 18 лет, что являлось основанием для назначения перорального антикоагулянта (антагониста витамина К или одного из ПОАК).

Наблюдение за больным, получающим антагонисты витамина К, представляло собой ежемесячные визиты. Визиты больных, получавших один из ПОАК, осуществлялись 1 раз в 6 мес, телефонные контакты – каждые 3 мес. Рутинные анализы крови, включавшие клинический анализ крови и определение уровня креатинина крови, проводились не реже 1 раза в 6 мес.

Конечные точки. В соответствии с целью исследования конечной точкой послужили ЖКК, оцененные как «крупные кровотечения» по критериям регистра GARFIELD (Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation).

Исходная клиническая характеристика больных. К моменту анализа в регистр включены 510 больных с ФП высокого тромбоэмболического риска, получающих пероральные антикоагулянты (табл. 1).

Этапы проведения

Исследование проведено в 2 этапа.

На I этапе на основании проспективного регистра РЕГАТА оценены частота и структура крупных ЖКК у больных, получающих пероральные антикоагулянты в период с 1998 по 2019 г.

Вторым этапом исследования был поиск клинических и лабораторных предикторов развития крупного ЖКК у больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты. Для решения поставленной задачи 32 больным, перенесшим за время наблюдения крупные ЖКК, подобраны пары (из расчета 1:4) из пациентов, переживших период наблюдения без развития больших кровотечений. Критерием отбора были пол, возраст и длительность АКТ. Учитывая, что события оценивались на протяжении 20-летнего периода наблюдения, использовать в качестве клинических параметров для поиска предикторов исходные показатели при включении в регистр было неоправданно. Система патронажа у всех пациентов предполагала осмотр врача-кардиолога, оценку сердечно-сосудистого и соматического статуса, а также клинический анализ крови и определение уровня креатинина крови не менее 1 раза в 6 мес. В связи с доступностью этих данных с целью построения актуальной многофакторной модели клинические и лабораторные характеристики оценивались за 2 года до события.

Статистика. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программ Statistica 10.0 и MedCalc 10.0.

Частота неблагоприятных событий рассчитана на 100 пациенто-лет. Кривые выживаемости построены с помощью метода Каплана–Мейера. Поиск оптимального значения, предсказывающего риск развития конечных точек, проводили с помощью ROC-анализа (критерий ДеЛонга) с определением отрезного значения. Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерий χ^2 , критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни. Для определения прогностической значимости показателей использовали модель логистической регрессии.

Результаты

1. Частота и структура крупных ЖКК у больных, получающих пероральные антикоагулянты

За время наблюдения было зарегистрировано 32 крупных ЖКК: 22 из них произошли на фоне терапии варфарином и 10 – на фоне приема одного из ПОАК. Частота крупных ЖКК на протяжении 20 лет наблюдения составила 1,42/100 пациенто-лет (рис. 1), медиана (Me) време-

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты в рамках регистра REGATA ($n=510$)

Table 1. Baseline clinical characteristics of patients with atrial fibrillation (AF) who receive oral anticoagulants in the REGATA registry ($n=510$)

Показатель	n , (%) или Me [ИКР 25%; 75%]
Возраст, лет; Me [ИКР 25%; 75%]	67 [61; 74]
Мужчины	307 (60,2)
Ишемический инсульт/системная эмболия в анамнезе	99 (19,4)
ХСН	221 (43,3)
ИБС	205 (40,2)
Артериальная гипертензия	434 (85,1)
Сахарный диабет	149 (29,2)
Балл по шкале CHA2DS2-VASc; Me [ИКР 25%; 75%]	4 [3; 5]
Хроническая болезнь почек $\geq$ IIIa стадии	85 (16,6)
Большое кровотечение любой локализации в анамнезе	50 (9,8)
Факторы риска ЖКК	
Язва желудка или ДПК в анамнезе	68 (13,3)
Эрозивный гастрит/дуоденит в анамнезе	127 (24,8)
Крупное ЖКК в анамнезе	12 (2,6)
Медикаментозная терапия	
Варфарин	287 (56,2)
Монотерапия варфарином	215 (42,1)
Сочетание варфарина с одним или двумя антикоагулянтами	72 (14,1)
ПОАК	223 (43,7)
Монотерапия одним из ПОАК	14 (2,7)
Сочетание любого ПОАК с одним или двумя антиагрегантами	209 (41)
Апиксабан	60 (11,7)
Дабигатран	35 (6,9)
Ривароксабан	128 (25,1)
Курсовой прием ИПП	186 (36,5)
Эпизодический прием НПВП	36 (7)

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИКР – интерквартильный размах, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

ни наблюдения до развития первого крупного ЖКК – 630 дней. Среди больных, получавших варфарин, в подавляющем большинстве случаев оно произошло на фоне целевых значений международного нормализованного отношения (МНО). Четверо из этих 10 пациентов принимали ПОАК в сниженной дозе. В структуре ЖКК преобладали кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – на их долю пришлось 3/4 (табл. 2).

Среди всех случившихся кровотечений источник был установлен у 17 из 32 больных с равными случаями вери-

Таблица 2. Источник ЖКК у больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты

Table 2. Source of gastrointestinal bleeding (GIB) in patients with AF who receive oral anticoagulants

Характеристика источника кровотечения	n (% от общего числа крупных ЖКК)
Кровотечение из верхних отделов ЖКТ	24 (75)
Источник установлен	
Язва желудка/ДПК	11 (34,4)
Эрозивный гастрит	1 (3,1)
Синдром Мэллори–Вейсса	1 (3,1)
Источник не установлен	11 (34,4)
Кровотечение из нижних отделов ЖКТ	8 (25)
Источник установлен	
Опухоль	3 (9,3)
Геморроидальные узлы	1 (3,1)
Источник не установлен	4 (12,5)
АКТ во время кровотечения	
Варфарин	
Последнее значение МНО перед развитием ЖКК в пределах 2,0–3,0	17 (53,1)
Значение МНО перед развитием ЖКК $>3,0$	5 (15,6)
Апиксабан	3 (9,4)
ПОАК	
Дабигатран	1 (3,1)
Ривароксабан	6 (18,8)
Прием любого из ПОАК в сниженной дозе*	4 (12,5)

Примечание. ПОАК – прямые оральные антикоагулянты.

*Факт приема ПОАК в сниженной дозе без оценки адекватности такого снижения.

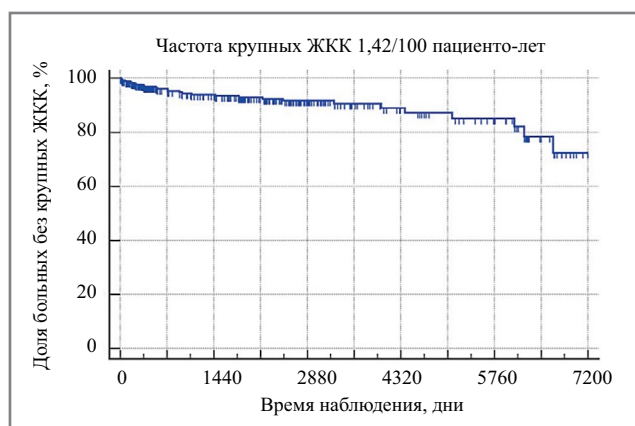


Рис. 1. Частота крупных ЖКК у больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты на протяжении 20-летнего периода наблюдения.

Fig. 1. Rate of large GIB in patients with AF who receive oral anticoagulants over 20-year follow-up period.

фикации при верхних и нижнекишечных кровотечениях. В подавляющем большинстве кровотечений из верхних отделов ЖКТ источником служила язва желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК), среди установленных 4 причин кровотечений из нижних отделов ЖКТ в 3 слу-

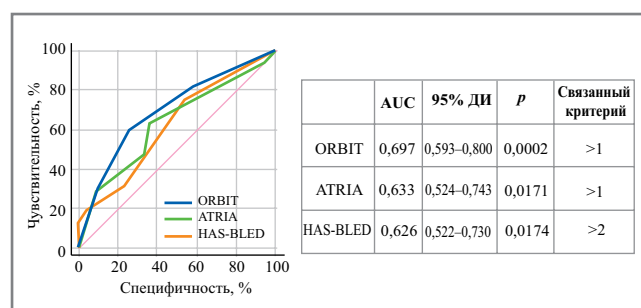


Рис. 2. Сравнение прогностической значимости шкал риска HAS-BLED, ORBIT и ATRIA в отношении развития крупных ЖКК.

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Fig. 2. Comparison of the predictive value of the HAS-BLED, ORBIT and ATRIA risk scales in relation to the occurrence of large GIB.

чаях было верифицировано новообразование кишечника. Несмотря на проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и колоноскопии, причина кровотечения не была установлена у 1/2 пациентов.

2. Оценка предсказательной значимости традиционных шкал HAS-BLED, ORBIT и ATRIA в отношении риска развития крупных ЖКК

Проведенное сравнение прогностической значимости традиционных шкал оценки риска кровотечений HAS-BLED, ORBIT и ATRIA в отношении риска развития крупных ЖКК показало их сопоставимую значимость, при этом шкала ORBIT обладала наибольшими чувствительностью и специфичностью (рис. 2).

3. Факторы риска развития крупных ЖКК у больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты (на основании одно- и многофакторного анализов)

В соответствии со II этапом исследования с целью поиска клинических и лабораторных предикторов развития крупных ЖКК 32 больным, перенесшим конечную точку, были подобраны пары (из расчета 1:4) из пациентов, переживших период наблюдения без развития больших кровотечений (сравнительная характеристика группы больных этого этапа исследования представлена в табл. 3).

Факторы, определяющие риск инсульта (как по отдельности, так и суммированные в балл по шкале CHA2DS2-VASc) среди больных, перенесших ЖКК и без геморрагического осложнения, достоверно не различались.

Ме баллов по шкалам HAS-BLED, ORBIT и ATRIA были достоверно выше среди больных с кровотечениями.

У каждого 4-го пациента среди больных, перенесших крупное ЖКК, выявлялись признаки анемии (снижение уровня гемоглобина ≤ 13 г/дл для мужчин и ≤ 12 г/дл для женщин или снижение уровня гематокрита $\leq 40\%$ для мужчин и $\leq 36\%$ для женщин), что было достоверно чаще, чем у больных, переживших период наблюдения без кровотечений.

Оценка анамнеза любого крупного кровотечения и отдельно крупного ЖКК показала достоверную связь этих параметров с риском развития исследуемого геморрагического осложнения. По результатам однофакторного анализа параметром, связанным с развитием крупного ЖКК, также явилось эрозивно-язвенное поражение ЖКТ в анамнезе.

Для оценки прогностических значений уровня гемоглобина и индекса массы тела (ИМТ) был проведен ROC-анализ, который показал, что уровень гемоглобина $\leq 14,55$ г/дл и ИМТ $\leq 28,4$ кг/м² достоверно связаны с риском развития

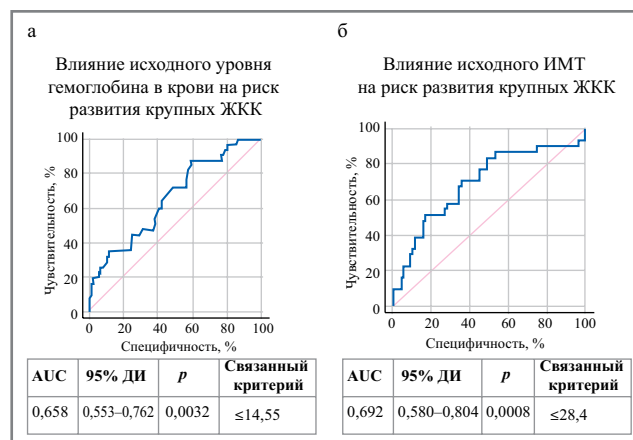


Рис. 3. Влияние исходного уровня гемоглобина в крови (а) и ИМТ (б) на риск развития крупных ЖКК.

Fig. 3. Effect of the baseline levels of hemoglobin in the blood (a) and body mass index (b) on the risk of large GIB.

крупного ЖКК у больного, получающего пероральные антикоагулянты (рис. 3).

С целью поиска предикторов развития крупных ЖКК у больных, получающих пероральные антикоагулянты, была проведена процедура логистической регрессии, результаты которой представлены в табл. 4.

Обсуждение

Успехи современной кардиологии неразрывно связаны с антитромботическими препаратами – лекарствами, которые определяют как краткосрочный, так и долгосрочный прогноз жизни больного. С другой стороны, старение населения и расширение показаний для антитромботической терапии приводит к повышению риска кровотечений, в структуре которых желудочно-кишечные составляют большинство [5–13, 16–20]. При этом соотношение кровотечений из верхних и нижних отделов составило 3:1.

В нашем исследовании в подавляющем большинстве установленным источником явилась язва желудка или ДПК. При этом у 46,9% больных источник не был установлен, с одинаковым соотношением среди кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ, что согласуется как с предыдущими данными, так и с другими исследованиями [11, 19–21].

К сожалению, оптимальной шкалы стратификации риска кровотечений у больных, получающих пероральные антикоагулянты, нет. В нашей когорте все указанные шкалы показали сопоставимую ценность, при этом шкала ORBIT обладала наибольшей чувствительностью и специфичностью, что согласуется с данными G. Lip и соавт. [22]. Отсутствие оптимальной шкалы сохраняет актуальность поиска клинических и лабораторных предикторов развития всех крупных кровотечений и ЖКК в частности.

В нашем исследовании такие общепризнанные факторы, как возраст, хроническая болезнь почек и комбинированная антитромботическая терапия, не показали себя факторами риска крупных ЖКК.

В нашем исследовании предикторами развития крупных ЖКК по данным логистической регрессии оказались следующие параметры: уровень гемоглобина $\leq 14,5$ г/дл, величина ИМТ $\leq 28,4$ кг/м², эрозивно-язвенное поражение ЖКТ и большое геморрагическое осложнение в анамнезе любой локализации.

Анамнез крупного кровотечения повышает риск повторения неблагоприятного события [12, 14, 15, 23]. Однако

Таблица 3. Сравнительная характеристика больных в зависимости от развития крупного ЖКК**Table 3. Comparative characteristics of patients depending on the occurrence of large GIB**

Показатель	Больные, перенесшие крупное ЖКК (<i>n</i> =32), абс. (%)	Больные, пережившие период наблюдения без развития крупного ЖКК (<i>n</i> =128), абс. (%)	<i>p</i>
Мужчины	20 (62,5)	80 (62,5)	1,0000
Возраст, лет; <i>Me</i> (мин; макс) [ИКР 25%; 75%]	69,5 (58; 82) [65; 75]	70 (56; 83) [65; 74,3]	0,3234
Возраст ≥75 лет	9 (28,1)	34 (26,6)	0,8274
ИМТ, кг/м²; <i>Me</i> [ИКР 25%; 75%]	26,4 [24,15; 29]	30,0 [27; 32,3]	0,0358
Балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc; <i>Me</i> [ИКР 25%; 75%]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,8946
Ишемический инсульт/системная эмболия в анамнезе	9 (28,12)	38 (29,7)	1,0000
ХСН	11 (34,37)	55 (42,96)	0,4266
ИБС	21 (65,62)	73 (57)	0,4266
Артериальная гипертензия	27 (84,37)	115 (89,84)	0,3617
Сахарный диабет	9 (28,12)	40 (31,25)	0,8320
Хроническая болезнь почек	8 (25)	19 (14,84)	0,1899
Клиренс креатинина, мл/мин; <i>Me</i> [ИКР 25%; 75%]	75,4 [60,6; 89,3]	85,0 [66,3; 102,73]	0,1164
Балл по шкале HAS-BLED; среднее; <i>Me</i> [ИКР 25%; 75%]	3,4; 3 [2,75; 4]	2,7; 3 [2; 3]	0,006
Балл по шкале ORBIT; среднее; <i>Me</i> [ИКР 25%; 75%]	2,1; 2 [1; 3]	1,0; 1 [0; 2]	0,0016
Балл по шкале ATRIA; среднее; <i>Me</i> [ИКР 25%; 75%]	2,56; 2 [1; 4]	1,75; 1 [1; 3]	0,007
Анемия*	8 (25)	12 (9,37)	0,0316
Гемоглобин, г/дл; <i>Me</i> [ИКР 25%; 75%]	13,75 [12,16; 14,34]	14,25 [13,23; 15,2]	0,0017
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ	17 (53,12)	35 (27,34)	0,0103
Любые крупные кровотечения в анамнезе	10 (31,3)	5 (3,9)	0,0000
Крупные ЖКК в анамнезе	5 (15,6)	3 (2,3)	0,0086
Монотерапия варфарином	15 (46,87)	70 (54,6)	0,4370
Сочетание варфарина с одним/двумя антиагрегантами	7 (21,9)	12 (12,5)	0,2568
Монотерапия одним из ПОАК	5 (15,62)	15 (11,71)	0,5549
Сочетание ПОАК с одним/двумя антиагрегантами	5 (15,62)	25 (19,5)	0,8010
Прием любого из ПОАК в сниженной дозе на момент ЖКК	4 (12,5)	17 (13,28)	1,000
Эпизодический прием НПВП	4 (12,5)	16 (12,5)	1,000

*Снижение уровня гемоглобина ≤13 г/дл для мужчин и ≤12 г/дл для женщин или снижение уровня гематокрита ≤40% для мужчин и ≤36% для женщин.

Таблица 4. Предикторы развития крупных ЖКК у больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты (по результатам логистической регрессии)**Table 4. Predictors of large GIB in patients with AF who receive oral anticoagulants (by the results of logistic regression)**

Независимые переменные	<i>t</i>	Коэффициент	Стандартная ошибка	<i>p</i>
Уровень гемоглобина ≤14,5 г/дл	2,403	0,1424	0,05929	0,0175
ИМТ≤28,4 кг/м ²	2,590	0,1500	0,05790	0,0105
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ	2,858	0,1836	0,06424	0,0049
Большие геморрагические осложнения любой локализации в анамнезе	3,570	0,3481	0,09750	0,0005

для больного с ФП высокого риска тромбоэмболических осложнений этот факт не должен быть облигатным критерием отказа от АКТ, он ориентирует лечащего врача на максимальную коррекцию модифицируемых факторов риска [1, 2].

В нашем центре ЭГДС перед назначением АКТ выполнялась в подавляющем большинстве случаев, а эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ было выявлено примерно у каждого 3-го пациента. Обязательным условием для начала АКТ мы считаем отсутствие

обострения заболеваний желудка/ДПК, а также регулярный контроль ЭГДС (не реже 1 раза в год) для больных с соответствующим анамнезом и при любых симптомах, указывающих на его обострение. Однако даже при отработанной системе патронажа эрозивно-язвенное поражение ЖКТ показало себя предиктором развития крупных ЖКК, что согласуется с данными других работ [11, 18, 24].

В нашем исследовании величина ИМТ $\leq 28,4$ кг/м² показала себя предиктором развития крупных ЖКК. Полученные данные согласуются с результатами ряда других исследований, в том числе содержащих данные о том, что низкая масса тела повышает концентрацию ПОАК в крови, при этом низкая масса тела рассматривается не как конституциональная особенность, а как проявление «хрупкости» пациента [25–28].

Анемия является бесспорным фактором риска кровотечений, входящим во все валидированные шкалы оценки риска [1, 14, 15]. В нашей популяции «отрезным значением», проявившим себя как предиктор развития крупного ЖКК, оказалась гемоглобин $\leq 14,55$ г/дл. В нашей клинике рутинная кратность клинического анализа крови составляет 1 раз в 6 мес или чаще в случае необходимости.

Ограничение. Основу нашего регистра составляют больные среднего возраста, получавшие монотерапию варфарином, что, вероятнее всего, обусловило отсутствие связи возраста и многокомпонентной терапии с развитием крупных ЖКК. Вторым фактором, оказавшим влияние на полученные результаты, является созданная система патронажа за больными, принимающими антикоагулянты, включающая не только коррекцию АКТ, но и всех других факторов риска.

Выводы

1. Частота крупных ЖКК у больных с ФП, получающих пероральные антикоагулянты на протяжении 20 лет

наблюдения, составила 1,42/100 пациенто-лет. Соотношение кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ составило 3:1.

2. У 75% больных, перенесших крупные ЖКК на фоне терапии варфарином, регистрировались целевые значения МНО.
3. У 1/2 пациентов причина крупного ЖКК не была найдена.
4. Прогностическая значимость традиционных шкал HAS-BLED, ORBIT и ATRIA в отношении риска развития крупных ЖКК сопоставима.
5. Предикторами развития крупных ЖКК по данным логистической регрессии оказались следующие параметры: уровень гемоглобина $\leq 14,55$ г/дл, ИМТ $\leq 28,4$ кг/м², эрозивно-язвенное поражение ЖКТ и большие геморрагические осложнения любой локализации в анамнезе.

Заключение

Современные рекомендации подчеркивают необходимость оценки риска кровотечения не для отказа от антикоагулянтов, а для коррекции модифицируемых факторов и верификации больных, требующих более тщательного наблюдения. Выявление на основании длительного проспективного наблюдения клинических предикторов развития ЖКК позволяет оптимизировать назначение антикоагулянтов и регламент организации контроля за больными с ФП высокого тромбоэмболического риска, получающих пероральные антикоагулянты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АКТ – антикоагулянтная терапия
ДИ – доверительный интервал
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИКР – интерквартильный размах

ИМТ – индекс массы тела
МНО – международное нормализованное отношение
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa798
2. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-32. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.011
3. J-RHYTHM Registry Investigators. Determinants of warfarin use and international normalized ratio levels in atrial fibrillation patients in Japan. – Subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J*. 2011;75(10):2357-62. DOI:10.1253/circj.cj-11-0427
4. Wieloch M, Sjölander A, Frykman V, et al. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thromboembolic complications from the national quality registry AuriculA. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2282-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehr134
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(15):955-96. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
6. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955-62. DOI:10.1182/blood-2014-03-563577.124:955-962
7. Testa S, Ageno W, Antonucci E, et al. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. *Intern Emerg Med*. 2018;13(7):1051-8. DOI:10.1007/s11739-018-1877-z
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561

9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039
11. Lanas Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, et al. Risk of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Antiplatelet Agents, or Anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(5):906-12.e2. DOI:10.1016/j.cgh.2014.11.007
12. Becattini C, Franco L, Beyer-Westendorf J, et al. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life. *Int J Cardiol.* 2017;227:261-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.117
13. Yuhara H, Corley DA, Nakahara F, et al. Aspirin and non-aspirin NSAIDs increase risk of colonic diverticular bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2014;49:992-1000. DOI:10.1007/s00535-013-0905-z
14. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(4):395-401. DOI:10.1016/j.jacc.2011.03.031
15. O'Brien EC, Simon ND, Thomas LE, et al. The ORBIT Bleeding Score: A Simple Bedside Score to Assess Bleeding Risk in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36(46):3258-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehv476
16. Miller CS, Dorreen A, Martel MH, et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(11):1674-83. DOI:10.1016/j.cgh.2017.04.031
17. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ.* 2015;350. DOI:10.1136/bmj.h1857
18. Raju GS, Gerson L, Das A, et al. American Gastroenterological Association (AGA) institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol.* 2007;133(5):1697-717. DOI:10.1053/j.gastro.2007.06.007
19. Aoki T, Nagata N, Yamada A, et al. Next endoscopic approach for acute lower gastrointestinal bleeding without an identified source on colonoscopy: upper or capsule endoscopy? *Endosc Int Open.* 2019;7(3):E337-E346. DOI:10.1055/a-0824-6647
20. Gralnek IM, Neeman Z, Strate LL. Acute lower gastrointestinal bleeding. *NEJM.* 2017;376:1054-63. DOI: 10.1056/NEJMcp1603455
21. Крощаева Е.С., Староверова А.И., Землянская О.А., и др. Предикторы развития геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий, длительно получающих терапию варфарином. *Кардиологический вестник.* 2020;37 [Kropacheva ES, Staroverova AI, Zemlyanskaya OA, et al. Predictors of the development of hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation receiving long-term warfarin therapy. *Kardiologicheskii vestnik.* 2020;37 (in Russian)].
22. Lip GY, Skjøth F, Nielsen BP, et al. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Am J Med.* 2018;131(5):574.e13-574.e27. DOI:10.1016/j.amjmed.2017.11.046
23. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, et al. Factors Associated With Major Bleeding Events. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(9):891-900. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.013
24. Netley J, Howard K, Wilson W, et al. Effects of body mass index on the safety and effectiveness of direct oral anticoagulants: a retrospective review. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48(3):359-65. DOI:10.1007/s11239-019-01857-2
25. Patti G, Pecun L, Lucerna M, et al. Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019;132(6):749-57. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.12.036
26. Shinohara M, Fujino T, Yao S, et al. Assessment of the bleeding risk of anticoagulant treatment in non-severe frail octogenarians with atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2019;73(1):7-13. DOI:10.1016/j.jcc.2018.05.012
27. Tittel L, Endig S, Marten S, et al. Impact of BMI on clinical outcomes of NOAC therapy in daily care – Results of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). *Int J Cardiol.* 2018;262:85-91. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.03.060
28. De Caterina R, Lip GYH. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight – a systematic literature review. *Clin Res Cardiol.* 2017;106:565-72. DOI:10.1007/s00392-017-1102-5

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.11.2020



OMNIDOCTOR.RU

Динамика показателей холтеровского мониторингирования электрокардиограммы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий на фоне модуляции сердечной сократимости

А.А. Сафиуллина^{✉1}, Т.М. Ускач^{1,2}, Ю.Ш. Шарапова¹, А.Г. Кочетов^{3,4}, О.В. Сапельников¹, С.Н. Терешенко^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁴АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить динамику нарушений ритма сердца на фоне модуляции сердечной сократимости (МСС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и различными формами фибрилляции предсердий (ФП) по данным суточного мониторингирования электрокардиограммы (ЭКГ).

Материалы и методы. У 100 пациентов с ХСН и ФП до имплантации устройства МСС и через 12 мес наблюдения проводились следующие исследования: 12-канальная ЭКГ с оценкой ширины комплекса *QRS*, трансторакальная эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ. Все пациенты до операции получали длительную оптимальную медикаментозную терапию ХСН.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии влияния МСС на развитие и прогрессирование желудочковых нарушений ритма сердца у пациентов с ХСН и ФП в течение года наблюдения, как экстрасистол, так и тахикардий независимо от этиологии и фракции выброса левого желудочка (менее 35 или более 35%), снижение частоты возникновения пароксизмов ФП у пациентов с ХСН на фоне лечения. Данные результаты обусловлены обратным ремоделированием миокарда левого желудочка под воздействием МСС-устройства.

Заключение. Применение МСС у пациентов с ХСН и ФП является безопасным методом терапии, не индуцирующим нарушения ритма сердца, в том числе желудочковую экстрасистолию. Для оценки данных результатов требуется проведение крупномасштабных сравнительных исследований.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, модуляция сердечной сократимости, узкий комплекс *QRS*, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий

Для цитирования: Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Шарапова Ю.Ш., Кочетов А.Г., Сапельников О.В., Терешенко С.Н. Динамика показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий на фоне модуляции сердечной сократимости. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1044–1051. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201034

ORIGINAL ARTICLE

Dynamics of Holter electrocardiogram monitoring in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation on the background of cardiac contractility modulation

Alfiya A. Safiullina^{✉1}, Tatiana M. Uskach^{1,2}, Yulduz S. Sharapova¹, Anatolii G. Kochetov^{3,4}, Oleg V. Sapelnikov¹, Sergey N. Tereshchenko^{1,2}

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

⁴Institute of Laboratory Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the dynamics of cardiac arrhythmias on the background of cardiac contractility modulation (MCC) in patients with chronic heart failure (CHF) and various forms of atrial fibrillation (AF) on the basis of daily electrocardiogram (ECG) monitoring.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Сафиуллина Альфия Ахатовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(916)334-79-72; e-mail: a_safiullina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-4698

Ускач Татьяна Марковна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-4318-0315

Шарапова Юлдуз Шамсидиновна – врач-аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-4767-198X

Кочетов Анатолий Лебович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО РУДН, ректор АНО ДПО «Институт лабораторной медицины». ORCID: 0000-0003-3632-291X

✉ Alfiya A. Safiullina. E-mail: a_safiullina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-4698

Tatiana M. Uskach. ORCID: 0000-0003-4318-0315

Yulduz S. Sharapova. ORCID: 0000-0003-4767-198X

Anatolii G. Kochetov. ORCID: 0000-0003-3632-291X

Materials and methods. In 100 patients with CHF and AF, the following studies were performed before implantation of the MCC device and after 12 months of follow-up: 12-channel ECG with an estimate of the width of the QRS complex, transthoracic echocardiography (EchoCG), and Holter ECG monitoring. All patients received long-term optimal drug therapy for CHF before surgery.

Results. The results obtained indicate that there is no effect of MCC on the development and progression of ventricular arrhythmias in patients with CHF and AF during the year of follow-up, both extrasystole and tachyarrhythmias, regardless of the etiology and LVEF (less than 35% or more than 35%), and a decrease in the frequency of AF paroxysms in patients with CHF during treatment. These results are due to the reverse remodeling of the LV myocardium under the influence of the MCC device.

Conclusion. The use of MCC in patients with CHF and AF is a safe method of therapy that does not induce cardiac arrhythmias, including ventricular extrasystole. Large-scale comparative studies are required to evaluate these results.

Keywords: heart failure, cardiac contractility modulation, QRS complex, Holter ECG monitoring, ventricular extrasystole, atrial fibrillation

For citation: Safiullina AA, Uskach TM, Sharapova YS, Kochetov AG, Sapelnikov OV, Tereshchenko SN. Dynamics of Holter electrocardiogram monitoring in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation on the background of cardiac contractility modulation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (9): 1044–1051. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201034

Введение

Нарушения ритма сердца являются одним из наиболее частых коморбидных состояний у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Пароксизмальные желудочковые тахикардии значительно ухудшают выживаемость и качество жизни у пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). В настоящее время сниженная ФВЛЖ считается наиболее изученным и доказанным предиктором внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с ХСН [1]. ВСС приводит к летальному исходу у 30–50% пациентов с ХСН [2]. Желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков в 75–80% случаев являются главными терминальными аритмиями у пациентов с ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ) [3, 4]. Оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) ХСН, которая включает β -адреноблокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР), ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина (АРНИ), снижает риск развития желудочковых нарушений ритма и ВСС на 20–40% у пациентов с ХСН [5].

Одним из современных методов лечения ХСН, который дополняет ОМТ, является имплантация прибора для модуляции сердечной сократимости (МСС) [5]. Данный вид лечения, согласно результатам метаанализа рандомизированных клинических исследований, где оценивались краткосрочный эффект и безопасность после имплантации прибора, показал улучшение качества жизни и переносимость физических нагрузок у пациентов с синусовым ритмом и ХСН [6]. В настоящее время доступно устройство нового поколения Optimizer Smart®, которое можно применять у пациентов с ХСН и фибрилляцией предсердий (ФП). Имплантация прибора МСС показана пациентам с ХСН с ФВЛЖ от 25 до 45% и со II–III функциональным классом (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA) на ОМТ и нормальной продолжительностью комплекса QRS (менее 130 мс). Изучение влияния терапии МСС на динамику желудочковых нарушений ритма сердца и ФП по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) представляет клинический и научный интерес.

Цель исследования – оценка динамики нарушений ритма сердца на фоне МСС-терапии у пациентов с ХСН и

различными формами ФП по данным суточного мониторирования ЭКГ. В нашей работе мы представляем результаты наблюдения пациентов с имплантированными устройствами Optimizer® Smart в течение 12 мес.

Материалы и методы

В исследование включены 100 пациентов, подписавших информированное согласие и соответствовавших следующим критериям включения: документально подтвержденная клинически манифестная ХСНнФВ (ФВЛЖ от 20 до 40%), II–III ФК по NYHA в течение как минимум 3 мес до скрининга в сочетании с ФП, оптимальная терапия ХСН согласно текущим рекомендациям, стабильное состояние в течение последних 30 дней и более. Критериями исключения служили: отказ пациента участвовать в исследовании; нахождение в активном листе трансплантации сердца либо после трансплантации сердца, терминальная ХСН; острые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли отрицательно сказаться на безопасности и/или эффективности лечения; обратимые причины ХСН; недавнее крупное хирургическое вмешательство или травма; недавние сердечные события, включая инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство либо операция на сердце в течение предыдущих 3 мес; декомпенсация ХСН; острый миокардит; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; стенокардия IV ФК или ХСН IV ФК (NYHA); механический протез трикуспидального клапана; затруднение сосудистого доступа; медицинские состояния, ограничивающие ожидаемую продолжительность жизни до 1 года. Имплантация МСС-устройств Optimizer® Smart проводилась в течение 2018–2019 гг.

Установка электродов МСС осуществлялась через подключичную вену, имплантация прибора МСС проводилась с правой стороны грудной клетки. Всем пациентам выданы специальные зарядные устройства для зарядки системы МСС от сети еженедельно в течение 40–50 мин. Согласно протоколу исследования пациентам до имплантации устройства и через 12 мес наблюдения проводились следующие исследования: 12-канальная ЭКГ, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), 12-канальное суточное мониторирование ЭКГ.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом аппарате экспертного уровня (Vivid E9, GE, Norway)

Сапелников Олег Валерьевич – д-р мед. наук, рук. лаб. хирургических и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-5186-2474

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. кардиологии ФГБУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Oleg V. Sapelnikov. ORCID: 0000-0002-5186-2474

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=100)**Table 1. Clinical and demographic patient characteristics (n=100)**

Показатель	Значение
Возраст, лет	60 [56,0; 66,0]
Мужчины/женщины, абс. (%)	83 (83)/17 (17)
Ишемический/неишемический генез ХСН, абс. (%)	54 (54)/46 (46)
ФК ХСН (NYHA), абс. (%)	II ФК-41 (41)/III ФК-59 (59)
ФК ХСН	3,0 [2,0; 3,0]
I, абс. (%)	8 (8)
II, абс. (%)	57 (57)
III, абс. (%)	35 (35)
IV, абс. (%)	0 (0)
ФВЛЖ, %	33 [28; 37]
Длительность ХСН, мес	24 [18; 44]
Длительность ФП, мес	24 [12; 48]
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	50 (50)
Постоянная форма ФП, абс. (%)	50 (50)
Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)	30 (30)
ИМТ, кг/м ²	29 [27; 33]
ИКД/CRT-D/ЭКС, абс. (%)	24 (24)/1 (1)/3 (3)

Примечание. ИКД – имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, ЭКС – электрокардиостимулятор.

с использованием матричного ультразвукового датчика M5Sc-D в положении пациента лежа на левом боку с ЭКГ-синхронизацией и использованием стандартных эхокардиографических позиций в В-, М-, РW-, СW-режимах. Исследование сохранялось в цифровом формате для анализа в автономном режиме. В дальнейшем изображе-

ние обрабатывалось на рабочей станции EchoPac (version 6.1, General Electric Medical Health). По данным трансторакальной ЭхоКГ оценивались стандартные показатели: конечные диастолический и систолический размеры ЛЖ, конечные диастолические и систолические объемы ЛЖ с определением ФВЛЖ (biplane Simpson).

Суточное мониторирование ЭКГ осуществлялось 12-канальным регистратором Astrocord® в течение 24 ч.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 26 и Microsoft Excel 2010.

Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (*M*) и 95% доверительного интервала (ДИ) через дефис (95% ДИ 5-95%) при нормальном распределении, в виде медианы (*Md*) и значений 25% нижнего и 75% (*Q* 25–75%) при ненормальном распределении.

Аналитическая статистика выполнялась с использованием парного и непарного t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Качественные и порядковые переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (кси-квадрат) или критерия суммы рангов/знаков Уилкоксона, Манна–Уитни. Числовое значение вероятности (*p*) менее 0,05 (двухсторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость различий.

Все пациенты после установки прибора наблюдались амбулаторно, и все исследования осуществлялись исходно и через 12 мес наблюдения.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Из 100 пациентов, включенных в исследование, 83% – мужского пола. Возраст составил 60 [56,0; 66,0] лет, длительность ХСН на момент включения –

Таблица 2. Медикаментозная терапия пациентов во время наблюдения**Table 2. Drug therapy for patients during follow-up**

Препарат	Процент назначения	Средние дозы, мг
ИАПФ	43	
Периндоприл/эналаприл	35/8	5±2,5/27,5±5
БРА	25	
Кандесаран/лозартан/валсартан	5/18/2	8±4/50±25/160±160
АРНИ (сакубитрил/валсартан)	32	200±100
β-Адреноблокаторы	100	
Бисопролол/карведилол/метопролола сукцинат	85/5/10	7,5±2,5/50±25/200±50
Амиодарон	13	200
Дигоксин	15	0,25
АМКР	100	
Эплеренон/спиронолактон	17,5/82,5	50±12,5/25±12,5
Диуретики	100	
Торасемид/фуросемид	65/35	10±5/40±20
Антикоагулянты	100	
Апиксабан/ривароксабан/дабигатран/варфарин	30/45/15/10	10/20/300/25±12,5

Таблица 3. Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов в общей группе на фоне терапии МСС
Table 3. Dynamics of 24-hour electrocardiogram (ECG) monitoring parameters in patients in the general group during cardiac contractility modulation (CCM) therapy

Показатель	Исходные данные (n=100)	Данные через 12 мес наблюдения (n=89)	p
Средняя ЧЖС, уд/мин	70 [62; 70]	72 [63; 82]	0,463
Максимальная ЧЖС, уд/мин	110 [97; 138]	121 [105; 142]	0,062
Минимальная ЧЖС, уд/мин	49 [41; 56]	49 [41; 53]	0,936
Общее количество ЖЭС/сут	330 [64; 2053]	194 [23; 1300]	0,169
Количество пробежек, ЖТ/сут	1 [0; 2,0]	0 [0; 2,0]	0,429
0, абс. (%)	65 (65)	67 (75,3)	0,124
1, абс. (%)	15 (15)	9 (10,1)	0,314
2, абс. (%)	8 (8)	3 (3,4)	0,175
3, абс. (%)	2 (2)	0 (0)	0,181
Более 3, абс. (%)	10 (10)	10 (11,2)	0,783

Примечание: ЧЖС – частота желудочковых сокращений.

более 1 года и продолжительность заболевания – 24 [18; 44] мес. Из всей когорты больных с ХСН 41 имел II ФК (41%), 59 – III ФК (59%), из них по 50 (50%) пациентов, соответственно, имели пароксизмальную и постоянную формы ФП, анамнез ФП составил 24 [12; 48] мес.

Все пациенты, включенные в исследование, до имплантации МСС получали ОМТ ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина – БРА/АРНИ, β -адреноблокаторы, АМКР, петлевые диуретики) и находились в состоянии компенсации явлений ХСН как минимум 30 дней (табл. 2).

При выполнении имплантации системы МСС интраоперационных осложнений не зарегистрировано. Необходимо отметить, что у 2 пациентов развилось осложнение в виде нагноения ложа МСС, что потребовало удаления системы в первом случае через 1 мес после имплантации, во втором – через 7 мес. В дальнейшем также продолжили наблюдение этих пациентов.

В течение 1 года от различных причин зарегистрировано 9 летальных исходов. У 4 пациентов зарегистрирована ВСС. В 5 случаях причины смерти следующие: расслоение грудного отдела аорты, желудочно-кишечное кровотечение, острое нарушение мозгового кровообращения, внутричерепная гематома, пневмония.

При динамическом наблюдении на фоне МСС-терапии у пациентов фиксировались значительное клиническое улучшение (через год ФК ХСН снизился до 2,0 [1,0; 2,0] от исходного 3,0 [2,0; 3,0], $p=0,009$) и статистически значимое увеличение ФВЛЖ (с 33 [28; 37] до 38 [34; 44], $p=0,001$). Также через 12 мес отмечено обратное ремоделирование левого желудочка в виде уменьшения размеров (конечный диастолический размер с 66 [62; 71] до 63 [58; 69] мм, $p=0,001$, конечный систолический размер с 55 [49; 61] до 50 [45; 55] мм, $p=0,007$) и объемов (конечный диастолический объем с 202 [173; 250] до 186 [155; 222] мл, $p=0,007$, конечный систолический объем с 137 [110; 182] до 119 [90; 145] мл, $p=0,001$).

В табл. 3 представлены показатели холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ) в динамике в общей группе пациентов. Стоит отметить, что через год на фоне терапии МСС у пациентов не выявлено увеличения количества желудочковых нарушений ритма сердца, а также отмечалась тенденция к снижению частоты пароксизмов ФП (у пациентов с пароксизмальной ФП), не достигшая статистиче-

ской значимости. Таким образом, на фоне обратного ремоделирования камер сердца, увеличения ФВЛЖ у пациентов с имплантированным МСС наблюдается отсутствие прогрессирования нарушений ритма сердца.

Ширина комплекса QRS имеет большое значение у пациентов с ХСН для определения тактики ведения и прогноза пациентов. Известно, что с течением заболевания комплекс расширяется, что отражает ухудшение прогноза течения сердечной недостаточности [7, 8].

По данным ЭКГ определена динамика ширины комплекса QRS у пациентов исходно и через 12 мес наблюдения. Получено отсутствие изменения комплекса QRS в течение года течения заболевания – исходно размер комплекса составлял 117 [102; 130] мс, через 12 мес – 116 [102; 130] мс, $p=0,418$.

В дальнейшем с учетом худшего прогноза в отношении желудочковых нарушений ритма сердца у пациентов с ФВЛЖ менее 35% мы провели анализ параметров суточного мониторирования ЭКГ и продолжительности комплекса QRS в группе пациентов с ФВЛЖ менее 35 и более 35% на фоне терапии МСС. В обеих группах не выявлено ухудшения как по частоте сердечных сокращений, так и по желудочковым нарушениям ритма сердца на фоне стимуляции импульсами МСС межжелудочковой перегородки правого желудочка. Данные представлены в табл. 4.

Проведен анализ продолжительности комплекса QRS в динамике исходно и через 12 мес наблюдения у пациентов в обеих группах в зависимости от ФВЛЖ, по данным которого статистически значимых результатов не получено (QRS у пациентов с ФВЛЖ более 35% исходно: 109 [100; 120] и через 12 мес 112 [98; 124], $p=0,073$; QRS у пациентов с ФВЛЖ менее 35% исходно: 120 [107; 130] 112 [98; 124], $p=0,358$). Однако выявлено, что в группе пациентов с ФВЛЖ более 35% статистически значимо увеличилось на 19% ($p=0,046$) число пациентов без пробежек ЖТ/сут, в отличие от группы пациентов с ФВЛЖ менее 35%, в которой не выявлено статистически значимой динамики количества пробежек ЖТ/сут, но по количеству пробежек ЖТ/сут, равное 2, в этой группе наблюдалась близкая к статистической значимости тенденция к снижению числа пациентов ($p=0,060$).

Кроме этого, мы провели сравнительный анализ данных ХМЭКГ и продолжительности комплекса QRS в зависимости от формы ФП на фоне 12-месячной терапии МСС. Следует отметить, что независимо от формы ФП также не

Таблица 4. Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов в зависимости от ФВЛЖ на фоне терапии МСС**Table 4.** Dynamics of 24-hour ECG monitoring parameters in patients depending on left ventricular ejection fraction (LVEF) during CCM therapy

Показатель	Группа пациентов с ФВЛЖ более 35%		<i>p</i>	Группа пациентов с ФВЛЖ менее 35%		<i>p</i>
	исходно (<i>n</i> =46)	через 12 мес (<i>n</i> =43)		исходно (<i>n</i> =54)	через 12 мес (<i>n</i> =46)	
Средняя ЧЖС, уд/мин	69 [59; 79]	71 [61; 81]	0,211	70 [64; 84]	72 [54; 83]	0,804
Максимальная ЧЖС, уд/мин	111 [93; 145]	119 [107; 142]	0,070	108 [98; 131]	122 [100; 143]	0,464
Минимальная ЧЖС, уд/мин	46 [41; 54]	48 [48; 54]	0,405	51 [42; 58]	49 [43; 52]	0,408
Общее количество ЖЭС/сут	202 [22; 2093]	107 [16; 702]	0,100	589 [112; 1871]	461 [54; 1518]	0,778
Количество пробежек ЖТ/сут	1,0 [0; 2,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,408	1,0 [0; 2,0]	1,0 [0,0; 11,0]	0,689
0	30 (65)	36 (84)	0,046	35 (65)	31 (67)	0,786
1, абс. (%)	6 (13)	3 (7)	0,345	9 (17)	6 (13)	0,613
2, абс. (%)	4 (9)	3 (7)	0,767	4 (7)	0 (0)	0,060
3, абс. (%)	2 (4)	0 (0)	0,169	0 (0)	0 (0)	–
Более 3, абс. (%)	4 (9)	1 (2)	0,194	6 (11)	9 (20)	0,239

Таблица 5. Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с постоянной формой ФП на фоне терапии МСС**Table 5.** Dynamics of 24-hour ECG monitoring parameters in patients with permanent AF during CCM therapy

Показатель	Группа пациентов с постоянной формой ФП (<i>n</i> =50), исходно	Группа пациентов с постоянной формой ФП (<i>n</i> =45), через 12 мес	<i>p</i>
Средняя ЧЖС, уд/мин	76 [64; 90]	78 [68; 87]	0,805
Максимальная ЧЖС, уд/мин	124 [106; 156]	135 [119; 154]	0,667
Минимальная ЧЖС, уд/мин	46 [38; 55]	45 [39; 51]	0,434
Общее количество ЖЭС/сут	632 [109; 2551]	650 [102; 1764]	0,695
Количество пробежек ЖТ/сут	1 [0,5; 3,5]	1 [0; 2,0]	0,002
0, абс. (%)	27 (54)	32 (71,1)	0,086
1, абс. (%)	9 (18)	6 (13,4)	0,533
2, абс. (%)	6 (12)	2 (4,4)	0,187
3, абс. (%)	1 (2)	0 (0)	0,346
Более 3, абс. (%)	7 (14)	5 (11,1)	0,672

отмечено прогрессирования нарушений ритма сердца и статистически значимой динамики ширины комплекса *QRS* (группа пациентов с постоянной формой, *QRS* исходно – 120 [102; 130], *QRS* через 12 мес – 116 [98; 143], *p*=0,177; группа пациентов с пароксизмальной формой ФП, *QRS* исходно – 112 [103; 120], *QRS* через 12 мес – 120 [106; 124], *p*=0,154).

В группе пациентов с постоянной формой ФП количество пробежек ЖТ/сут при сравнении ДИ меры центральной тенденции, в частности медианы и квартилей, не выявлено значимых различий. Также не выявлено значимых различий при сравнении числа пациентов в динамике непосредственно по количеству пробежек ЖТ/сут (от 0 до более 3) по статистическому критерию χ^2 , однако явно прослеживаемая при этом тенденция снижения числа пациентов с пробежками ЖТ/сут и увеличения числа пациентов без пробежек ЖТ/сут в конечном итоге при использовании рангового критерия Уилкоксона позволила выявить статистическую значимость снижения количества пробежек ЖТ/сут в динамике наблюдения через 12 мес (табл. 5).

В группе пациентов с пароксизмальной формой ФП отмечено статистически значимое снижение общего количества ЖЭС на фоне терапии МСС в течение 12 мес. Результаты представлены в табл. 6.

Ввиду наиболее неблагоприятного прогноза развития желудочковых нарушений ритма и ВСС у пациентов с ишемической этиологией ХСН с учетом наличия рубцовой ткани, являющейся субстратом для инициации желудочковых тахикардий, проведен анализ показателей в зависимости от этиологии ХСН. На фоне терапии МСС в течение года у пациентов в обеих группах не выявлено ухудшения вследствие усугубления нарушений ритма сердца, в частности ЖЭС и пробежек ЖТ. Не увеличилось также количество пароксизмов ФП у пациентов с пароксизмальной формой (2,0 [1,0; 2,0], через год – 2,0 [0,75; 2,0], *p*=0,408 в группе неишемической ХСН и 2,0 [0,25; 2,0], через год – 1,0 [0; 2,0], *p*=0,100 в группе ишемической ХСН). У пациентов с ХСН ишемической этиологии отмечается значимое снижение количества ЖЭС по сравнению с исходным, в группе неишемического

Таблица 6. Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне терапии МСС**Table 6.** Dynamics of 24-hour ECG monitoring parameters in patients with paroxysmal AF during CCM therapy

Показатель	Группа пациентов с пароксизмальной формой ФП (n=50), исходно	Группа пациентов с пароксизмальной формой ФП (n=44), через 12 мес	p
Средняя ЧЖС, уд/мин	66 [59; 77]	67 [59; 76]	0,141
Максимальная ЧЖС, уд/мин	101 [89; 117]	107 [96; 130]	0,063
Минимальная ЧЖС, уд/мин	50 [44; 55]	50 [45; 55]	0,406
Общее количество ЖЭС/сут	217 [42; 1788]	55 [10; 702]	0,055
Количество пробежек ЖТ/сут	0 [0; 1,5]	0 [0; 1,0]	0,141
0, абс. (%)	38 (76)	35 (80)	0,680
1, абс. (%)	6 (12)	3 (7)	0,394
2, абс. (%)	2 (4)	1 (2)	0,639
3, абс. (%)	1 (2)	0 (0)	0,351
Более 3, абс. (%)	3 (6)	5 (11)	0,354
Общее количество НЖЭС /сут	74 [24; 246]	83 [26; 287]	0,983
Количество пароксизмов НЖТ /сут	1 [0; 5]	0 [0; 3,5]	0,656
0, абс. (%)	33 (66)	31 (70)	0,644
1, абс. (%)	5 (10)	5 (11)	0,831
2, абс. (%)	1 (2)	1 (2)	0,933
3, абс. (%)	1 (2)	0 (0)	0,351
Более 3, абс. (%)	10 (20)	7 (16)	0,607
Количество пароксизмов ФП/сут	1,0 [0; 2,0]	0 [0; 1,0]	0,154
0, абс. (%)	14 (28)	19 (43)	0,124
1, абс. (%)	6 (12)	6 (14)	0,812
Более 2, абс. (%)	30 (60)	19 (43)	0,103

Примечание: НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы, НЖТ – наджелудочковая тахикардия.

генеза ХСН этот показатель не изменился. У пациентов с ХСН неишемической этиологии наблюдалось удлинение *QRS*, однако медиана не превысила показатель в 130 мс, имеющий принципиальное значение (группа пациентов с ХСН неишемической этиологии, *QRS* исходно – 100 [108; 120], *QRS* через 12 мес – 122 [108; 130], $p=0,018$; группа пациентов с ХСН ишемической этиологии, *QRS* исходно – 122 [108; 130], *QRS* через 12 мес – 119 [103; 131], $p=0,655$). Результаты представлены в табл. 7.

Обсуждение

Как известно, с прогрессированием и течением ХСНнФВ происходит замедление деполяризации желудочков и увеличивается продолжительность комплекса *QRS*, что ассоциируется с плохим прогнозом [9]. В работе S. Roger и соавт. показано, что в течение 3-летнего периода наблюдения пациентов с имплантированными МСС ширина комплекса *QRS* осталась неизменной [10]. Подобные результаты мы получили и в нашей работе за год наблюдения. Ширина комплекса *QRS* статистически значимо не увеличилась на фоне МСС.

Механизм работы устройства Optimizer представляет собой нанесение импульсов высокой амплитуды (7,5 В и длительностью 22 мс), не вызывающих преждевременное возбуждение клеток, в абсолютный рефрактерный период желудочков [11]. Уже через несколько минут воздействия импульсов МСС можно выявить некоторое увеличение

силы сокращения желудочка, которое проявляется увеличением давления в ЛЖ и скоростью увеличения этого давления (dP/dt_{max}) [12–14]. Увеличение максимальной скорости подъема dP/dt_{max} (показатель систолической функции) по крайней мере на 5% определяется как значимый ответ на МСС. Наряду с механическими эффектами импульсы МСС вызывают многочисленные изменения на клеточном и молекулярном уровнях, такие как повышение концентрации Ca^{2+} в кардиомиоцитах, усиление фосфорилирования фосфоламбана, восстановление функции Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикула и кальциевых каналов L-типа, и запускают процесс обратного ремоделирования на генном уровне, также снижают степень интерстициального фиброза. В итоге это приводит к обратному ремоделированию миокарда ЛЖ [13, 15, 16].

В экспериментальных работах с МСС доказано, что нанесение сигналов в абсолютный рефрактерный период кардиомиоцитов позволяет повысить сократимость миокарда и не индуцировать нарушения ритма сердца [12–14]. Также, возможно, из-за того, что механизм действия не сопровождается увеличением потребления миокардом кислорода, что показано как *in vitro*, так и *in vivo*, нет проаритмогенного эффекта импульсов МСС [17]. В исследовании F. Zhang и соавт. показано уменьшение количества миокардиального фиброза и отложения коллагена у кроликов с ХСН, подвергшихся терапии МСС, по сравнению с группой контроля, что также позволяет интерпретировать

Таблица 7. Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с ишемическим и неишемическим генезом ХСН на фоне терапии МСС**Table 7.** Dynamics of 24-hour ECG monitoring parameters in patients with ischemic and non-ischemic chronic heart failure during CCM therapy

Показатель	Группа пациентов с неишемической ХСН		p	Группа пациентов с ишемической ХСН		p
	исходно (n=46)	через 12 мес (n=41)		исходно (n=54)	через 12 мес (n=48)	
Средняя ЧЖС, уд/мин	76 [68; 84]	79 [66; 87]	0,434	65 [59; 80]	68 [61; 74]	0,831
Максимальная ЧЖС, уд/мин	123 [105; 154]	133 [115; 152]	0,255	105 [90; 122]	96 [109; 130]	0,045
Минимальная ЧЖС, уд/мин	49 [42; 56]	49 [41; 54]	0,400	49 [40; 55]	48 [41; 52]	0,285
Общее количество ЖЭС/сут	145 [15; 1664]	117 [19; 1245]	0,614	897 [110; 2698]	215 [38; 1329]	0,021
Количество пробежек ЖТ/сут	1 [0; 2,0]	0,5 [0; 2,75]	0,789	1 [0; 3,0]	0 [0; 1,75]	0,337
0, абс. (%)	28 (6)	28 (68)	0,470	37 (69)	39 (82)	0,141
1, абс. (%)	10 (21)	5 (12)	0,239	5 (9)	4 (8)	0,872
2, абс. (%)	3 (7)	1 (3)	0,367	5 (9)	2 (4)	0,312
3, абс. (%)	1 (2)	0 (0)	0,348	1 (2)	0 (0)	0,348
Более 3, абс. (%)	4 (9)	7 (17)	0,242	6 (11)	3 (6)	0,389
Общее количество НЖЭС/сут	20 [0; 124]	31 [0; 194]	0,266	53 [0; 181]	39 [0; 176]	0,548

эти данные как снижение риска развития желудочковых нарушений ритма сердца [18].

В исследовании FIX HF-3 проведена оценка проаритмического эффекта устройства Optimizer III с помощью суточного мониторирования ЭКГ и значимого увеличения случаев желудочковой и наджелудочковой тахикардии не отмечено, также наблюдалась тенденция к уменьшению частоты возникновения данных аритмий [19]. Аналогичные результаты получены в работе G. Stix и соавт., но подробного описания результатов ХМЭКГ не представлено [20]. В двойном слепом перекрестном исследовании FIX-HF-4, которое включало 164 пациентов, одной из конечных точек стала оценка безопасности с помощью ХМЭКГ частоты и характера аритмий. Все участники рандомизированы на 2 группы [21]. Одной группе проводилась МСС в течение 3 мес, а затем в течение еще 3 мес – имитация метода. Во 2-й группе имитация и МСС проводились, соответственно, в обратной последовательности. Исходно общее количество ЖЭС/ч – 21 [0; 511] и 25 [0; 712], в 1 и 2-й группах соответственно. В периоды включения импульсов МСС ЖЭС/ч составляла 20 [0; 777] и 17 [0; 459] и с 16 [0; 1007] и 15 [0; 764], в периоды выключения, в 1 и 2-й группах соответственно. При сравнительном анализе данных значений статистически значимых различий не получено ни в одной из групп. Таким образом, проаритмогенный эффект терапии МСС, в частности устройства Optimizer, исключен. Возможности применения МСС-терапии в настоящее время стали шире в связи с появлением нового поколения приборов, позволяющих имплантировать 2 желудочковых электрода без предсердной детекции и, соответственно, проводить терапию МСС при наличии у пациентов ФП. В апреле 2020 г. опубликованы результаты первого проспективного многоцентрового (FIX-HF-5C2) исследования с применением системы Optimizer® Smart с участием 60 пациентов, 15% из которых имели постоянную форму ФП [22]. По данным этой работы, устройство нового поколения обеспечивает сопоставимое количество сигналов МСС при сравнении с трехэлектродным устройством, также улучшает пиковое потребление O_2 и ФК ХСН, но при этом имеет меньше побочных эффектов в связи с наличием только 2 электродов и не вызывает развитие ЖЭС и/или ЖТ.

Наша работа демонстрирует отсутствие влияния МСС на развитие и прогрессирование желудочковых нарушений ритма сердца у пациентов с ХСН и ФП в течение года наблюдения, как экстрасистол, так и тахикардии независимо от этиологии и ФВЛЖ (менее 35 или более 35%), снижение частоты возникновения пароксизмов ФП у пациентов с ХСН на фоне лечения.

Наиболее важным фактором, способствующим замедлению прогрессирования нарушений ритма у пациентов с ХСН и сниженной ФВЛЖ, представляется эффект положительного влияния МСС на ремоделирование ЛЖ.

Стоит отметить, что в настоящее время в опубликованных исследованиях, регистрах и клинических наблюдениях результаты ХМЭКГ у пациентов с имплантированными МСС подробно не анализировались.

Таким образом, данные нашего исследования впервые показали положительное влияние терапии МСС на показатели ХМЭКГ при сочетании ХСН и ФП независимо от этиологического генеза СН, формы ФП, а также ФВЛЖ (менее 35 или более 35%).

Заключение

При годовом наблюдении пациентов с имплантированными устройствами МСС Optimizer® Smart получены данные, свидетельствующие об отсутствии прогрессирования желудочковых нарушений ритма на фоне стимуляции межжелудочковой перегородки у пациентов с ХСН ФП и тенденции к снижению частоты пароксизмов ФП. Данные результаты обусловлены обратным ремоделированием миокарда ЛЖ под воздействием МСС-устройства. Стоит отметить, что динамика проанализированных показателей на фоне МСС-терапии может указывать на улучшение прогноза у пациентов с ХСН, но для оценки данных результатов требуется проведение крупномасштабных сравнительных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов
 АРНИ – ингибиторы рецепторов ангиотензина-неприлизина
 ВСС – внезапная сердечная смерть
 ДИ – доверительный интервал
 ЖТ – желудочковая тахикардия
 ЛЖ – левый желудочек
 МСС – модуляция сердечной сократимости
 ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
 ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий
 ХМЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
 ЭКГ – электрокардиограмма
 ЭхоКГ – эхокардиография
 NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Klein L, Hsia H. Sudden cardiac death in heart failure. *Cardiol Clin*. 2014;32:135-44. DOI:10.1016/j.ccl.2013.09.008
- Packer M. Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure: a second frontier. *Circulation*. 1985;72:681-5. DOI:10.1161/01.cir.72.4.681
- Zipes DP. Epidemiology and mechanisms of sudden cardiac death. *Can J Cardiol*. 2005;21(Suppl. A):37A-40A
- Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation*. 2009;120:2170-6. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853689
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.* 2020;25(11):4083 [Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/291560-4071-2020-4083
- Mando R, Goel A, Habash F, et al. Outcomes of Cardiac Contractility Modulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hindawi Cardiovascular Therapeutics*. 2019;10. DOI:10.1155/2019/9769724
- Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a predictor of mortality in chronic heart failure? *Int J Cardiol*. 1999;70:171-8. DOI:10.1016/S0167-5273(99)00077-7
- Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, et al. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143(6):1085-91. DOI:10.1067/mhj.2002.122516
- Grigioni F, Carinci V, Boriani G, et al. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or of the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(8):899-902. DOI:10.1016/S1053-2498(02)00431-X
- Roger S, Michels J, Heggemann F, et al. Long term impact of cardiac contractility modulation on QRS duration. *J Electrocardiol*. 2014;47(6):936-40. DOI:10.1016/j.jelectrocard.2014.08.011
- Duncker D, Veltmann C. Device therapy in heart failure with reduced ejection fraction—cardiac resynchronization therapy and more. *Herz*. 2018;43(5):415-22. DOI:10.1007/s00059-018-4710-6
- Morita H, Suzuki G, Haddad W, et al. Cardiac contractility modulation with nonexcitatory electric signals improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2003;9:69-75. DOI:10.1054/jcaf.2003.8
- Imai M, Rastogi S, Gupta RS, et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2120-8. DOI:10.1016/j.jacc.2006.10.082
- Sabbah HN, Haddad W, Mika Y, et al. Cardiac contractility modulation with the impulse dynamics signal: studies in dogs with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2001;6:45-53. DOI:10.1023/a:1009855208097
- Butter C, Rastogi S, Minden HH, et al. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1784-9. DOI:10.1016/j.jacc.2008.01.036
- Rastogi S, Mishra S, Zaca V, et al. Effects of chronic therapy with cardiac contractility modulation electrical signals on cytoskeletal proteins and matrix metalloproteinases in dogs with heart failure. *Cardiology*. 2008;110:230-7. DOI:10.1159/000112405
- Burkhardt D, Shemer I, Felzen B, et al. Electric currents applied during the refractory period can modulate cardiac contractility in vitro and in vivo. *Heart Fail Rev*. 2001;6(1):27-34. DOI:10.1023/a:1009851107189
- Zhang F, Dang Y, Li Y, et al. Cardiac Contractility Modulation Attenuate Myocardial Fibrosis by Inhibiting TGF-β1/Smad3 Signaling Pathway in a Rabbit Model of Chronic Heart Failure. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(1):294-302. DOI:10.1159/000445624
- Pappone C, Augello G, Rosanio S, et al. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term safety and efficacy results from a multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:418-27. DOI:10.1046/j.1540-8167.2004.03580.x
- Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25:650-5. DOI:10.1016/j.ehj.2004.02.027
- Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29:1019-28. DOI:10.1093/eurheartj/ehn020
- Wiegand P, Chan R, Jost C, et al. Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer SmartSystem: The FIX-HF-5C2 Study. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1019-28. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.006512

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.02.2021



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность и безопасность применения модифицированного протокола введения отечественного антиаритмического препарата III класса для купирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий

Х.М. Дзаурова[✉], Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, В.В. Влодзяновский, Н.А. Миронова, Л.Ю. Лайович, Т.А. Малкина, Л.В. Зинченко, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения модифицированного протокола введения Рефралона для купирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (ФП).

Материалы и методы. В исследование включены 39 больных (из них 19 мужчин, средний возраст $63 \pm 12,8$ года). Всем пациентам после исключения противопоказаний в условиях блока интенсивной терапии вводился внутривенно Рефралон в первоначальной дозе 5 мг/кг. При сохранении ФП и отсутствии противопоказаний через 15 мин производили повторное введение в дозе 5 мг/кг (суммарная доза – 10 мг/кг). Еще через 15 мин при сохранении ФП и отсутствии противопоказаний производили третье введение препарата в дозе 10 мг/кг (суммарная доза – 20 мг/кг). При отсутствии купирования и противопоказаний еще через 15 мин производили еще одно введение Рефралона в дозе 10 мг/кг (в этом случае достигалась максимальная суммарная доза 30 мг/кг). После каждого введенного болюса и перед введением последующего проводилась оценка параметров электрокардиограммы и общего состояния пациента. Наблюдение за пациентом продолжалось в течение 24 ч для исключения аритмогенного эффекта и других возможных нежелательных явлений.

Результаты. У 37 (95%) из 39 пациентов отмечено восстановление синусового ритма (СР). Из них у 19 (48,7%) человек восстановление СР произошло после введения минимальной дозы Рефралона 5 мг/кг. Эффективность суммарной дозы 10 мг/кг составила 76,9%, дозы 20 мг/кг – 89,7%, дозы 30 мг/кг – 95%. Лишь у 2 пациентов восстановления СР после введения максимальной дозы Рефралона 30 мг/кг не произошло. Патологическое удлинение интервала QTc (>500 мс) регистрировалось у 5% больных. Не зарегистрировано ни одного случая желудочкового аритмогенного действия (индукции Torsade de pointes). Брадиаритмии (паузы, брадикардия) зарегистрированы в 13% случаев и носили преходящий характер.

Заключение. Рефралон обладает высокой эффективностью (95%) купирования пароксизмальной формы ФП, при этом почти в 1/2 (48,7%) случаев восстановление СР достигается при использовании минимальной дозы Рефралона – 5 мг/кг. Несмотря на зарегистрированное в 5% случаев удлинение интервала QTc (>500 мс), ни у одного из больных после введения препарата не отмечалось развития Torsade de pointes.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, купирование пароксизмальной формы, антиаритмический препарат, Рефралон

Для цитирования: Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Миронова Н.А., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Зинченко Л.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Эффективность и безопасность применения модифицированного протокола введения отечественного антиаритмического препарата III класса для купирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1052–1057. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201008

ORIGINAL ARTICLE

Efficiency and safety of using the modified protocol for the administration of the domestic class III antiarrhythmic drug for the relief of paroxysmal atrial fibrillation

Khava M. Dzaurova[✉], Nikolay Yu. Mironov, Yuliya A. Yuricheva, Vladislav V. Vlodzyanovsky, Nataliia A. Mironova, Lada Yu. Laiovich, Tatiana A. Malkina, Liudmila V. Zinchenko, Sergei F. Sokolov, Sergey P. Golitsyn

Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Evaluation of the efficacy and safety of the modified refralon administration protocol for the relief of paroxysmal atrial fibrillation (AF).

Materials and methods. The study included 39 patients (19 men, mean age 63 ± 12.8 years). All patients, after excluding contraindications in the intensive care unit, were injected intravenously with refralon at an initial dose of 5 mg/kg. If AF was preserved and there were no contraindications, after 15 min, repeated administration was performed at a dose of 5 mg/kg (total dose of 10 mg/kg). After another 15 min, while maintaining AF and the absence of contraindications, the third injection of the drug was performed at a dose of 10 mg/kg (total dose of 30 mg/kg).

Информация об авторах / Information about the authors

Дзаурова Хава Муссаевна – аспирант отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. Тел.: +7(968)948-19-92; e-mail: dr_dzaurova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4291-1040

Миронов Николай Юрьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний. ORCID: 0000-0002-6086-6784

Юричева Юлия Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0002-5532-6345

Khava M. Dzaurova. E-mail: dr_dzaurova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4291-1040

Nikolay Yu. Mironov. ORCID: 0000-0002-6086-6784

Yuliya A. Yuricheva. ORCID: 0000-0002-5532-6345

20 mg/kg). In the absence of relief and the absence of contraindications, another injection of refralon at a dose of 10 mg/kg was performed after another 15 min (in this case, the maximum total dose of 30 mg/kg was reached). After each injected bolus and before the introduction of the next one, the ECG parameters and the general condition of the patient were assessed. The patient was monitored for 24 hours to exclude the arrhythmogenic effect and other possible adverse events.

Results. Restoration of sinus rhythm (SR) was noted in 37 patients out of 39 (95%). Of these, 19 people (48.7%) had SR recovery after the administration of a minimum dose of refralone of 5 mg/kg. The effectiveness of the total dose of 10 mg/kg was 76.9%, the dose of 20 mg/kg was 89.7%, and the dose of 30 mg/kg was 95%. Only two patients did not recover HR after administration of the maximum dose of refralon 30 mg/kg. Pathological prolongation of the QTc interval (>500 ms) was recorded in 5% of patients. Not a single case of ventricular arrhythmogenic action (induction of Torsade de pointes) has been reported. Bradyarrhythmias (pauses, bradycardia) were registered in 13% of cases, were of a transient nature.

Conclusion. Refralon has a high efficiency of relief (95%) of paroxysmal AF, while in almost half of cases (48.7%), SR recovery is achieved using the minimum dose of refralon – 5 mg/kg. Despite the prolongation of the QTc>500 ms recorded in 5% of cases, none of the patients developed Torsade de pointes after administration of the drug.

Keywords: atrial fibrillation, paroxysmal form, relief of paroxysmal form, antiarrhythmic drug, Refralon

For citation: Dzaurova KM, Mironov NYu, Yuricheva YuA, Vlodzyanovsky VV, Mironova NA, Laiovich LYu, Malkina TA, Zinchenko LV, Sokolov SF, Golitsyn SP. Efficiency and safety of using the modified protocol for the administration of the domestic class III antiarrhythmic drug for the relief of paroxysmal atrial fibrillation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (9): 1052–1057. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201008

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной устойчивой формой нарушений ритма сердца в клинической практике [1]. В настоящее время прослеживается отчетливая тенденция увеличения заболеваемости ФП в большинстве стран мира, в том числе Российской Федерации [2]. Данная форма аритмии является частой причиной обращения за медицинской помощью. В связи с выраженными клиническими проявлениями большинство пациентов с ФП отдают предпочтение стратегии контроля ритма [2–5].

Антиаритмические препараты эффективно восстанавливают синусовый ритм (СР) у пациентов с недавно возникшими пароксизмами ФП. В настоящее время для медикаментозной кардиоверсии в РФ зарегистрированы прокаинамид, пропафенон и амиодарон. Эти препараты достаточно эффективны, но их применение сопряжено с побочными эффектами, в числе которых проаритмическое действие, нарушения проводимости, артериальная гипотензия. Совокупная частота возникновения нежелательных явлений (НЯ) при их применении достигает 10% [6].

Антиаритмический препарат III класса синтезирован в Центре химии лекарственных средств (ЦХЛС-ВНИХФИ) [7]. Его доклинические исследования, а также I и II фазы клинических исследований проводились в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» [8, 9]. Фаза III выполнена в рамках многоцен-

трового исследования [10]. В ходе клинических исследований препарат доказал свою высокую эффективность в купировании ФП. Важными преимуществами препарата стали быстрота достижения антиаритмического эффекта, отсутствие отрицательного влияния на гемодинамику и невысокий риск аритмогенного действия. Индукция свойственной антиаритмическим препаратам III класса тахикардии типа Torsade de pointes (TdP) зарегистрирована в 1% случаев [10]. В 2014 г. по итогам клинических исследований препарат зарегистрирован под торговым названием Рефралон для клинического применения на территории РФ [11].

Важно отметить, что до настоящего времени объектом клинических исследований Рефралона были исключительно пациенты с персистирующей формой ФП. Эффективность и безопасность препарата у больных с пароксизмальной формой аритмии не изучались, что и послужило основанием для планирования данной работы. Кроме того, планируя настоящую работу, мы исходили из известных сведений о том, что эффективность любого антиаритмического препарата при пароксизмальной ФП существенно выше, чем при персистирующем течении аритмии. В связи с этим в рамках данного исследования решено использовать в качестве стартовой дозы Рефралона 5 мкг/кг, что в 2 раза меньше дозы, рекомендуемой инструкцией по применению препарата.

Влодзяновский Владислав Владимирович – врач – анестезиолог-реаниматолог отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0002-8976-8539

Миронова Наталия Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0002-2374-3718

Лайович Лада Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0002-3102-1686

Малкина Татьяна Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0003-4773-8080

Зинченко Людмила Викторовна – лаборант-исследователь отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0002-7859-1686

Соколов Сергей Федорович – канд. мед. наук, внештат. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0001-5418-7796

Голицын Сергей Павлович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0001-9913-9974

Vladislav V. Vlodzyanovsky. ORCID: 0000-0002-8976-8539

Nataliia A. Mironova. ORCID: 0000-0002-2374-3718

Lada Yu. Laiovich. ORCID: 0000-0002-3102-1686

Tatiana A. Malkina. ORCID: 0000-0003-4773-8080

Liudmila V. Zinchenko. ORCID: 0000-0002-7859-1686

Sergei F. Sokolov. ORCID: 0000-0001-5418-7796

Sergey P. Golitsyn. ORCID: 0000-0001-9913-9974

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения модифицированного протокола введения Рефралона для купирования пароксизмальной формы ФП.

Материалы и методы

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

В исследование включили больных с пароксизмальной формой ФП (длительностью до 7 сут) в возрасте 18 лет и старше, имевших показания для восстановления СР и подписавших информированное согласие на участие. Критериями не включения были противопоказания, регламентированные в инструкции по применению препарата.

Все пациенты проходили ряд обследований, направленных на выявление критериев исключения, в качестве которых приняты:

- 1) необходимость экстренного восстановления СР по причине гемодинамической нестабильности;
- 2) регистрация частоты сердечных сокращений (ЧСС) <50 уд/мин в период бодрствования;
- 3) продолжительность интервала QT>480 мс;
- 4) тиреотоксикоз или декомпенсированный гипотиреоз;
- 5) некорректируемые электролитные нарушения (уровень калия <3,5 ммоль/л; уровень магния <0,65 ммоль/л);
- 6) обнаружение тромбов в полостях или ушках предсердий либо спонтанного эхоконтрастирования 3–4-й степени при чреспищеводной эхокардиографии – ЭхоКГ (исследование выполнялось при длительности пароксизма ФП более 24 ч).

В исследование включены 39 больных с ФП (19 мужчин и 20 женщин), средний возраст которых составил 63±12,8 года, средняя длительность купируемого эпизода аритмии составила 92±55,9 ч. Клиническая характеристика больных представлена в **табл. 1**.

Всем пациентам после исключения противопоказаний в условиях блока интенсивной терапии при непрерывной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) вводился Рефралон в первоначальной дозе 5 мкг/кг внутривенно. При сохранении ФП и отсутствии противопоказаний через 15 мин производили повторное введение в дозе 5 мкг/кг (суммарная доза – 10 мкг/кг). При сохранении аритмии и отсутствии противопоказаний через 15 мин производили третье введение препарата в дозе 10 мкг/кг (суммарная доза – 20 мкг/кг). При отсутствии купирования и противопоказаний еще через 15 мин производили еще одно введение Рефралона в дозе 10 мкг/кг (в этом случае достигалась максимальная суммарная доза 30 мкг/кг).

После каждого введенного болюса и перед введением последующего проводилась оценка параметров ЭКГ и общего состояния пациента. Условиями прекращения введения препарата на любом из вышеперечисленных этапов были:

- 1) восстановление СР;
- 2) снижение ЧСС<50 уд/мин;
- 3) увеличение длительности интервала QTc>500 мс;
- 4) развитие проаритмических эффектов;
- 5) любые изменения в состоянии пациента, требующие дополнительных медицинских вмешательств.

После введения Рефралона пациенты наблюдались в условиях блока интенсивной терапии до прекращения нарастания длительности интервала QT, после чего они переводились в палату отделения, где продолжалось непрерывное телеметрическое мониторирование ЭКГ в течение 24 ч

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Table 1. Patient clinical characteristics

Показатель	Значение
Возраст	63±12,8 года
Пол	19 мужчин и 20 женщин
ИМТ	29±4,5 кг/м ²
ИБС, ПИКС	4 больных
Гипертоническая болезнь	30 больных
ХСН 1–2 ФК (по NYHA)	1 больной
Переднезадний размер ЛП по данным ЭхоКГ	4,9±1,3 см
Объем ЛП по данным ЭхоКГ	79±14 мл
Фракция выброса ЛЖ по данным ЭхоКГ	59±2,8%
Средняя продолжительность текущего пароксизма, ч	92±55,9
Длительность анамнеза аритмии, лет	9,2±6,3
CHA2DSVasc, баллы	2 [1; 3]

Примечание. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФК – функциональный класс.

после введения препарата для своевременного выявления возможных аритмогенных эффектов.

Критерии эффективности:

- 1) факт восстановления СР в течение 3 ч для больных с продолжительностью эпизода ФП до 48 ч и в течение 24 ч у больных с более продолжительным пароксизмом;
- 2) отсутствие устойчивых (продолжительностью более 30 с) рецидивов ФП в течение 24 ч после начала введения Рефралона.

Критерии безопасности:

- 1) желудочковое аритмогенное действие препарата (появление пробежек или устойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии, включая тахикардию типа TdP);
- 2) увеличение продолжительности интервала QTc>500 мс;
- 3) снижение ЧСС<50 уд/мин либо регистрация пауз >3,0 с в течение 24 ч после введения препарата;
- 4) любые клинические проявления, которые интерпретировались врачами, контролировавшими введение препарата, как ухудшение состояния пациента.

Если в ходе исследования отмечалось НЯ, не разрешившееся в течение этих 24 ч, наблюдение за пациентом продолжали до момента разрешения НЯ.

Результаты

Из 39 больных, включенных в исследование, введение Рефралона привело к восстановлению СР у 37 больных. Суммарная эффективность представленной выше 4-этапной схемы введения препарата составила 95%. Общие результаты и результаты каждого из этапов схематически представлены на **рис. 1**.

Рефралон в начальной дозе 5 мкг/кг массы тела введен всем 39 больным, из них СР в течение 15 мин от начала введения препарата восстановлен у 19 (эффективность препарата в дозе 5 мкг/кг составила 48,7%). Всего 20 пациентам потребовалось дополнительное введение Рефралона в дозе 5 мкг/кг (суммарная доза – 10 мкг/кг), что позволи-

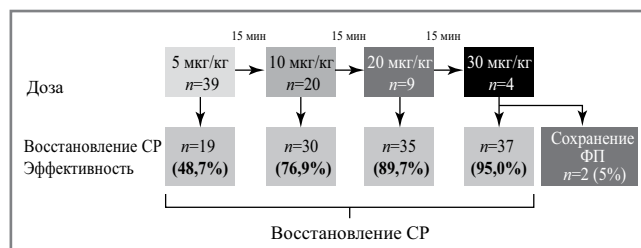


Рис. 1. Результаты применения 4-этапной схемы введения Рефралона для купирования пароксизмальной ФП.

Fig. 1. Results of using the 4-stage scheme of Refralon for the relief of paroxysmal atrial fibrillation.

ло восстановить СР еще 11 больным. У одной пациентки на фоне введения препарата в дозе 10 мкг/кг отмечалось удлинение интервала QT_c до 500 мс, в связи с чем дальнейшее введение препарата не производилось, наблюдение за ней было продолжено, и в течение 45 мин зарегистрировано восстановление СР. Таким образом, эффективность дозы 10 мкг/кг составила 76,9% (30 из 39 пациентов). Всего 9 пациентам введен дополнительный болюс Рефралона из расчета 10 мкг/кг (суммарная доза – 20 мкг/кг). Через 15 мин после введения препарата в этой дозе СР восстановили еще 5 пациентам (35 из 39). Таким образом, суммарная эффективность дозы 20 мкг/кг составила 89,7%. Оставшимся 4 больным потребовалось дополнительное введение Рефралона из расчета 10 мкг/кг (максимальная суммарная доза – 30 мкг/кг), из них СР восстановили еще 2 пациента (всего 37 больных, суммарная эффективность 95%). У 2 пациентов восстановления СР после введения максимальной дозы Рефралона 30 мкг/кг не произошло. Таким образом, применение 4-этапной схемы введения препарата, обеспечивающей накопление эффективности Рефралона по мере наращивания дозы, позволило добиться восстановления СР у 37 из 39 больных, что соответствует показателю эффективности, равному 95% (рис. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что почти в 1/2 случаев (19 из 39 больных – 48,7%) СР восстановлен в пределах 15 мин минимальной дозой Рефралона – 5 мкг/кг.

У 2 (5%) пациентов после восстановления СР в результате введения препарата в дозе 10 мкг/кг отмечались кратковременные рецидивы ФП со спонтанным купированием и последующим устойчивым сохранением СР.

У 2 (5%) больных отмечалось удлинение интервала QT_c более 500 мс. Из них у одной пациентки максимальное значение QT_c , составившее 503 мс, зарегистрировано сразу после восстановления СР в результате введения Рефралона в дозе 5 мкг/кг. У 2-й больной удлинение QT_c после введения Рефралона в суммарной дозе 10 мкг/кг зарегистрировано на фоне сохраняющейся ФП и стало причиной прекращения дальнейших введений препарата. В дальнейшем (через 40 мин) у нее отмечалось восстановление СР. В обоих случаях длительность интервала QT_c сократилась до нормальных значений без каких-либо терапевтических вмешательств. Ни у одного из включенных в исследование больных не зарегистрировано желудочковых аритмогенных эпизодов, включая развитие TdP.

Брадиаритмии после введения Рефралона в виде пауз длительностью более 3 с и эпизодов синусовой брадикардии зарегистрированы у 5 (13%) больных. Возникшие в ходе исследования брадиаритмии были короткими, преходящими и не требовали терапевтических вмешательств.

Паузы длительностью более 3 с зарегистрированы в момент купирования ФП у 3 (8%) больных. У 2 пациентов

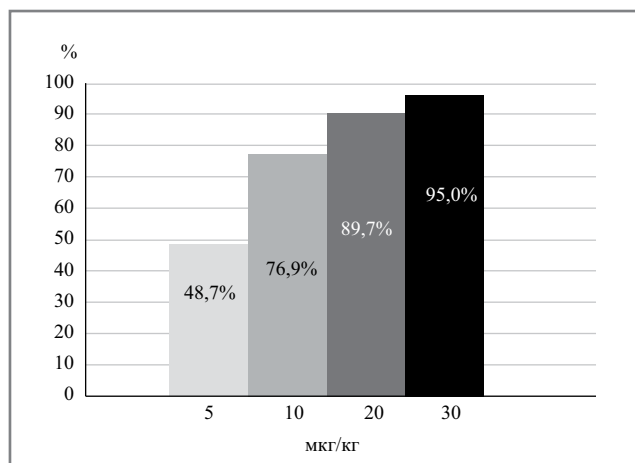


Рис. 2. Накопленная эффективность Рефралона при использовании 4-этапной схемы введения с наращиванием дозы препарата.

Fig. 2. The accumulated effectiveness of Refralon when using a 4-stage scheme with increasing the drug dose.

после введения Рефралона в суммарной дозе 10 мкг/кг длительность пауз составила 8,8 и 4,4 с. Еще у одного больного после введения Рефралона в суммарной дозе 20 мкг/кг возникла пауза продолжительностью 4,4 с. Важно отметить, что в первых двух случаях паузы продолжительностью 8,8 и 4,4 с сопровождались пресинкопальным состоянием. При детальном опросе выяснилось, что у обеих пациенток все эпизоды восстановления СР, в том числе при спонтанном купировании пароксизмов, ранее сопровождались аналогичными клиническими проявлениями, о чем они не сообщили медицинскому персоналу при первичном осмотре. При дальнейшем обследовании верифицирована дисфункция синусового узла, что потребовало имплантации электрокардиостимулятора.

У 2 (5%) пациентов сразу после купирования ФП (в обоих случаях после введения Рефралона в суммарной дозе 10 мкг/кг) зарегистрированы бессимптомные, кратковременные, спонтанно обратимые эпизоды синусовой брадикардии продолжительностью до 5 мин. Минимальная частота СР у этих больных составляла 40 и 48 уд/мин соответственно.

Ни у одного из включенных в исследование больных не отмечено значимого (<50 уд/мин) снижения ЧСС и пауз $>3,0$ с на фоне ФП.

Изменений в общем клиническом статусе, которые были интерпретированы врачами как ухудшение состояния пациента, на фоне введения препарата не отмечалось.

Обсуждение

Результаты работы представляют первый опыт применения Рефралона у больных с пароксизмальной формой ФП с использованием модифицированной схемы введения препарата. Этот опыт указывает на не имеющую аналогов эффективность купирования пароксизмальной формы ФП (95%) при использовании Рефралона в дозах до 30 мкг/кг. При этом около 1/2 (48,7%) пациентов успешно восстанавливают СР после введения начальной минимальной дозы этого препарата – 5 мкг/кг (см. рис. 1, 2).

Эффективность Рефралона у больных с пароксизмальной формой ФП, впервые установленная результатами настоящего исследования, превосходит описанную ранее эффективность других антиаритмических препаратов, зарегистрированных на сегодняшний день в РФ для купирования ФП.

Так, максимальный показатель эффективности, который обнаруживается в литературе, для амиодарона составляет 85%, при этом восстановление СР происходит в более поздние сроки – через 8–12 ч после введения препарата [12]. Эффективность пропафенона в купировании пароксизмальной формы ФП описывается широким разбросом показателей в разных исследованиях: от 43–89% при внутривенном введении и 69–78% при приеме внутрь [13–15]. Эффективность прокаинамида ограничена 52% [16].

У Рефралона как представителя III класса антиаритмических препаратов наиболее ожидаемым и клинически значимым НЯ является патологическое удлинение интервала QT. Лишь у 2 (5%) пациентов интервал QTc превысил 500 мс после введения препарата, при этом ни в одном из случаев не зарегистрировано желудочковых аритмогенных эффектов.

Введение Рефралона не приводило к развитию брадикардии желудочков в условиях продолжающейся ФП, но в момент восстановления СР брадиаритмии, в том числе сопровождающиеся симптомами, зарегистрированы у 5 больных (13% случаев). Важно отметить, что развитие этого НЯ не имело зависимости от дозы препарата и не являлось его прямым эффектом. Как и при других вариантах нормализации сердечного ритма у пациентов с ФП (электроимпульсная терапия, спонтанно), развитие брадиаритмий в момент восстановления СР определяется 2 ключевыми факторами:

- 1) угнетением пейсмекерной активности синусового узла волнами ФП, что в разной степени выраженности имеет место во всех случаях;
- 2) наличием предшествующей дисфункции синусового узла, которая демаскируется в момент восстановления СР. Последнее достоверно подтверждено результатами проведенного дообследования у 2 наших

пациентов, каждому из которых потребовалась имплантация электрокардиостимулятора.

Заключение

Рефралон в диапазоне доз от 5 до 30 мг/кг обладает высокой эффективностью купирования пароксизмальной формы ФП (95%), при этом у 48,7% пациентов СР восстанавливается при использовании минимальной дозы Рефралона – 5 мг/кг.

Применение Рефралона безопасно у больных с пароксизмальной формой ФП. Увеличение длительности интервала QTc > 500 мс при использовании 4-этапной схемы введения препарата отмечено у 2 (5%) из 39 больных. Ни в одном из случаев применения Рефралона не отмечено развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца, включая TdP.

Брадиаритмии как НЯ препарата наблюдались у 5 больных (13% случаев) и носили преходящий характер.

Конфликт интересов. Производителем лекарственного препарата Рефралон является подразделение ФГБУ «НМИЦ кардиологии», не принимавшее участия в проведении данного исследования. Обсуждение результатов исследования отражает собственное мнение авторов. Сотрудники ФГБУ «НМИЦ кардиологии», являющиеся авторами, не получили финансового вознаграждения за подготовку статьи.

Conflict of interests. The manufacturer of Refralon is a subdivision of National Medical Research Center of Cardiology which did not take part in this study. Discussion of the study results reflects the authors' own opinions. The National Medical Research Center of Cardiology employees, who are the authors, did not receive fees for the preparation of the article.

Список сокращений

НЯ – нежелательное явление
СР – синусовый ритм
ФП – фибрилляция предсердий
ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография
TdP – Torsade de pointes

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Клинические рекомендации МЗ РФ по фибрилляции и трепетанию. 2020 [Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilyeva E.Yu., et al. Ministry of Health of the Russian Federation Clinical guidelines on fibrillation and flutter. 2020 (in Russian)].
2. Валиахметов М.Н., Гомова Т.А., Лукьянов М.М., и др. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-ТУЛА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(4):495-505 [Valiakhmetov MN, Gomova TA, Loukianov MM, et al. Patients with atrial fibrillation in multidisciplinary hospital: structure of hospitalization, concomitant cardiovascular diseases and drug treatment (data of RECVASA AF-TULA REGISTRY). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):495-505 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-4-495-505
3. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. *J Geriatr Cardiol*. 2020;17(2):74-84. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002
4. Сердечная Е.В., Юрьева С.В., Татарский Б.А. Фибрилляция предсердий: эпидемиология, особенности течения разных форм и выживаемость больных на северо-западе России. *CardioComatika*. 2012;3(3):45-51 [Serdechnaya EV, Yuryeva SV, Tatarsky BA. Atrial fibrillation: epidemiology, specific, features of the course of its different forms and survival of patients in the North-West of Russian. *Cardiosomatics*. 2012;3(3):45-51 (in Russian)].
5. Щербак Н.В., Ершова А.И., Суворова А.А., и др. Возможности фармакогенетического тестирования в кардиологии на основе данных экзомного секвенирования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(6):646-50 [Shcherbakova NV, Ershova AI, Suvorova AA, et al. Possibilities of pharmacogenetic testing in cardiology based on exome sequencing data. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014; 10 (6): 646-50 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-6-646-650
6. Tsiachris D, Doundoulakis I, Pagkalidou E, et al. Pharmacologic Cardioversion in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(2):293-308. DOI:10.1007/s10557-020-07127-1
7. Скачилова С.Я., Ермакова Г.А., Желтухин Н.К., и др. Лекарственные препараты, разработанные АО «ВНЦ БАВ» под руководством академика М.Д. Машковского (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(1):7-13 [Skachilova SYa, Ermakova GA, Zheltukhin NK, et al. Drugs developed by AO "Russian Scientific Center for the Safety of Biologically Active

- Substances” with Academician M.D. Mashkovsky (review). *Development and registration of drugs*. 2019; 8 (1): 7-13 (in Russian). DOI:10.33380/2305-2066-2019-8-1-7-13
8. Мионов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф., и др. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила, сообщение I: электрофизиологические эффекты ниферидила у больных пароксизмальными и наджелудочковыми тахикардиями. *Вестник аритмологии*. 2012;70(70):5-13 [Mironov NYu, Golitsyn SP, Sokolov SF, et al. Electrophysiological and antiarrhythmic electrophysiological and effects of a novel III class antiarrhythmic manufactured in Russia? Niferidil, communication I: electrophysiological properties of niferidil in patients with paroxysmal supraventricular tachycardias. *J Arrhythmol*. 2012;70(70):5-13 (in Russian)].
 9. Мионов Н.Ю., Голицын С.П., Соколов С.Ф., и др. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового отечественного антиаритмического препарата III класса ниферидила, сообщение II: электрофизиологические эффекты ниферидила у больных пароксизмальными и наджелудочковыми тахикардиями. *Вестник аритмологии*. 2012;70(70):21-6 [Mironov NYu, Golitsyn SP, Sokolov SF, et al. Electrophysiological and antiarrhythmic electrophysiological and effects of a novel III class antiarrhythmic manufactured in Russia? Niferidil, communication II: electrophysiological properties of niferidil in patients with paroxysmal supraventricular tachycardias. *J Arrhythmol*. 2012;70(70):21-6 (in Russian)].
 10. Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., и др. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник аритмологии*. 2012;70(70):32-43 [Yuricheva YuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, et al. A novel III class antiarrhythmic, niferidil, as an effective medication for the sinus rhythm recovery in patients with persistent atrial fibrillation. *J Arrhythmol*. 2012;70(70):32-43 (in Russian)].
 11. Мионов Н.Ю., Лайович Л.Ю., Миронова Е.С., и др. Новые достижения в диагностике и лечении фибрилляции предсердий: от экспериментальных исследований до повседневной клинической практики. *Терапевтический архив*. 2019;91(6):11-8 [Mironov NY, Laiovich LY, Mironova ES, et al. Recent advances in diagnosis and management of atrial fibrillation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(6):11-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.06.000295
 12. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest*. 2000;117(6):1538-45. DOI:10.1378/chest.117.6.1538
 13. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
 14. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):542-7. DOI:10.1016/s0735-1097(00)01116-5
 15. Zhang N, Guo JH, Zhang HCh, et al. Comparison of intravenous ibutilide vs. propafenone for rapid termination of recent onset atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. 2005;59(12):1395-400. DOI:10.1111/j.1368-5031.2005.00705.x
 16. Stiell IG, Sivilotti MLA, Taljaard M, et al. Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial. *Lancet*. 2020;395(10221):339-49. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32994-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией по данным Российского национального регистра

З.С. Валиева^{✉1}, Т.В. Мартынюк^{1,2}, С.Н. Наконечников², И.Е. Чазова¹

¹Институт клинической кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Цель. Изучить особенности демографических и клинических данных, показателей функционального и гемодинамического статусов, профиля сопутствующей патологии, данных инструментального обследования пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ); проанализировать особенности специфической и поддерживающей терапии по данным Российского национального регистра.

Материалы и методы. За период 2012–2020 гг. в многоцентровое проспективное исследование в 15 экспертных центрах Российской Федерации (www.medibase.pro) включены 404 пациента в возрасте старше 18 лет с впервые верифицированным диагнозом ХТЭЛГ. Диагноз у всех больных устанавливался в соответствии с современными рекомендациями по диагностике и лечению легочной гипертензии. Все больные внесены в российский регистр пациентов с легочной артериальной гипертензией и ХТЭЛГ (NCT03707561). У 154 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ проведен дополнительный анализ специфической и поддерживающей терапии.

Результаты. В исследование включены 404 пациента: 55,6% женщин и 44,3% мужчин. Средний возраст пациентов на момент включения в регистр составил 58,6 [48,6; 69,3] года, медиана длительности заболевания составила 2,4 года (от 0,1 до 2,9 года). Всего 79,1% пациентов имели III и IV функциональный класс (Всемирная организация здравоохранения) на момент постановки диагноза и 44,1% – признаки хронической сердечной недостаточности по большому кругу кровообращения. Наиболее частой сопутствующей патологией явились артериальная гипертензия (39,1%), эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (16,1%), фибрилляция предсердий (13,8%), ожирение (13,1%). Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы составила 337,2 [250; 422] м, одышка по шкале Борга – 4,1 [3,0; 5,0] балла. При катетеризации правых отделов сердца среднее давление в легочной артерии – $51,1 \pm 14,04$ мм рт. ст., сердечный выброс – $3,5 \pm 0,98$ л/мин, сердечный индекс – $2,0 \pm 0,48$ л/мин/м², легочное сосудистое сопротивление – 2008 ± 528 динхс/см⁵.

Заключение. По данным Российского регистра пациенты с неоперабельной формой ХТЭЛГ имели картину прекапиллярной легочной гипертензии с тяжелым исходным функциональным классом в сочетании с частой сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, эрозивно-язвенное поражение желудка/двенадцатиперстной кишки, фибрилляция предсердий, ожирение, хроническая сердечная недостаточность). Всего 66% больных неоперабельной ХТЭЛГ получали специфическую терапию.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, специфическая терапия, Российский национальный регистр для штирования: Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией по данным Российского национального регистра. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1058–1065. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201037

ORIGINAL ARTICLE

Characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension according to the Russian National Registry

Zarina S. Valieva^{✉1}, Tamila V. Martynyuk^{1,2}, Sergei N. Nakonechnikov², Irina E. Chazova¹

¹Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess demographic and clinical characteristics, to describe of the functional and hemodynamic status, profile of concomitant pathology, data of instrumental examination in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) patients; to study the features of specific and supportive therapy according to the data of the Russian national registry.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Валиева Зарина Солтановна – канд. мед. наук., ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(495)414-68-33, e-mail: v.zarina.v@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9041-3604

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии фак-та ДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9022-8097

Наконечников Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ген. дир. РМОАГ. ORCID: 0000-0003-1564-7619

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9822-4357

✉Zarina S. Valieva. E-mail: v.zarina.v@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9041-3604

Tamila V. Martynyuk. ORCID: 0000-0002-9022-8097

Sergei N. Nakonechnikov. ORCID: 0000-0003-1564-7619

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

Materials and methods. From 2012 till 2020 a multicenter, prospective study in 15 regional expert centers of the Russian Federation (www.medibase.pro) included 404 newly diagnosed CTEPH patients over the age of 18 years in the Russian registry of patients with pulmonary arterial hypertension and CTEPH (NCT03707561). The diagnosis was established by European and Russian clinical guidelines for the diagnosis and management of pulmonary hypertension. 154 inoperable CTEPH patients an additional analysis of specific and supportive therapy was performed. **Results.** The study included 404 patients (55.6% women and 44.3% men) at the age of 58.6 [48.6; 69.3] years. Median time from symptom onset to the diagnosis verification was 2.4 years (from 0.1 to 2.9 years). 79.1% of patients were in the III and IV functional class (World Health Organization) at the time of diagnosis and in 44.1% – with RHF (right heart failure). In assessing the profile of concomitant pathology, it was noted that CTEPH patients were more often with arterial hypertension (39.1%), erosive-ulcerative lesions of the stomach/duodenum (16.1%), atrial fibrillation (13.8%), obesity (13.1%). Distance in 6MWD (6-min walk distance) was 337.2 [250; 422] m, Borg dyspnea index scale 4.1 [3.0; 5.0] points. Hemodynamic parameters according to right heart catheterization were: Mean PAP (pulmonary arterial pressure) (51.1±14.04) mmHg, CO (cardiac output) (3.5±0.98) l/min, CI (cardiac index) (2.0±0.48) l/min/m², PVR (2008±528) dyn·s/cm⁵. **Conclusion.** According to the Russian registry, inoperable CTEPH patients had precapillary PH (pulmonary hypertension) with severe functional status, in combination with frequent concomitant pathology (arterial hypertension, erosive-ulcerative lesions of the stomach/duodenum, atrial fibrillation, obesity, right heart failure). 66% of inoperable CTEPH patients received specific drug therapy.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, specific drug therapy, Russian National Registry

For citation: Valieva ZS, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension according to the Russian National Registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (9): 1058–1065. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201037

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – прекапиллярная форма легочной гипертензии (ЛГ), которая относится к группе 4 в современной клинической классификации, характеризуется повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) вследствие стенозирования/окклюзии легочных артерий (ЛА) организованными тромботическими массами [1–3]. Это особая, потенциально излечимая форма патологии с помощью операции легочной тромбэндартерэктомии (ТЭЭ), проведение которой возможно, по данным Европейского регистра, примерно у 60% пациентов [4]. Диагноз ХТЭЛГ устанавливается при наличии гемодинамических критериев прекапиллярной ЛГ в сочетании с повышением ЛСС ≥ 3 ед Вуда при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) по меньшей мере через 3 мес после начала эффективной антикоагулянтной терапии, а также выявлении как минимум одного сегментарного дефекта перфузии по данным вентилационно-перфузионной сцинтиграфии легких или обструкции ЛА по данным компьютерной томографии (КТ) с ангиопульмонографией [1]. В патогенезе неоперабельных форм важную роль играет дистальная васкулопатия за счет дисфункции эндотелия, патофизиологические механизмы которой сходны с таковыми при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [5].

ХТЭЛГ соответствует критериям орфанных заболеваний – жизнеугрожающих или хронических прогрессирующих заболеваний с распространенностью не более 10 случаев на 100 тыс. человек, которые приводят без лечения к смерти или пожизненной инвалидизации пациентов, в соответствии с Федеральным законом №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»*. В 2012 г. в постановлении Правительства РФ №403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» представлен перечень 24 заболеваний, включающий идиопатическую ЛГ (ИЛГ)**. В общей популяции распространенность ЛАГ и ИЛГ составляет 15–50 и 5–6 случаев на 1 млн населения соответ-

ственно [6]. Следует отметить, что в нашей стране ХТЭЛГ соответствует критериям редкого заболевания с распространенностью 8–40 на 100 тыс. человек и включена в расширенный перечень редких заболеваний, опубликованный на сайте Минздрава России* **.

Для изучения эпидемиологических данных и прогноза, улучшения диагностических и лечебных подходов у больных с различными формами ЛГ во многих странах мира в последние годы создаются регистры пациентов [7–11]. В португальском и испанском регистрах случаи ХТЭЛГ наряду с ЛАГ регистрируются совместно [10, 11].

Ранняя диагностика ЛГ и проведение необходимого дифференциально-диагностического поиска, направленного на установление ХТЭЛГ в условиях экспертных центров, позволяют осуществить верный выбор стратегии лечения, что играет ключевую роль в улучшении клинических исходов заболевания. Клинические симптомы ХТЭЛГ неспецифичны, что значительно затрудняет своевременную диагностику: часто к моменту установления диагноза и начала лечения заболевание существенно прогрессирует, наблюдаются выраженные проявления правожелудочковой сердечной недостаточности [6, 12]. У большинства пациентов с ХТЭЛГ диагноз устанавливается при достижении функционального класса (ФК) III или IV (по классификации Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ) и развитии тяжелой дисфункции правого желудочка (ПЖ) [5].

Цель исследования – изучение особенностей демографических и клинических данных, показателей функционального и гемодинамического статусов, профиля сопутствующей патологии, данных инструментального и лабораторного обследования пациентов с ХТЭЛГ и анализ особенности лекарственной терапии по данным Российского национального регистра.

Материалы и методы

За период 2012–2020 гг. в регистр включены 404 пациента в возрасте старше 18 лет с впервые верифицированным диагнозом ХТЭЛГ, который устанавливался в соответствии с современными европейскими (2015 г.) и российскими (2016 г.) рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ [3, 6]. Регистрация и внесение данных в рос-

*Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 05.12.2017) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ Ссылка активна на 18.12.2017.

**Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 №403 «О порядке ведения федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента».

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ**Table 1. Clinical and functional characteristics of patients with inoperable Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (СТЕРН)**

Показатели	Пациенты с ХТЭЛГ (n=404)
Возраст, лет	58,6 [48,6; 69,3]
Пол (мужчины/женщины), %	44,3/55,6
	I – 3,4
	II – 17,4
ФК, %	III – 56,0
	IV – 23,1
Т6МХ, м, Me [25%; 75%]	337,2 [250; 422]
Индекс одышки по Боргу, баллы, Me [25%; 75%]	4,1 [3,0; 5,0]
Сатурация O ₂ , %, Me [25%; 75%]	95,0 [92,0; 97,0]

сийский регистр пациентов (NCT03707561) осуществлялись в 15 экспертных центрах. Доступ выполняется через Интернет на сайте www.medibase.pro с использованием индивидуального логина и пароля. Работа построена по принципу сбора данных (данные анамнеза, жалобы, результаты методов исследования, оценка функциональной способности, лекарственная терапия и т.д.). Мониторинг качества заполнения данных проводился ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Каждому пациенту присваивается индивидуальный код, состоящий из номера экспертного центра, порядкового номера карты и ФИО пациента. Персональные данные больных заслеплены. При совпадении ФИО, даты рождения, пола и диагноза система не позволяет заполнять карту далее. Таким образом, повторное внесение данных пациента исключено.

В исследование на проспективной основе включены пациенты в возрасте старше 18 лет с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ. Оценивались возраст, регион проживания, рост, масса тела, жалобы, длительность периода от дебюта симптомов до установления диагноза, динамика частоты жалоб на момент включения в регистр.

Проводилась обработка клинических данных (оценка жалоб, физикальное обследование), функционального статуса (тест 6-минутной ходьбы – Т6МХ), оценка ФК (по классификации ВОЗ), гемодинамических показателей по данным КПОС. Лабораторные тесты включали общий и биохимический анализы крови, коагулограмму, определение уровня D-димера и мозгового натрийуретического пептида. Инструментальные исследования на момент установления диагноза ХТЭЛГ включали электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, спирометрию, оценку газового состава крови, сцинтиграфию легких, КТ с ангиопульмонографией (АГП), селективную АГП, коронарографию у пациентов старше 45 лет или при наличии клиники стенокардии.

В анализ включались пациенты с неоперабельной формой ХТЭЛГ, у которых осуществлялось качественное динамическое наблюдение с ежегодными госпитализациями и получены надежные сведения о достаточной приверженности проводимой патогенетической терапии. Статус операбельности оценивался экспертной комиссией в составе кардиолога, кардиохирурга, рентгеноваскулярного хи-

Таблица 2. Клинические симптомы (%)**Table 2. Clinical symptoms (%)**

Показатели	Пациенты с ХТЭЛГ (n=404)	
	в дебюте заболевания	на момент установления диагноза
Одышка	91,7	98,1
Утомляемость	30,6	79,1
Боль в груди	33,9	44,2
Головокружение	10,2	53,4
Синкопе	19,4	12,1
Сердцебиение	23,3	51,5
Кашель	33,9	59,7
Кровохарканье	12,1	24,2
Осиплость голоса	0	0,9
Отеки голеней/стоп	22,3	68,4

рурга, пульмонолога. Основной причиной неоперабельности был дистальный тип поражения (90,7%); значительное повышение ЛСС (>1500 дин×с/см⁵) отмечалось в 7% случаях, в 2,3% случаях проведение ТЭЭ не представлялось возможным из-за тяжелой сопутствующей патологии. Пациенты с потенциально возможным проведением баллонной ангиопластики ЛА, а также больные после ТЭЭ (с резидуальной/персистирующей ЛГ) из анализа исключены.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы Statistica 10,0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а также медианы, 25 и 75-го процентов. Использовались следующие статистические методы для оценки полученных результатов: U-тест Манна-Уитни, анализ статистической значимости различий признака в независимых и зависимых выборках с использованием t-критерия Стьюдента, тест по критерию хи-квадрат, точный тест Фишера, критерий Фридмана.

Результаты

В исследование включены 404 пациента с ХТЭЛГ в возрасте 58,6 [48,6; 69,3] года, большинство из них (55,6%) составили женщины (**табл. 1**). Период развития симптоматики от дебюта до установления диагноза ХТЭЛГ в среднем составил 2,4 года (от 0,1 до 2,9 года).

Треть (32,2%) пациентов проживают в Москве и Московской области, 67,8% – в различных регионах Российской Федерации.

Функциональный статус больных ХТЭЛГ оценивался на основании комплексной оценки ФК, результатов Т6МХ с определением индекса одышки по Боргу. Дистанция в Т6МХ составила 337,2 [250; 422] м, одышка по шкале Борга – 4,1 балла (**см. табл. 1**). Всего 3,4% больных имели I 23,1% – IV ФК. В среднем SpO₂ в покое составило 95% (**см. табл. 1**).

Предъявляемые пациентами жалобы неспецифичны. При анализе симптомов дебюта заболевания и к моменту установления диагноза наиболее частой жалобой больных являлась одышка (**табл. 2**). В дебюте заболевания наиболее частыми симптомами были кашель и боли в грудной клетке (33,9%), утомляемость (30,6%). Следует отметить, что к моменту установления диагноза у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ жалобы на отеки нижних конечностей

Таблица 3. Факторы риска и ассоциированные состояния**Table 3. Risk factors and associated conditions**

Параметры, %	Пациенты с ХТЭЛГ (n=404)
ОТЭЛА	72,3
Тромбофилия	33,6
АФС	15,3
Мутация Лейдена	2,5
Предшествующие хирургические вмешательства	20
Ожирение	13,1
Тромбы в нижних конечностях	61,5
Имплантация кава-фильтра	7,5
ИБС/ОКС в анамнезе	9,7
ХОБЛ/бронхиальная астма	6/13
ХСН	44,1
Спленэктомия	3,7
АГ	39
Сахарный диабет 2-го типа	7,2
Фибрилляция предсердий	13,8
Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта	16,1
Онкологические заболевания	10,3

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОКС – острый коронарный синдром, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

увеличились с 22,3 до 68,4%. Отмечалось прогрессирование частоты жалоб на кровохарканье с 12,1 до 24,2%; жалобы на одышку в момент установления диагноза отмечали 98,1% больных (см. табл. 2).

При оценке профиля сопутствующей патологии на момент установления диагноза отмечено, что доля пациентов с ожирением составила 13,1%, сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) отмечалась у 39% больных ХТЭЛГ, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта – у 16,1% пациентов, фибрилляция предсердий регистрировалась у 13,8% пациентов, а признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) – у 44,1% пациентов (табл. 3). Основными факторами риска развития заболевания были тромбозы вен нижних конечностей (61,5%), наличие антифосфолипидного синдрома – АФС (15,3%), наследственных тромбофилий (33,6%), онкологического процесса в анамнезе (10,3%) и спленэктомия (3,7%); см. табл. 3. Острая тромбоэмболия ЛА (ОТЭЛА) в 72,3% случаев предшествовала развитию ХТЭЛГ.

При осмотре в 100% случаев выявлялся акцент II тона над ЛА, ЛАГ в отличие от шума трикуспидальной регургитации, выявляемого у 81% больных. При исследовании функции внешнего дыхания значимых обструктивных и рестриктивных нарушений дыхательных путей не выявлено.

При рентгенографии органов грудной клетки выявлено расширение правого корня до 1,8 [1,6; 2,2] см, увеличение коэффициентов Мура до 33 [30; 38] % и Люпи до 35 [33; 37] %, кардиоторакального индекса до 53 [49; 57] %.

Исходно у всех пациентов отмечалась характерная для ХТЭЛГ эхокардиографическая картина: гипертрофия и ди-

Таблица 4. Показатели эхокардиографии**Table 4. Echocardiography indicators**

Параметры	Пациенты с ХТЭЛГ (n=404)
ЛП, см	3,7±0,55
КДР левого желудочка, см	4,5±0,46
S ПП, см ²	24±9,7
ПЗР ПЖ, см	3,6±0,68
ТПС ПЖ, см	0,8±0,5
ИЭ	1,6±0,31
TAPSE, мм	1,69±0,43
Ствол ЛА, см	3,1±0,48
ПЛА, см	2,2±0,41
ЛЛА, см	2,2±0,36
СДЛА, мм рт. ст.	80,7±23

Примечание. КДР – конечно-диастолический размер, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ПЗР – переднезадний размер, ТПС – толщина передней стенки, ИЭ – индекс эксцентричности, ПЛА – правая легочная артерия, ЛЛА – левая легочная артерия, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Таблица 5. Гемодинамическая характеристика**Table 5. Hemodynamic characteristics**

Показатели	Пациенты с ХТЭЛГ (n=404)
СДЛА, мм рт. ст.	89,1±24,1
ДДЛА, мм рт. ст.	30,8±10,1
Среднее ДЛА, мм рт. ст.	51,1±14,04
ЛСС, дин×с/см ⁵	2008±528
СВ, л/мин	3,5±0,98
СИ, л/мин×м ²	2,0±0,48
SvO ₂ , %	57,7±7,8

Примечание. ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии, СВ – сердечный выброс, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, СИ – сердечный индекс, SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови

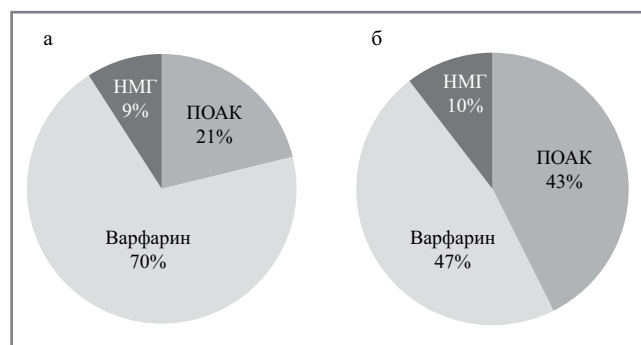
латация ПЖ с признаками его перегрузки объемом и давлением, уменьшение размеров левого желудочка, дилатация ствола ЛА и ее ветвей, признаки относительной недостаточности трикуспидального клапана [регургитация II степени (I–III)] и клапана ЛА [регургитация II степени (I–II)] (табл. 4).

По данным КПОС обращали на себя внимание значительное повышение среднего ДЛА, низкие значения сердечного выброса и сердечного индекса, высокое ЛСС (табл. 5). У всех пациентов, включенных в исследование, отмечались критерии прекапиллярной ЛГ (среднее ДЛА≥25 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии <15 мм рт. ст.).

Достаточно сложной задачей является топографическая оценка обтурирующего поражения легочного сосудистого русла; для ее решения использовали 2 визуализирующих метода диагностики – селективную АПГ и мультиспиральную КТ-АПГ. В дальнейшем оперирующий хирург составлял топографический план ТЭЭ. При анализе легочного сосудистого русла количество пораженных сегментарных артерий значимо не отличалось в обеих группах.

Таблица 6. Длительность жалоб при неоперабельной и операбельной ХТЭЛГ (годы)**Table 6. Duration of complaints in inoperable and operable CTEPH (years)**

Параметры	Операбельные больные (n=48)	Неоперабельные больные (n=154)	p
Одышка	3,5 [1; 6]	2,0 [0,07; 4]	0,02
Боли в грудной клетке	1 [0,58; 2,3]	1 [0,75; 3,4]	0,76
Головокружение	2 [2; 3]	1,08 [0,5; 3,9]	0,31
Обмороки	1 [0,5; 2]	0,83 [0,41; 2,5]	0,91
Сердцебиение	3 [1,8; 4]	1,8 [1; 3]	0,03
Кашель	3 [2; 7]	2 [0,54; 4]	0,02
Кровохарканье	2,7 [1,08; 5,95]	2,1 [1,62; 3,79]	0,82

**Рис. 1. Антикоагулянтная терапия у неоперабельных (а) и операбельных (б) больных ХТЭЛГ.**

Примечание. НМГ – низкомолекулярный гепарин.

Fig. 1. Anticoagulant therapy in inoperable (a) and operable (b) patients with CTEPH.

Дополнительно проанализированы 48 пациентов, которые признаны операбельными, и 154 неоперабельных пациента. При анализе факторов риска, клинически ассоциированных состояний и сопутствующих заболеваний у неоперабельных пациентов наиболее часто встречались ХСН (13%), наследственные тромбофилии (17%), онкологические заболевания (9%), перенесенные хирургические вмешательства в анамнезе (20%), включая спленэктомию (6%).

ОТЭЛА наблюдалась чаще у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ (60% случаев). В обеих группах время от последнего эпизода ОТЭЛА до верификации ХТЭЛГ в среднем составило 14 [4,2–36,7] мес. При этом более частые рецидивы ОТЭЛА и тромбоза глубоких вен нижних конечностей (54,5 и 52% случаев) наблюдались у операбельных пациентов.

Пациенты с операбельной ХТЭЛГ чаще предъявляли жалобы на боли в грудной клетке, у них чаще отмечалось кровохарканье по сравнению с неоперабельной группой. При сравнении длительности симптомов в исследуемых группах одышка, кашель, сердцебиение имелись достоверно дольше в группе пациентов с операбельной ХТЭЛГ (табл. 6).

Все пациенты получали антикоагулянтную терапию, причем операбельные пациенты с ХТЭЛГ чаще принимали прямые оральные антикоагулянты – ПОАК (43% против 21%; $p=0,01$) по сравнению с неоперабельными, в то время как последние чаще находились на терапии варфарином (70% против 47%); рис. 1. Следует отметить, что целевой уровень международного нормализованного отношения 2,5–3,5 в течение последних 3 мес был только у 18,8% пациентов с операбельной ХТЭЛГ и 17,7% с неоперабельной ХТЭЛГ.

**Рис. 2. Частота назначения ЛАГ-специфической терапии.****Fig. 2. Frequency of prescribing PAH-specific therapy (PAH – pulmonary arterial hypertension specific).**

Среди пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ 66% получали ЛАГ-специфические препараты, из них 79% – монотерапию, 12% – 2-компонентную и 2% – 3-компонентную терапию (рис. 2). Силденафил был наиболее часто назначаемым ЛАГ-специфическим препаратом при выборе монотерапии (50%). Риоцигуат назначался в 47% случаев, илопрост – в 3%. При выборе 2-компонентной терапии наиболее частой явилась комбинация илопроста + риоцигуата (53%), реже применялась комбинация илопроста и силденафила (47%). Остальные комбинации назначались значительно реже.

Частота назначения сопутствующей терапии представлена в табл. 7. Препараты из группы антагонистов кальция принимали 36% больных, из которых 28,8% – дигидропиридиновые производные и 8% – недигидропиридиновые (дилтиазем). Диуретики назначались 82% больных.

Другие препараты включали средства, влияющие на ритм сердца (ивабрадин, β -адреноблокаторы, дигоксин – 31,9%), гастропротективные препараты (21,6%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II (для лечения сопутствующей АГ), статины.

Обсуждение

В рамках исследования проанализированы данные комплексного обследования 404 больных с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Все пациенты явились участниками Российского регистра (www.medibase.pro) в 15 экспертных центрах России за период 2012–2020 гг. Следует подчеркнуть, что в

Таблица 7. Поддерживающая терапия**Table 7. Supportive therapy**

Терапия	Неоперабельные больные ХТЭЛГ (n=154), %
Варфарин	66
НМГ	23
Новые оральные антикоагулянты	11
Диуретики	82
Фуросемид	38
Торасемид	57
Спиронолактон	83
Эплеренон	8
Дигоксин	9
Ивабрадин	14
β-Адреноблокаторы	23
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/ блокаторы рецепторов ангиотензина	44
Гастропротекторы	67
Иммуносупрессоры	3
Статины	42
Препараты железа	2
Блокатор кальциевых каналов	36
Амлодипин	28
Дилтиазем	8

анализ вошли только пациенты с ХТЭЛГ с качественным динамическим контролем – ежегодными госпитализациями и оптимальной приверженностью терапии.

ХТЭЛГ – редкая форма прекапиллярной ЛГ, при которой своевременная диагностика в условиях экспертных центров позволяет выбрать оптимальную стратегию лечения, что является залогом улучшения клинических исходов [1, 2, 6]. Известно, что неспецифичность клинических симптомов значительно затрудняет раннюю диагностику: зачастую к моменту направления пациентов с целью установления диагноза и начала лечения в экспертные центры заболевание существенно прогрессирует с развитием выраженной дисфункции ПЖ [1–3, 5, 6, 12]. К моменту диагностики ХТЭЛГ пациенты часто достигают ФК II–IV (ВОЗ) с развитием тяжелой правожелудочковой недостаточности и мультиорганных поражений, что является противопоказанием к возможной операции ТЭЭ у технически операбельных больных [4]. Сходство клинической симптоматики у больных ЛАГ и ХТЭЛГ часто приводит к ошибочному диагнозу и попыткам назначения специфической терапии без решения вопроса о ТЭЭ.

Регистр пациентов как перспективная система данных описывает особенности течения заболевания и подходы к диагностике и лечению в соответствии со стандартизованной отчетностью. Основной задачей регистров является сбор информации о распространенности, клинических проявлениях, лабораторных и инструментальных особенностях и основных методах лечения. Электронные регистры особенно актуальны для так называемых сиротских, или орфанных, заболеваний. Орфанным называют угрожа-

ющее жизни и здоровью хроническое заболевание, которое имеет настолько низкую распространенность, что необходимы разработка и внедрение специальных программ для раннего выявления и своевременного начала терапии больных* **.

У пациентов с ХТЭЛГ диагноз устанавливался в более молодом возрасте – 58,6 [48,6; 69,3] года – по сравнению с данными зарубежных авторов. Указания о том, что пациенты с ХТЭЛГ на момент установления диагноза были старше 60 лет, имеются в португальском и испанском регистрах, швейцарской когорте [7, 10, 11]. По данным международного регистра пациентов с ХТЭЛГ (27 центров ЛГ в 16 странах, n=679), медиана возраста пациентов с ХТЭЛГ на момент верификации диагноза составила 63 года [11, 12].

В немецком регистре ХТЭЛГ в течение 2016 г. выявлены 392 пациента с впервые установленным диагнозом в возрасте 63,5±15,0 года с равным соотношением мужчин и женщин [9]. Соотношение мужчин и женщин в группе ХТЭЛГ, по нашим данным, составило 44,3/55,6%. При осмотре у пациентов акцент II тона над ЛА был наиболее частым аускультативным знаком, шум Грэхема Стилла выслушивался у каждого 5-го больного ХТЭЛГ.

По нашим данным, тромбоз вен нижних конечностей и ОТЭЛА в анамнезе встречались у 61,5 и 72,3% пациентов с ХТЭЛГ соответственно, что является триггером развития и прогрессирования заболевания. У пациентов с ХТЭЛГ часто отмечались наследственные тромбофилии, АФС, онкологические заболевания и спленэктомия в анамнезе. Наши результаты согласуются с данными I. Lang и соавт.: примерно у 50% больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей при обследовании выявляют бессимптомную ТЭЛА [13, 14]. По данным немецкого регистра, венозные тромбозы в анамнезе отмечались у 76,3% больных ХТЭЛГ. У 38,3% пациентов отмечался хотя бы один фактор риска – тромбофилия (8,2%), онкологические заболевания (5,6%), АФС (4,6%), спленэктомия (1,5%) [9]. Среди пациентов с ХТЭЛГ преобладали пациенты с ожирением (13,1%), АГ (39%). Известно, что наличие ожирения является дополнительным фактором, влияющим на прогрессирование одышки и снижение толерантности к нагрузкам у пациентов с ЛГ [15]. В нашем исследовании тяжелый функциональный статус пациентов с ХТЭЛГ также можно связать с достоверно большим индексом массы тела, а также наличием ХСН в 44,1% случаев.

По данным Т6МХ дистанция у пациентов с ХТЭЛГ была в среднем 337,2 [250; 422] м, что связано с долей тяжелых больных III–IV ФК (ВОЗ) на момент верификации диагноза (79,1%). Наши данные совпали с результатами испанского регистра РЕНАР: 77% пациентов с ХТЭЛГ на момент верификации диагноза имели III–IV ФК (ВОЗ) [9], в немецком и португальском исследованиях – 74,8 и 71% пациентов [9, 11].

Заключение

В патогенезе неоперабельных форм ХТЭЛГ важную роль играет дистальная васкулопатия за счет дисфункции эндотелия, когда включаются характерные для ИЛГ патофизиологические механизмы [16, 17]. ХТЭЛГ представляет собой особую, потенциально излечимую с помощью хирургического лечения – операции ТЭЭ – патологию. Патогенетическая терапия направлена на улучшение клинического состояния, переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей, замедление темпов прогрессирования заболевания, улучшение прогноза. Однако у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ имеется

очевидный дефицит доказательной базы. За последние 10–15 лет проведено несколько пилотных и рандомизированных контролируемых исследований, которые продемонстрировали возможность различных ЛАГ-специфических препаратов улучшить толерантность к физическим нагрузкам и гемодинамические параметры у лиц с неоперабельной формой ХТЭЛГ [14, 16–24]. В настоящее время в качестве препарата 1-й линии для терапии неоперабельных и резидуальных форм ХТЭЛГ рассматривается единственный препарат из класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы риоцигуат, что основано на доказательной базе рандомизированного контролируемого исследования CHEST-1 и длительного исследования CHEST-2 [18, 20]. Большинство пациентов (66%) принимали ЛАГ-специфическую терапию, причем 14% – комбинированную терапию.

Цель успешного лечения больных и благоприятного прогноза достигается только в том случае, если правильный диагноз установлен на ранних стадиях заболевания.

Повышение осведомленности врачей, своевременное направление пациентов в экспертные центры для установления диагноза и экспертизы операбельности, назначение оптимальных лекарственных схем позволяют улучшить результаты лечения этой категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Авторы выражают признательность коллегам – активным участникам регистра: О.А. Андреевой, Е.А. Девятьяровой, О.М. Корольковой, В.Ф. Лукьянчиковой, С.А. Мартыненко, Е.В. Миловановой, И.Н. Таран, А.В. Трегубовой, С.Ю. Харитоновой, А.А. Рогачевой, С.А. Терпиговеву, Е.А. Шутековой.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
АФС – антифосфолипидный синдром
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДЛА – давление в легочной артерии
ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
КТ – компьютерная томография
ЛА – легочная артерия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
ОТЭЛА – острая тромбоэмболия легочной артерии
ПЖ – правый желудочек
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
ТЭЭ – тромбэндартерэктомия
Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;1:6–43 [Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2021;1:6–43 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43
2. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2018. [Martynyuk TV. Pulmonary hypertension. Moscow, Medical news agency, 2018 (in Russian)].
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(9):90–101 [Chazova IE, Martynyuk TV, Filippov EV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(9):90–101 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688990-101
4. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2011;124:1973–81. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
5. Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н., и др. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. *Терапевтический архив*. 2019;88(10):77–87 [Chazova IE, Valieva ZS, Nakonechnikov SN, et al. Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the Russian registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(9):77–87 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000343
6. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119. DOI:10.1183/13993003.01032-2015
7. Radegran G, Kjellstrom B, Ekmechag B, et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000–2014. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50(4):243–50. DOI:10.1080/14017431.2016.1185532
8. Humpert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023–30. DOI:10.1164/rccm.200510-1668OC
9. Hoeper MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol*. 2016;203:612–3. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.11.001
10. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40:596–603. DOI:10.1183/09031936.00101211
11. Baptista R, Meireles J, Agapito A, et al. Pulmonary hypertension in Portugal: first data from a nationwide registry. *Biomed Res Int*. 2013;2013:489574. DOI:10.1155/2013/489574
12. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D92–9. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.024
13. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2013;110:83–91. DOI:10.1160/TH13-02-0097

14. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41(2):462-8. DOI:10.1183/09031936.00049312
15. Weatherald J, Huertas A, Boucly A, et al. Association Between BMI and Obesity With Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2018;154(4):872-81. DOI:10.1016/j.chest.2018.05.006
16. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011-20. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565
17. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107:216-23. DOI:10.7326/0003-4819-107-2-216
18. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-29. DOI:10.1056/NEJMoa1209657
19. Delcroix M, Staehler G, Gall H, et al. Risk assessment in medically treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension patients. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1800248. DOI:10.1183/13993003.00248-2018
20. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293-302. DOI:10.1183/09031936.00087114
21. Hoeper MM, McLaughlin VV, Dalaan AM, et al. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):323-36. DOI:10.1016/S2213-2600(15)00542-1
22. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013;41(4):985-90. DOI:10.1183/09031936.00201612
23. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-9. DOI:10.1056/NEJMoa020204
24. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(10):63-73 [Chazova IE, Martynyuk TV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 2). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(10):63-73 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688663-73

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.04.2021



Значимость мочевой кислоты для клинических исходов у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

С.Н. Насонова¹, А.Е. Лаптева^{✉1}, И.В. Жиров^{1,2}, Д.Р. Миндзаев¹, С.Н. Терешенко^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить значимость мочевой кислоты (МК) в крови для клинических исходов у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН), а также определить связь гиперурикемии с фильтрационной функцией почек и с резистентностью к диуретической терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 175 пациентов (125 мужчин, 50 женщин) с ОДХСН II–IV функционального класса (NYHA), медиана возраста – 64 (56–75) года. Определение отдаленного прогноза производилось через 3 года от момента госпитализации посредством телефонных звонков.

Результаты. Конечной точки (смерть от всех причин) достигли 57 пациентов, что позволило разделить исследуемых на группы: «живые», «умершие». Уровень МК не отличался среди пациентов исследуемых групп. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) достоверно выше в группе «живые» [70,5 (52,8–94) и 56 (40–79) соответственно; $p=0,006$]. При проведении корреляционного анализа выявлена отрицательная связь средней силы между уровнем МК и СКФ ($r=-0,313$, $p<0,001$). При проведении сравнительного анализа уровень МК при поступлении в стационар достоверно выше у больных, которым в дальнейшем производилось усиление терапии, в сравнении с пациентами с удовлетворительным ответом на стандартные дозы диуретиков [567,8 (479,6–791,9) и 512 (422,4–619,4) соответственно; $p=0,011$]. Более высокий уровень СКФ при поступлении наблюдался у пациентов в группе с нормальным уровнем МК по сравнению с пациентами из группы гиперурикемии [94 (74,5–101,5) и 63 (48,8–81,3) соответственно; $p=0,002$].

Заключение. В исследовании не продемонстрировано достоверных различий уровня МК у пациентов, достигших конечной точки, и тех, кто ее не достиг в течение 3-летнего периода наблюдения. Однако связь между уровнем МК и резистентностью к диуретической терапии, выявленная в исследовании, представляет интерес для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, гиперурикемия, мочевая кислота, диуретическая терапия

Для цитирования: Насонова С.Н., Лаптева А.Е., Жиров И.В., Миндзаев Д.Р., Терешенко С.Н. Значимость мочевой кислоты для клинических исходов у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1066–1072. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201033

ORIGINAL ARTICLE

Prognostic impact of uric acid in patients with acute decompensated heart failure

Svetlana N. Nasonova¹, Anastasiya E. Lapteva^{✉1}, Igor V. Zhirov^{1,2}, Dzambolat R. Mindzaev¹, Sergey N. Tereshchenko^{1,2}

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the prognostic impact of serum uric acid (SUA) on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure, as well as identify the correlation between hyperuricemia and renal function and diuretic resistance in these patients.

Materials and methods. The study included 175 patients (125 men and 50 women) with NYHA class II–IV acute decompensated heart failure. Median age was 64 (56–75) years. The information regarding the survival was obtained 3 years after the admission by telephone calls.

Results. 57 patients reached the end point (death from all causes); therefore, all patients were divided into groups: "alive", "dead". The SUA levels did not differ in the groups. The only significant difference in the studied parameters was the estimated glomerular filtration rate (eGFR), which was

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лаптева Анастасия Евгеньевна** – клин. ординатор отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(925)062-22-96; e-mail: anastasiyalapteva95@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9260-9520

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0920-7417

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Миндзаев Дзамболат Роланович – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-2236-3959

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

✉ **Anastasiya E. Lapteva.** E-mail: anastasiyalapteva95@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9260-9520

Svetlana N. Nasonova. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Igor V. Zhirov. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Dzambolat R. Mindzaev. ORCID: 0000-0002-2236-3959

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

significantly higher in the "alive" group [70.5 (52.8–94) and 56 (40–79), respectively; $p=0.006$]. A moderate negative correlation was found between SUA levels and eGFR in the correlation analysis ($r=-0.313$, $p<0.001$). A comparative analysis showed, that SUA level on admission was significantly higher in patients who subsequently received increased doses of diuretics than in patients with a satisfactory response to standard doses of diuretics [567.8 (479.6–791.9) and 512 (422.4–619.4), respectively; $p=0.011$]. Also, higher eGFR level on admission was observed in patients from the normal SUA level group than in patients from the hyperuricemia group [94 (74.5–101.5) and 63 (48.8–81.3), respectively; $p=0.002$].

Conclusion. We found no significant differences in the uric acid level in patients who reached the end point and those who did not reach it during the three-year follow-up. However, the found correlation between uric acid levels and diuretic resistance calls for further research.

Keywords: acute decompensated heart failure, hyperuricemia, serumuric acid, diuretic therapy

For citation: Nasonova SN, Lapteva AE, Zhiron IV, Mindzaev DR, Tereshchenko SN. Prognostic impact of uric acid in patients with acute decompensated heart failure. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (9): 1066–1072. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201033

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ключевых проблем современного здравоохранения по всему миру, заболеваемость которой продолжает неуклонно расти. В настоящее время 5,7 млн человек старше 20 лет в США страдают ХСН, а к 2030 г. данная патология будет встречаться у 8 млн человек [1]. По данным эпидемиологического исследования, распространенность ХСН любого функционального класса (ФК) в европейской части РФ составила 7,0% и ХСН III–IV ФК – 2,1%, что делает это заболевание одним из самых распространенных среди пациентов кардиологического профиля [2].

Однако сложность в ведении таких пациентов составляет не только наличие у них целого ряда заболеваний кардиологического профиля, но также и большая распространенность коморбидных патологий. Так, по результатам исследования, опубликованного V. van Deursen и соавт., включавшего 3226 пациентов, у 74% имелось как минимум одно сопутствующее заболевание [3]. При этом среди наиболее часто встречающихся коморбидных патологий оказались хроническая болезнь почек – ХБП (41%) и сахарный диабет – СД (29%). Свой вклад в прогрессирование ХСН также вносит такое состояние, как гиперурикемия, являясь независимым предиктором смертности у таких пациентов [4–6]. Гиперурикемия – патологическое состояние, обусловленное повышением уровня мочевой кислоты (МК) в крови >360 мкмоль/л (6 мг/дл) [7]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, 56% пациентов с ХСН имеют повышенный уровень МК в крови [8].

МК – конечный продукт обмена пуриновых нуклеотидов. Одним из ключевых ферментов, участвующих в образовании МК, является ксантиноксидаза. Однако помимо прямого участия в пуриновом обмене ксантиноксидаза является индуктором окислительного стресса, оказывающего прямое альтертирующее действие на кардиомиоциты [9].

По результатам ранее проведенных исследований гиперурикемия являлась предиктором развития множества патологических состояний, включая метаболический синдром, дислипидемию и артериальную гипертензию. Именно поэтому считается, что гиперурикемия тесно ассоциируется с развитием таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, СД и ХБП [10–14].

Цель исследования – оценка возможностей влияния сывороточной концентрации МК на прогноз смерти у пациентов с острой декомпенсацией ХСН (ОДХСН), а также определение связи гиперурикемии с фильтрационной функцией почек и с резистентностью к проводимой активной диуретической терапии у данной категории больных.

Материалы и методы

В исследование включены 175 пациентов (125 мужчин и 50 женщин) с ОДХСН II–IV ФК в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НЮНА), медиана возраста которых составила 64 (56–75)

года. Все пациенты находились на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» с марта 2014 г. по март 2017 г. Протокол исследования утвержден этическим комитетом. Всеми пациентами подписаны информированные согласия на участие в исследовании. Минимальный объем выборки определялся согласно номограмме Альтмана и составил более 140 пациентов.

Критерии включения: госпитализация в стационар по поводу ОДХСН II–IV ФК (НЮНА) любой этиологии, возраст пациентов более 18 и менее 80 лет, информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись наличие онкологических заболеваний в анамнезе, беременность, тяжелые нарушения функции печени (повышение уровня печеночных трансаминаз более чем в 3 раза от референсного значения), терминальная почечная недостаточность, требовавшая проведения гемодиализа.

Биохимический анализ крови (включавший определение уровня МК и креатинина) проводился при поступлении в стационар.

Резистентность к проводимой диуретической терапии определялась как совокупность следующих показателей: снижение темпа диуреза менее 500 мл/сут, отсутствие снижения массы тела, необходимость в увеличении дозы диуретиков (фуросемида, торасемида) для достижения положительного клинического эффекта.

Определение отдаленного прогноза производилось через 3 года от момента госпитализации посредством телефонных звонков.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 23. Оценка нормальности распределения выполнялась по критерию Колмогорова–Смирнова. Распределение отличалось от нормального, в связи с чем данные представлены в виде медианы с указанием интерквартильного интервала (25-й перцентиль, 75-й перцентиль). Для выявления различий между группами по количественному признаку использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Для оценки достоверности различий частоты качественных показателей применялся точный критерий Фишера. Для определения силы связи между сопоставляемыми признаками использован критерий V Крамера. Для выявления зависимости между показателями применяли корреляционный тест Спирмена, с целью определения зависимости вероятности наступления конечной точки от количественных показателей – метод бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считались результаты при уровне достоверности $p<0,05$.

Результаты

За 3-летний период наблюдения из 175 больных, включенных в исследование, 57 (32,6%) достигли конечной точки (смерть от всех причин), в связи с чем все исследуемые условно разделены на две группы – «живые» и «умершие».

Таблица 1. Характеристики пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель	«Живые» (n=118)	«Умершие» (n=57)	p
Возраст, лет	63 (56–75)	65 (58–75)	0,474
Мужской пол, абс. (%)	85 (72)	40 (70,2)	0,799
ФВЛЖ, %	35,5 (27,5–50,0)	30,0 (26,25–47,0)	0,198
II ФК ХСН, абс. (%)	43 (36)	20 (35)	0,828
III ФК ХСН, абс. (%)	63 (53)	30 (52)	0,925
IV ФК ХСН, абс. (%)	12 (10)	7 (12)	0,646
Койко-день, дни	14 (10–16)	14 (12–18)	0,255
СД, абс. (%)	46 (39)	23 (40,4)	0,701
Подагра, абс. (%)	29 (25)	15 (26)	0,804
ГБ, абс. (%)	78 (66)	35 (61)	0,311
ФП, абс. (%)	54 (46)	27 (40)	0,531
Ишемическая этиология ХСН, абс. (%)	61 (51,7)	35 (61,4)	0,228
Уровень МК, мкмоль/мл	529,25 (451–645,2)	526,9 (421,5–685,4)	0,923
Гиперурикемия (МК>360 мкмоль/л), абс. (%)	105 (89)	49 (86)	0,566
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	70,5 (52,8–94)	56 (40–79)	0,006
ИАПФ/БРА, абс. (%)	81 (69)	36 (63)	0,632
β-Адреноблокаторы, абс. (%)	74 (63)	38 (67)	0,732
АМКР, абс. (%)	40 (34)	21 (37)	0,343
Диуретическая терапия (фуросемид парентерально), мг	40 (35–80)	40 (40–80)	0,421

Примечание. Данные представлены как медиана (25; 75-й процентиль) или абсолютное число (%); СКФ (CKD-EPI) – СКФ по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, ГБ – гипертоническая болезнь, ФП – фибрилляция предсердий, ИАПФ/БРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

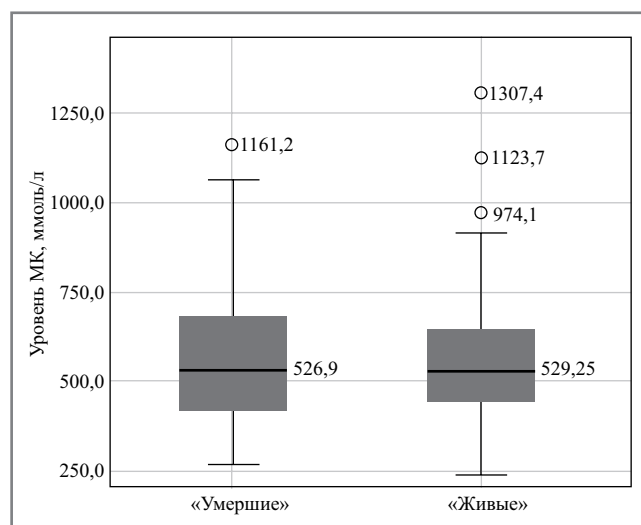


Рис. 1. Уровни МК в крови в группах «умершие» и «живые».

Примечание. Здесь и далее на рис. 2, 4, 6: максимальные и минимальные значения, межквартильный размах и медианы; p-значение приведено для критерия Манна–Уитни.

Fig. 1. Blood uric acid (UA) levels in the "dead" and "live" groups.

Группы сопоставимы по возрасту, полу, фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), ФК ХСН, количеству дней, проведенных в стационаре. Среди сопутствующих заболеваний СД и подагра одинаково часто встречались

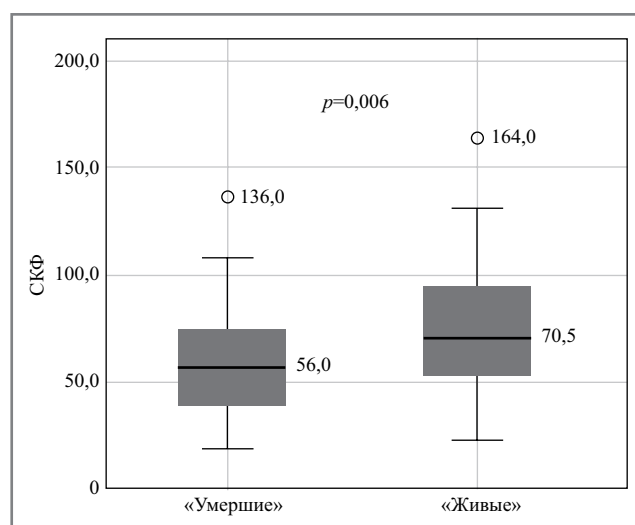


Рис. 2. Уровень СКФ в группах «умершие» и «живые».

Fig. 2. Glomerular filtration rate (GFR) in the "dead" and "live" groups.

среди больных обеих групп. Пациенты получали стандартную терапию ХСН. Подробные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Уровень МК в крови также не отличался среди пациентов исследуемых групп [«живые» – 529,25 (451–645,2), «умершие» – 526,9 (421,5–685,4); p=0,923]; рис. 1.

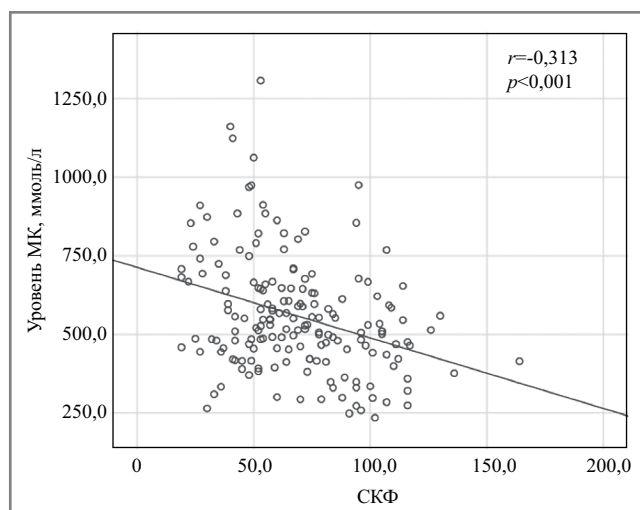


Рис. 3. Корреляция между уровнем МК и СКФ.

Примечание. Здесь и далее на рис. 5: r – коэффициент корреляции Спирмена, p – уровень значимости.

Fig. 3. Correlation between UA levels and GFR.

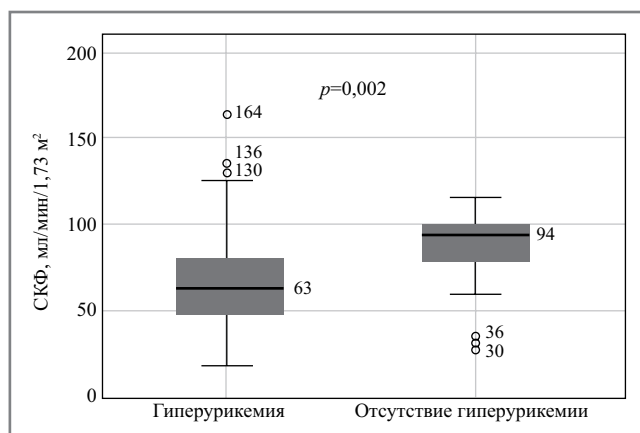


Рис. 4. Уровень СКФ у пациентов с гиперурикемией и без таковой.

Fig. 4. GFR in patients with and without hyperuricemia.

Единственным достоверным различием среди изучаемых параметров являлась скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которая достоверно выше в группе «живые» [70,5 (52,8–94) и 56 (40–79) соответственно; $p=0,006$]; **рис. 2.**

При проведении бинарной логистической регрессии для выявления зависимости вероятности наступления конечной точки от количественных показателей (уровня МК, ФВЛЖ, СКФ, возраста, койко-дней) получены статистически значимые результаты только для СКФ ($p=0,005$). Уменьшение СКФ на 1 мл/мин/1,73 м² увеличивало шансы наступления конечной точки в 1,02 раза (95% доверительный интервал – ДИ 1,01–1,03).

Тем не менее, хотя и не выявлено достоверных различий между уровнем МК в крови исследуемых обеих групп, при проведении корреляционного анализа обнаружена отрицательная связь средней силы между уровнем МК в крови и СКФ ($r=-0,313$, $p<0,001$); **рис. 3.** Сравнительный анализ показал, что более высокий уровень СКФ при поступлении наблюдался у пациентов в группе с нормальным

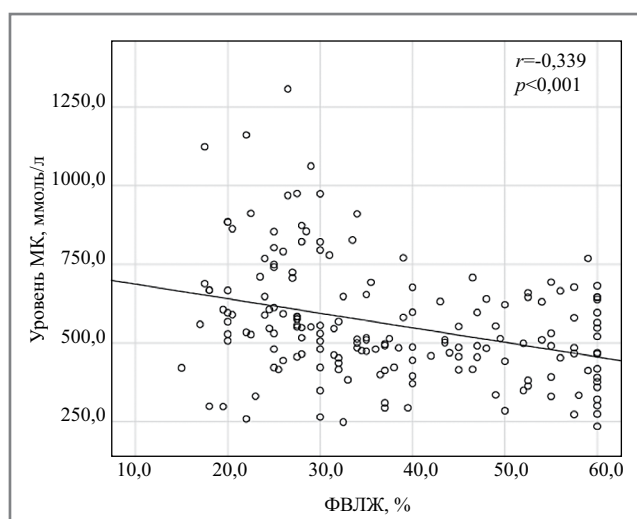


Рис. 5. Корреляция между уровнем МК и ФВЛЖ.

Fig. 5. Correlation between UA levels and left ventricular ejection fraction.

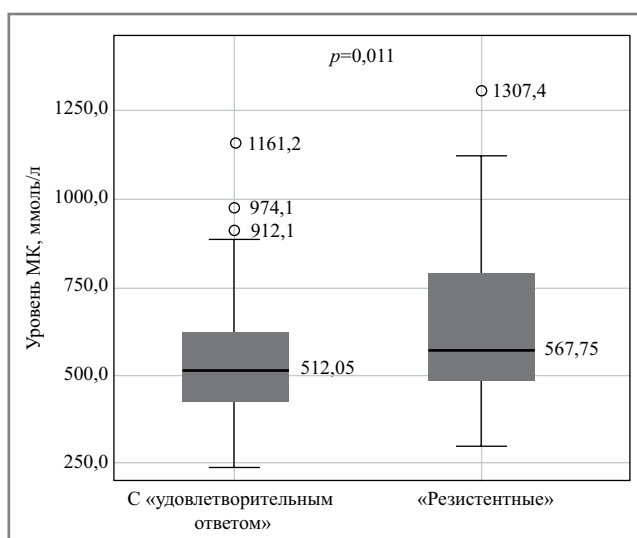


Рис. 6. Уровни МК в крови у больных с «удовлетворительным ответом» и «резистентных» к стандартным дозам внутривенных диуретиков.

Fig. 6. Blood UA levels in patients with "satisfactory response" and "resistant" to standard doses of intravenous diuretics.

уровнем МК по сравнению с пациентами из группы гиперурикемии [94 (74,5–101,5) и 63 (48,8–81,3) соответственно; $p=0,002$]; **рис. 4.**

Также отмечена отрицательная корреляционная связь средней силы между уровнем МК в крови и ФВЛЖ ($r=-0,339$, $p<0,001$); **рис. 5.**

Отдельно стоит отметить, что из 175 пациентов, включенных в исследование, за период госпитализации у 46 больных отмечена резистентность к стандартным дозам диуретиков, потребовавшая усиления терапии в виде увеличения их дозы: «живые» – 21 (17,8%) пациент, «умершие» – 25 (43,9%); $p<0,001$. Кроме того, шансы наступления конечной точки у пациентов с резистентностью к стандартным дозам диуретиков увеличивались в 3,73 раза по сравнению с пациентами без таковой (95% ДИ

1,84–7,56, $p < 0,001$). Между сопоставляемыми признаками отмечалась связь средней силы ($V = 0,284$). Для остальных номинальных показателей не получены статистически значимые результаты.

При проведении сравнительного анализа уровень МК при поступлении в стационар достоверно выше у больных, которым в дальнейшем производилось усиление терапии, в сравнении с пациентами с удовлетворительным ответом на стандартные дозы диуретиков [567,8 (479,6–791,9) и 512 (422,4–619,4) соответственно; $p = 0,011$]; **рис. 6**. Схожая тенденция отмечалась в уровне МК в зависимости от наличия или отсутствия СД [583 (460,9–700,1) и 522,7 (417,6–606,2) соответственно; $p = 0,046$].

Обсуждение

В нашем исследовании мы оценивали возможность влияния сывороточной концентрации МК на прогноз смерти у пациентов с ОДХСН, а также изучали связь гиперурикемии с фильтрационной функцией почек и с резистентностью к проводимой активной диуретической терапии у данной категории больных. Хотя в нашей работе не продемонстрировано влияния уровня МК на конечную точку (смерть от всех причин), данные литературы свидетельствуют об обратном. Так, в метаанализе 28 исследований, посвященных связи уровня МК и заболеваемости сердечной недостаточностью (СН)/прогноза пациентов с СН, показано, что риск возникновения последней повышается на 19% при увеличении уровня МК на 1 мг/дл, а также что повышенный уровень МК является предиктором смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и совокупности смертности и сердечно-сосудистых событий у пациентов с СН [15]. А. Palazzuoli и соавт. продемонстрировали, что повышенный уровень МК ассоциируется с увеличением риска как смерти, так и повторных госпитализаций в течение 6 мес [16]. В другом исследовании мультифакторный анализ показал взаимосвязь между уровнем МК в крови и смертностью по причине ишемической болезни сердца, а также общей смертностью [17].

В нашей работе показано, что уменьшение СКФ увеличивало шансы наступления конечной точки, а также что у пациентов, достигших конечной точки (смерть от всех причин), СКФ достоверно ниже, чем у пациентов в группе «живые», что соотносится с данными литературы. Так, в исследовании М. Wattad и соавт. продемонстрировано, что снижение фильтрационной функции почек у пациентов с ХСН связано с худшими клиническими исходами [18]. В других работах пациенты с симптомами ХСН в сочетании со снижением фильтрационной функции почек во время выписки из стационара имели повышенный риск смерти и повторной госпитализации [19–21]. Кроме того, наши данные свидетельствуют, что гиперурикемия сопровождается снижением фильтрационной функции почек. В данном же исследовании выявлена отрицательная корреляционная связь между гиперурикемией и снижением фильтрационной функции почек у пациентов с СН. В качестве одного из механизмов гиперурикемии при прогрессировании ХСН рассматривается увеличение реабсорбции МК в проксимальных канальцах нефрона, что является следствием как нарушения функции почек, так и выраженного диуреза [22].

С другой стороны, гиперурикемия может быть одной из непосредственных причин прогрессирования ХБП. Даже умеренная гиперурикемия способна приводить к персистирующей констрикции афферентных и эфферентных почечных артериол, тем самым приводя к внутриклубоч-

ковой гипертензии [23]. Однако помимо нарушения почечной гемодинамики гиперурикемия обладает прямым повреждающим действием на почечную ткань, способствуя тубулоинтерстициальному фиброзу, пролиферации гладкомышечных клеток внутриклубочных артериол и гломерулосклерозу, а также кристаллизации МК в просвете почечных канальцев [24–26]. Все это в конечном счете обуславливает нарушение функции почек и усиление резистентности к диуретической терапии. Прием диуретиков может быть как непосредственной причиной гиперурикемии, так и являться дополнительным фактором, увеличивающим уровень МК в крови [27].

Кроме того, по нашим данным, уровень МК при поступлении в стационар достоверно выше у больных, которым в дальнейшем потребовалось усиление терапии диуретиками, в сравнении с пациентами с удовлетворительным ответом на стандартные дозы этих препаратов. Подобные результаты получены в недавно опубликованной работе Н. Zhou и соавт., где повышенный уровень МК наблюдался у пациентов с ОДХСН, которым в стационаре назначались более высокие среднесуточные дозы петлевых диуретиков, по сравнению с группой без увеличения уровня МК [28]. Нами получены данные о влиянии резистентности к диуретической терапии на смерть от всех причин. Так, согласно результатам нескольких исследований, увеличение дозы диуретиков значимо ухудшало прогноз пациентов с ХСН [29–31]. В исследовании М. Valente и соавт. показано, что неудовлетворительный ответ на проводимую мочегонную терапию являлся независимым предиктором смерти в течение 180 дней (относительный риск 1,42; 95% ДИ 1,11–1,81, $p = 0,005$) [32].

Также отмечена отрицательная корреляционная связь средней силы между уровнем МК в крови и ФВЛЖ. Так, в исследовании 418 пациентов с ХБП повышенный уровень МК в крови связан со снижением ФВЛЖ $< 50\%$ (отношение шансов 1,316; $p = 0,002$) [33]. В другом исследовании у пациентов с острой СН гиперурикемия отмечалась как в группе с ФВЛЖ более, так и менее 50%, при этом в подгруппе пациентов с ФВЛЖ $> 50\%$ гиперурикемия оказалась единственным независимым предиктором госпитализации или смертности от СН [34].

При проведении сравнительного анализа уровень МК при поступлении в стационар достоверно выше у больных СД в сравнении с пациентами без него. Это соотносится с данными литературы, указывающими на то, что повышенный уровень МК является независимым фактором риска развития СД [35–37].

Наше исследование не лишено недостатков, к которым можно отнести выполнение исследования на относительно небольшом массиве данных, а также однократное определение уровня как МК, так и СКФ при поступлении в стационар. Кроме того, данное исследование является одноцентровым нерандомизированным наблюдательным, что, в свою очередь, может приводить к систематическим ошибкам отбора.

Однако полученные нами результаты свидетельствуют, что повышенный уровень МК соотносится со снижением как СКФ, так и ФВЛЖ, а также наблюдается у пациентов с недостаточным эффектом стандартных доз диуретических препаратов. Но по данным исследования не удастся сделать вывод о влиянии МК на прогноз пациентов с ХСН.

Заключение

По результатам множества проведенных исследований гиперурикемия является независимым предиктором небла-

гоприятного исхода у пациентов с СН. В нашем исследовании не продемонстрировано достоверных различий уровня МК в крови у пациентов, достигших конечной точки (смерть от всех причин), и тех, кто ее не достиг в течение 3-летнего периода наблюдения. Тем не менее на сегодняшний день нет никаких сомнений, что гиперурикемия играет немаловажную роль в патогенезе развития СН. Более де-

тальное изучение данного патологического состояния может открыть новые перспективы в лечении пациентов с СН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал

МК – мочевая кислота

ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ХБП – хроническая болезнь почек

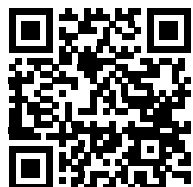
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chong VH, Singh J, Parry H, et al. Management of Noncardiac Comorbidities in Chronic Heart Failure. *Cardiovasc Ther*. 2015;33(5):300-15. DOI:10.1111/1755-5922.12141
- Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Рос. кардиол. журн.* 2016;(8):7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: What do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
- Van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):103-11. DOI:10.1002/ejhf.30
- Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, et al. JCARE-CARD Investigators. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *J Cardiol*. 2011;151(2):143-7. DOI:10.1016/j.jcard.2010.05.002
- Martinez A, Gonzalez A, Cerda C, et al. Prognostic value of hyperuricemia in chronic heart failure. *Rev Med Chil*. 2004;132(9):1031-6. DOI:10.4067/s0034-98872004000900002
- Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003;107:1991-7. DOI:10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0
- Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 720 [Rheumatology: national guidelines. Eds. EL Nasonov, VA Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; p. 720 (in Russian)].
- Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, et al. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2011;151:143-7. DOI:10.1016/j.jcard.2010.05.002
- Hare J, Johnson R. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure. Insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation*. 2003;107:1951-3. DOI:10.1161/01.CIR.0000066420.36123.35
- Zhang Z, Bian L, Choi Y. Serum uric acid: A marker of metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in Korean men. *Angiology*. 2012;63:420-8. DOI:10.1177/0003319711423806
- Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e114259. DOI:10.1371/journal.pone.0114259
- Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, et al. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis – data from a prospective observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R66. DOI:10.1186/ar3322
- Billiet L, Doaty S, Katz JD, et al. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol*. 2014;2014:852954. DOI:10.1155/2014/852954
- Choi BG, Kim DJ, Baek MJ, et al. Hyperuricaemia and development of type 2 diabetes mellitus in Asian population. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45:499-506. DOI:10.1111/1440-1681.12911
- Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):15-24. DOI:10.1093/eurjhf/hft132
- Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, et al. Prognostic Significance of Hyperuricemia in Patients With Acute Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2016;117(10):1616-21. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.02.039
- Grossman C, Grossman E, Goldbourt U. Uric acid variability at midlife as an independent predictor of coronary heart disease and all-cause mortality. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220532. DOI:10.1371/journal.pone.0220532
- Wattad M, Darawsha W, Solomonica A, et al. Interaction between worsening renal function and persistent congestion in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115(7):932-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.01.019
- Metra M, Davison B, Bettari L, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail*. 2012;5(1):54-62. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963413
- Резник Е.В. Состояние почечной гемодинамики и функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. М., 2007; с. 161 [Reznik EV. Sostoyanie pochechnoj gemodinamiki i funkcii почек u bol'nyh s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu. Moscow, 2007; p. 161 (in Russian)].
- Серов В.А., Шутков А.М., Сучков В.Н., и др. Прогностическое значение снижения функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология и диализ*. 2008;10:3-4 [Serov VA, Shutov AM, Suchkov VN, et al. Decrease of kidney function and prognosis in patients with chronic heart failure. *Nephrology and Dialysis*. 2008;10:3-4 (in Russian)].
- Ларина В.Н., Барт Б.Я., Ларин В.Г., Донсков А.С. Высокая концентрация сывороточной мочевой кислоты: клиническое и прогностическое значение при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2016;5:68-75 [Larina VN, Bart BY, Larin VG, Donskov AS. High Serum Concentrations of Uric Acid: Clinical and Prognostic Significance in Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2016;5(5):68-75 (in Russian)]. DOI:10.18565/cardio.2016.5.68-75
- Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int*. 2005;67(1):23747. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x
- Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(12):2888-97. DOI:10.1097/01.asn.0000034910.58454.f0
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal – independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38(5):1101-6. DOI:10.1161/hy1101.092839
- Ледяхова М.В., Насонова С.Н., Терешченко С.Н. Гиперурикемия как предиктор хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(4):355-8 [Ledakhova MV, Nasonova SN, Tereshchenko SN. Hyperuricemia as a predictor of chronic heart failure. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(4):355-8 (in Russian)].

27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
28. Zhou HB, Xu TY, Liu SR, et al. Association of serum uric acid change with mortality, renal function and diuretic dose administered in treatment of acute heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(4):351-9. DOI:10.1016/j.numecd.2019.01.001
29. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2002;144(1):31-8. DOI:10.1067/mhj.2002.123144
30. Testani JM, Brisco MA, Turner JM, et al. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014;7(2):261-70. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000895
31. Palazzuoli A, Testani JM, Ruocco G, et al. Different diuretic dose and response in acute decompensated heart failure: Clinical characteristics and prognostic significance. *Int J Cardiol*. 2016;224:213-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.09.005
32. Valente MA, Voors AA, Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J*. 2014;35(19):1284-93. DOI:10.1093/eurheartj/ehu065
33. Chiu TH, Wu PY, Huang JC, et al. Hyperuricemia Is Associated with Left Ventricular Dysfunction and Inappropriate Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(8):514. DOI:10.3390/diagnostics10080514
34. Palazzuoli A, Ruocco G, De Vivo O, et al. Prevalence of Hyperuricemia in Patients With Acute Heart Failure With Either Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2017;120(7):1146-50. DOI:10.1016/j.amjcard.2017.06.057
35. Krishnan E, Akhras KS, Sharma H, et al. Relative and attributable diabetes risk associated with hyperuricemia in US veterans with gout. *QJM*. 2013;106(8):721-9. DOI:10.1093/qjmed/hct093
36. Juraschek SP, McAdams-Demarco M, Miller ER, et al. Temporal relationship between uric acid concentration and risk of diabetes in a community-based study population. *Am JEpidemiol*. 2014;179(6):684-91. DOI:10.1093/aje/kwt320
37. Liu J, Tao L, Zhao Z, et al. Two-year changes in hyperuricemia and risk of diabetes: a five-year prospective cohort study. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1-7. DOI:10.1155/2018/6905720

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Жировая кардиомиопатия у больных с тяжелой степенью ожирения. Клиническое наблюдение

С.В. Миклишанская^{✉1}, О.В. Стукалова^{1,2}, Л.В. Соломасова¹, Н.А. Мазур¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время в мире наблюдается постоянный рост числа лиц с ожирением. Как показано во Фремингемском исследовании, ожирение является фактором риска многих сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние ожирения на сердце проявляется в виде его ремоделирования, воздействия на энергетический метаболизм, а также в виде инфильтрации липидами миокарда и увеличения накопления жировой ткани в околосердечной сумке. Ремоделирование сердца в первую очередь происходит за счет утолщения стенок левого желудочка (ЛЖ) и увеличения массы миокарда ЛЖ. Нарушение систолической функции сердца реже наблюдается у лиц с ожирением по сравнению с диастолической дисфункцией. Однако современные методы (тканевой доплер, визуализация деформации миокарда – strain imaging) выявляют субклиническое снижение систолической функции у лиц с ожирением. Окончательно неизвестно, ассоциируется ли ожирение с систолической дисфункцией независимо от других факторов риска. В качестве иллюстрации мы приводим пример, когда ожирение и сопутствующая патология (артериальная гипертензия, сахарный диабет, для которых характерно развитие нарушений диастолической функции) привели к развитию систолической дисфункции со снижением фракции выброса ЛЖ до 35% (жировая кардиомиопатия), что иллюстрирует потенциальную опасность развития выраженной систолической сердечной недостаточности вследствие как изолированного ожирения, так и комбинации его с сопутствующими заболеваниями.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, жировая кардиомиопатия, ремоделирование сердца, энергетический метаболизм, инфильтрация липидами

Для цитирования: Миклишанская С.В., Стукалова О.В., Соломасова Л.В., Мазур Н.А. Жировая кардиомиопатия у больных с тяжелой степенью ожирения. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1073–1077. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201038

CASE REPORT

Fat cardiomyopathy in patients with severe degree of obesity. Case report

Sofia V. Miklishanskaya^{✉1}, Olga V. Stukalova^{1,2}, Lilia V. Solomasova¹, Nikolai A. Mazur¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Currently, the world is constantly increasing the number of people with obesity. As was shown by the Framingham study, obesity is a risk factor for many cardiovascular diseases. The effect of obesity on the structure and function of the heart is manifested in the form of cardiac remodeling, the effect on energy metabolism in the heart and infiltration of both myocardium with lipids, and an increase in the accumulation of adipose tissue in the pericardium, imbalance of adipokines and activation of inflammatory markers. Cardiac remodeling occurs primarily due to thickening of the left ventricle (LV) walls and an increase in the LV myocardium mass. Systolic dysfunction of the heart is less common in obese individuals compared with diastolic dysfunction. However, more modern methods (tissue Doppler, visualization of the deformation of the chambers of the heart – strain imaging) reveal a subclinical decrease in systolic function in people with obesity. It is not fully known whether obesity is associated with systolic dysfunction, regardless of other risk factors. In any case, it has been proven that heart failure in people with obesity can develop independently of other risk factors. As an illustration, we give an example when the presence of obesity and concomitant pathology (arterial hypertension, diabetes) led to the development of systolic dysfunction with a decrease in the LV ejection fraction to 35% (fat cardiomyopathy), which shows the potential for the influence of both obesity itself and in combination with concomitant diseases to lead to severe systolic heart failure.

Keywords: heart failure, fat cardiomyopathy, cardiac remodeling, energy metabolism, lipid infiltration

For citation: Miklishanskaya SV, Stukalova OV, Solomasova LV, Mazur NA. Fat cardiomyopathy in patients with severe degree of obesity. Case report. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (9): 1073–1077. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201038

Ожирение является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире.

В настоящее время показано, что ожирение оказывает прямое влияние на структуру, функцию левого желудочка (ЛЖ), что в конечном итоге может приводить к развитию сердечной недостаточности [1, 2].

По данным Фремингемского исследования, лица с ожирением, как определено по индексу массы тела (ИМТ) 30 кг/м² и более, имели вдвое больший риск развития сердечной недостаточности в течение 14 лет наблюдения [3]. Данные эпидемиологических исследований показывают, что у пациентов с ожирением на 30% чаще развивается

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Миклишанская Софья Владимировна – канд. мед. наук, доцент каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: kvant83@list.ru; ORCID: 0000-0002-1009-099X

Стукалова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, ст. науч. сотр. отд. томографии ФГБУ «НМИИШ кардиологии». ORCID: 0000-0001-8377-2388

Соломасова Лилия Владимировна – ст. лаборант каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-8362-6946

Мазур Николай Алексеевич – д-р мед. наук, проф., почетный зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-0984-1562

✉ Sofia V. Miklishanskaya. E-mail: kvant83@list.ru; ORCID: 0000-0002-1009-099X

Olga V. Stukalova. ORCID: 0000-0001-8377-2388

Lilia V. Solomasova. ORCID: 0000-0001-8362-6946

Nikolai A. Mazur. ORCID: 0000-0003-0984-1562

сердечная недостаточность, при этом каждый рост ИМТ на 1 кг/м² увеличивает риск ее развития на 5% у мужчин и 7% у женщин [4].

Влияние ожирения на сердце проявляется в виде его ремоделирования, воздействия на энергетический метаболизм, а также в виде инфильтрации липидами миокарда, воспаления и увеличения накопления жировой ткани в околосердечной сумке [1, 5, 6].

Ремоделированию подвергаются все камеры сердца. В первую очередь ремоделирование сердца происходит за счет утолщения стенок ЛЖ и увеличения массы миокарда ЛЖ. Сопутствующие ожирению гиперинсулинемия, гиперлептинемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствуют гипертрофии ЛЖ и фиброзу миокарда. Гемодинамические изменения сопровождаются увеличением объема крови и сердечного выброса.

При длительно существующем ожирении, чаще у женщин, к перечисленным нарушениям может присоединиться дилатация полости ЛЖ. Считается, что данные изменения обусловлены увеличением объема циркулирующей крови и сердечного выброса, что связано с необходимостью обеспечивать достаточное кровоснабжение увеличенному объему жировой ткани.

У лиц с ожирением чаще выявляется нарушение диастолической функции. В силу того, что у лиц с ожирением факторы, нарушающие наполнение ЛЖ (например, давление в левом предсердии – ЛП), имеют тенденцию доминировать над нарушениями релаксации ЛЖ, которые оценивают на основании скорости потока через митральный клапан, измеренный с помощью доплеровской пульсовой волны, результаты исследований по оценке диастолической функции могли быть различны и зачастую противоположны. Некоторые исследования выявили снижение ранней диастолической (Е-пик) скорости наполнения ЛЖ, в то время как, по другим данным, она не изменялась. Наконец, также расходятся данные по скорости позднего диастолического наполнения (А-пик): в ряде исследований отмечено, что она увеличилась, по другим данным, она остается неизменной. Удлинение времени изоволюмического расслабления, возможно, следует считать наиболее согласованным показателем диастолического нарушения функции, наблюдаемого при ожирении. Поскольку возраст предсказуемо ассоциируется со снижением скорости и времени раннего диастолического наполнения (Е-пик) и увеличением скорости позднего диастолического наполнения, поправка на возраст является обязательной при оценке параметров потока через митральный клапан. За счет развития эхокардиографической техники за последние 10 лет мы имеем возможность рассчитывать индексы диастолической функции, которые относительно не обусловлены наполнением ЛЖ. Надежным методом записи скорости и амплитуды движений миокарда с высокой степенью разрешения является тканевой доплер. С помощью тканевого доплера могут быть определены скорость напряжения и скорость деформации различных участков сердца. С помощью этих методов выявлено снижение ранней диастолической скорости наполнения и скорости деформации ЛЖ у лиц с ожирением в сравнении с теми, у кого нормальный ИМТ. Считается, что снижение этих параметров главным образом свидетельствует о замедлении скорости расслабления ЛЖ и как следствие – нарушении его диастолической функции [1, 7].

Данные о влиянии ожирения на систолическую функцию ЛЖ еще более неоднозначны. Разные авторы сообщают о сниженной [8, 9], нормальной [10, 11] или повышенной [12, 13] фракции выброса у этих больных. Крайне сложно

отделить влияние ожирения от воздействия сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), сосудистые заболевания. Все перечисленные состояния могут быть причиной дисфункции ЛЖ. Исследования, в которых изучалось влияние ожирения на систолическую функцию ЛЖ, как правило, малочисленны. О нарушении систолической функции зачастую свидетельствует ухудшение продольной сократимости, что предшествует собственно снижению фракции выброса, которая дольше может сохранять нормальные значения [14, 15].

Тем не менее в недавно проведенном исследовании с участием 512 человек продемонстрировано нарушение систолической функции сердца у лиц с избыточной массой тела и ожирением: выявлено отчетливое снижение фракции выброса и глобального пикового продольного натяжения по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Фракция выброса у лиц с ожирением и СД снизилась на 8% и у лиц с ожирением без СД – на 4% при сравнении с лицами с нормальным ИМТ [16].

Результаты работ, показавших, что фракция выброса ЛЖ остается нормальной или даже повышенной у большинства больных с ожирением, следует интерпретировать с осторожностью, так как увеличение эндокардиального укорочения – частая находка при концентрическом ремоделировании ЛЖ из-за относительно улучшенного движения эндокарда в желудочке с утолщенными стенками. Таким образом, даже если фракция выброса – в пределах нормы, сократительная функция миокарда зачастую оказывается сниженной, если ее измерять более чувствительными методами, такими, как фракционное укорочение межжелудочковой перегородки, пиковая систолическая скорость, а также измеренная тканевым доплером систолическая скорость деформации миокарда. И действительно, лица с ожирением в большинстве случаев имеют субклинические нарушения сократимости, определяемые упомянутыми способами. Результаты инвазивных исследований также свидетельствуют, что сократительная функция миокарда снижена [1].

Результаты ранних работ, сообщавшие о расширении камер сердца и систолической дисфункции, привели к появлению понятия «жировая кардиопатия» [17–19]. А. Alpert и соавт. полагают, что длительность ожирения является ключевым фактором, определяющим вероятность развития систолической дисфункции и сердечной недостаточности [20]. Но, несмотря на привлекательность этой гипотезы, исследований для ее подтверждения не проведено. Более того, отсутствуют длительные исследования, в которых стало бы возможно определить естественное развитие нарушений сократительных свойств миокарда у лиц с ожирением [1, 21]. И.И. Дедов и соавт. описывают механизм развития сердечной недостаточности следующим образом: увеличение толщины миокарда снижает чрезмерное напряжение его волокон, что позволяет сохранить нормальную сократительную способность ЛЖ, хотя и создает предпосылки для развития диастолической дисфункции ЛЖ. В ее основе лежат относительное уменьшение количества капилляров на единицу объема мышечной ткани и ухудшение условий диффузии кислорода в гипертрофированных мышечных волокнах. Если утолщение стенки неадекватно мало по сравнению с нарастанием дилатации полости ЛЖ, то напряжение стенки ЛЖ длительное время остается повышенным. Это ведет к развитию систолической дисфункции и появлению признаков застойной сердечной недостаточности. Таким образом, один из механизмов, ведущих к развитию сердечно-сосудистых осложнений при ожирении, связан с истощением компенсаторных механиз-

мов миокарда, обусловленных увеличением объема циркулирующей крови [22].

В отдельных сообщениях высказаны предположения, что ожирение может стать причиной появления нарушений проводимости [23]. Более того, имеется взаимосвязь между ожирением с увеличением эпикардиальной жировой ткани и наличием асинхронного сокращения камер сердца, что является маркером прогрессирования сердечной недостаточности. При обследовании молодых лиц с избыточной массой тела и ожирением выявлена взаимосвязь между асинхронностью сокращений обоих желудочков и повышенной массой тела, а также линейная взаимосвязь между асинхронностью сокращений желудочков и количеством эпикардиальной жировой ткани, толщина которой в большинстве случаев не превышала 7 мм, т.е. соответствовала значениям, которые в настоящее время рассматриваются как нормальные [24].

Учитывая имеющиеся в настоящее время расхождения в представлениях о наличии жировой кардиопатии как отдельной формы патологии сердца, мы представляем наше клиническое наблюдение.

Больная, представительница европеоидной расы, 64 года, поступила в октябре 2018 г. в клинику ФГБУ «НМИЦ кардиологии» с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке: при подъеме на 2-й этаж вынуждена останавливаться 3–4 раза. В состоянии покоя одышка не беспокоила. Из анамнеза известно, что больная в течение 10 лет страдает артериальной гипертонией с максимальным подъемом артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст., регулярной гипотензивной терапии не получала. Отмечает, что однократно имел место эпизод повышения АД до 200/110 мм рт. ст. При обследовании на фоне медикаментозной терапии АД определялось на уровне 120–130/70–80 мм рт. ст. Также в течение 10 лет больная страдает СД 2-го типа, в связи с чем принимает метформин 2000 мг/сут, глибенкламид 7 мг/сут. Уровень глюкозы при самоконтроле составил 7,8–8,2 ммоль/л. Однако эпизодически имело место повышение до 11–12 ммоль/л, что указывает на недостаточный контроль уровня глюкозы в крови. Одышка при физических нагрузках беспокоит с 2014 г., что заставило больную обратиться к кардиологу по месту жительства. На электрокардиограмме впервые зарегистрирована блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Пациентка экстренно госпитализирована в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». При рентгенографии органов грудной клетки обнаружен венозный застой. По данным ЭхоКГ фракция выброса – 50% (метод Simpsons) с преобладанием гипоакinesis и асинергичным движением перегородочных сегментов на базальном и среднем уровнях, митральная регургитация 2-й степени, увеличение ЛП (переднезадний размер – ПЗР 4,7 см, объем – 83 мл). Учитывая жалобы больной и данные инструментальных методов обследования, проведена коронароангиография, которая не выявила гемодинамически значимых стенозов. После выписки на фоне медикаментозной терапии Кардиомагнилом 75 мг/сут, Конкором 10 мг/сут, комбинацией фозиноприла с гидрохлоротиазидом (20+25 мг соответственно) отметила некоторое улучшение, однако одышка сохранялась. Впоследствии при повторных эхокардиографических исследованиях отмечались колебание фракции выброса ЛЖ на уровне от 38 до 47%, появление выпота в полости перикарда. В октябре 2018 г. в связи с сохранением жалоб на одышку больная госпитализирована в клинику ФГБУ «НМИЦ кардиологии». На момент поступления находилась на терапии эналаприлом 40 мг/сут, бисопрололом 10 мг/сут, спиронолактоном 50 мг/сут, аторвастатином 20 мг/сут, то-

расемидом 5 мг через день и сахароснижающими препаратами, которые перечислены выше.

При поступлении состояние пациентки расценено как средней степени тяжести. При осмотре кожные покровы обычной окраски. Масса тела увеличена, ИМТ 44 кг/м², что соответствует 3-й степени ожирения. Рост – 155 см, масса тела – 105 кг. Окружность талии – 130 см при максимальной норме у женщин до 88 см, по данным рекомендаций, принятых в США. Соотношение окружности талии к окружности бедер составило 1,08 при норме <0,85 [25]. Периферических отеков голеней и стоп нет. Дыхание жесткое, проводится во все отделы обоих легких. Хрипов нет. Перкуторный звук над легочными полями ясный, легочный. Тоны сердца ясные, ритмичные. Шумы над магистральными артериями не выслушиваются. Частота сердечных сокращений 72 уд/мин, АД на правой и левой руке 150/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, печень не пальпируется ввиду конституциональных особенностей.

По данным лабораторных исследований обращает на себя внимание неадекватный контроль глюкозы: глюкоза крови 10,22 ммоль/л (при принятой в лаборатории норме 5,80 ммоль/л). Показатели липидного профиля на терапии аторвастатином 20 мг: общий холестерин – 4,5 ммоль/л, триглицериды – 3,48 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности – 1,91 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности – 1,01 ммоль/л. Уровень содержания трансаминаз в крови в пределах нормы, аспартатаминотрансфераза – 17,0 Ед/л; аланинаминотрансфераза – 20,0 Ед/л (при норме, принятой в лаборатории, 29 Ед/л). Нормальные показатели в крови уровня гормонов щитовидной железы исключили гипотиреоз как причину увеличения массы тела. На электрокардиограмме зарегистрирован синусовый ритм с частотой сердечных сокращений – 70 уд/мин, полная БЛНПГ. Эхокардиографическое исследование проведено на ультразвуковой системе экспертного класса VividE 9 с использованием фазированного датчика M5Sc-D и матричного датчика 4V-D (трехмерный режим); выполнена тканевая доплерография сердца для комплексной оценки диастолической функции желудочков (включая показатели E/A, E/E', Eml, Ems, Et). Фракция выброса и объемы ЛЖ рассчитывали биплановым методом дисков (модифицированный метод Симпсона в В-режиме). Размеры и объемы полостей сердца индексировали на площадь поверхности тела и соотносили с нормативными значениями. По данным ЭхоКГ, на фоне полной БЛНПГ определялось расширение ЛП и ЛЖ: ПЗР ЛП – 4,6 см (норма 2,7–3,8 см), апикально 5,4×4,7 см (норма 5,3×4,0 см); объем ЛП – 80 мл (норма до 52 мл); индекс объема ЛП 37,6 мл/м² (норма до 34 мл/м²); конечно-диастолический размер ЛЖ в базальных отделах – 6,3 см (норма 3,8–5,2 см), в средних отделах – 7,9 см; конечно-систолический размер ЛЖ – 6,7 см (норма 2,2–3,5 см). Правое предсердие визуально не расширено, правый желудочек не расширен: ПЗР 2,7 см (норма до 2,9 см). Сократительная функция миокарда ЛЖ снижена: фракция выброса – 35%. Стенки ЛЖ умеренно утолщены: толщина межжелудочковой перегородки – 1,1 см; толщина задней стенки ЛЖ – 1,1 см (норма 0,6–0,9 см). Масса миокарда ЛЖ увеличена – 477,7 г (норма до 162 г); индекс массы миокарда ЛЖ увеличен – 224,3 г/м² (норма до 95 г/м²). Умеренное повышение систолического давления в легочной артерии до 35 мм рт. ст. (норма до 30 мм рт. ст.). Скорость и время трансмитрального потока свидетельствуют о замедленной релаксации. Асинхронно движется переднеперегородочная область, очевидно, из-за наличия БЛНПГ. На фоне БЛНПГ не удается выявить четкую зону нарушения сократимости миокарда ЛЖ. Общая сократимость миокарда

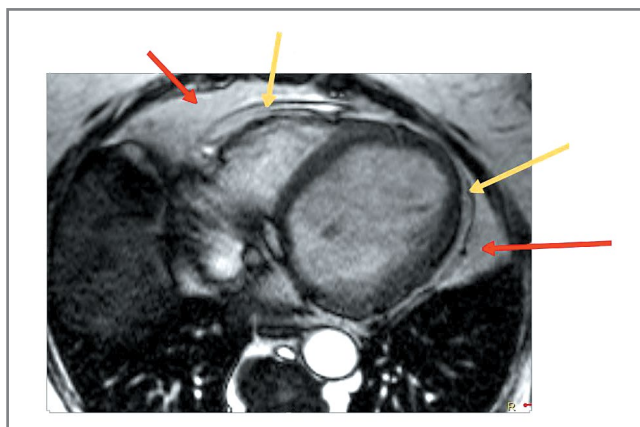


Рис. 1. МРТ сердца: T1-взвешенные изображения, поперечная плоскость на уровне желудочков сердца. Красная стрелка указывает на паракардиальный жир (внутригрудной), желтая – эпикардиальный жир.

Fig. 1. Cardiac magnetic resonance imaging (MRI): T1-weighted images, transverse plane at the level of heart ventricles. The red arrow indicates paracardial fat (intrathoracic), the yellow arrow indicates epicardial fat.

ЛЖ снижена. Нарушена диастолическая функция миокарда ЛЖ. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением, на фоне внутривенного введения гадолиния выявлено расширение камер ЛЖ (конечно-диастолический размер ЛЖ составил 6,1–6,3 см), асинхронное сокращение миокарда межжелудочковой перегородки, по-видимому, за счет БЛНПП. Нарушений сегментарной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено. Очагового поражения миокарда желудочков ишемического или воспалительного генеза не выявлено. ПЗР ЛП составил – 4,1 см, толщина межжелудочковой перегородки – 1,1 см, толщина задней стенки ЛЖ – 0,9 см. Также выявлены липоматоз межпредсердной перегородки (МПП), скопление избыточного количества жировой ткани в полости перикарда вдоль свободной стенки правого желудочка, верхушки сердца и правой атрио-вентрикулярной борозды толщиной до 12 мм. Объем перикардиального жира составил 187 см³, в том числе в области МПП – 30,1 см³ (рис. 1, 2).

Исключение миокардита проведено на основании данных МРТ согласно Lake Louise Criteria [26, 27].

При повторной коронароангиографии, выполненной в ходе госпитализации, выявлены лишь начальные признаки атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Больной подобрана терапия эналаприлом 40 мг/сут, бисопрололом 10 мг/сут, спиронолактоном 50 мг/сут и торасемидом 5 мг/сут, аторвастатином 40 мг/сут. Учитывая наличие

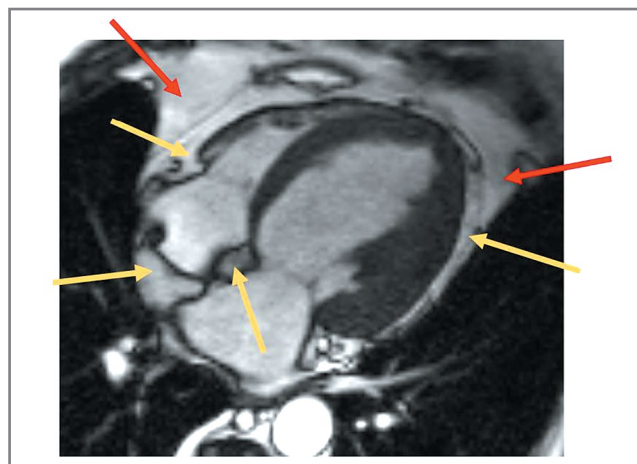


Рис. 2. МРТ сердца: кино-МРТ, 4-камерная длинная ось ЛЖ. Красная стрелка указывает на паракардиальный жир (внутригрудной), желтая – эпикардиальный жир, в том числе в проекции правой атриоventрикулярной борозды, МПП, задней стенки правого предсердия.

Fig. 2. Cardiac MRI: Cine-MRI, 4-chamber long axis of the left ventricle. The red arrow indicates paracardial fat (intrathoracic), the yellow arrow indicates epicardial fat, including in the projection of the right atrioventricular sulcus, intraatrial septum, and the right atrium posterior wall.

симптомов сердечной недостаточности, низкую фракцию выброса ЛЖ (35%) и БЛНПП, предложена имплантация электрокардиостимулятора с функцией ресинхронизатора, от которой больная отказалась. На фоне проводимой медикаментозной терапии больная отмечает улучшение самочувствия в виде повышения толерантности к физическим нагрузкам, в настоящее время способна подняться на 2-й этаж без остановки.

Закключение

Имеющиеся сегодня данные позволяют полагать, что у лиц с ожирением нарушение систолической функции сердца реже наблюдается по сравнению с диастолической дисфункцией. Более частым и распространенным последствием ожирения является диастолическая дисфункция ЛЖ. Последние исследования, как с использованием более точных методов диагностики, так и на основании классического определения фракции выброса ЛЖ, демонстрируют, что ожирение может приводить к нарушению систолической функции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АД – артериальное давление
БЛНПП – блокада левой ножки пучка Гиса
ИМТ – индекс массы тела
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие

МПП – межпредсердная перегородка
МРТ – магнитно-резонансная томография
ПЗР – переднезадний размер
СД – сахарный диабет
ЭхоКГ – эхокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev*. 2008;88:389-419. DOI:10.1152/physrev.00017.2007
- Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, et al. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1:93-102. DOI:10.1016/j.jchf.2013.01.006
- Kenchiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *New Engl J Med*. 2002;347:305-13. DOI:10.1056/NEJMoa020245
- Ashrafian H, Athanasiou T, le Roux CW. Heart remodelling and obesity: the complexities and variation of cardiac geometry. *Heart*. 2011;97(3):171-2. DOI:10.1136/hrt.2010.207092

5. Sletten AC, Peterson LR, Schaffer JE. Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity. *J Intern Med.* 2018;284:478-91. DOI:10.1111/joim.12728
6. Миклишанская С.В., Соломасова Л.В., Мазур Н.А. Ожирение и механизм его отрицательного влияния на структуру и функцию сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2020;16:108-17 [Miklishanskaya SV, Solomasova LV, Mazur NA. Obesity and the mechanism of its negative impact on the structure and function of the heart. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2020;16:108-17 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-09
7. Rider OJ, Lewis AJ, Neubauer S. Structural and metabolic effects of obesity on the myocardium and the aorta. *Obes Facts.* 2014;7(5):329-38. DOI:10.1159/000368429
8. De la Maza MP, Estevez A, Bunout D, et al. Ventricular mass in hypertensive and normotensive obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994;18:193-7.
9. Alpert MA, Lambert CR, Terry BE, et al. Interrelationship of left ventricular mass, systolic function and diastolic filling in normotensive morbidly obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19:550-7.
10. Otto ME, Belohlavek M, Khandheria B, et al. Comparison of right and left ventricular function in obese and nonobese men. *Am J Cardiol.* 2004;93:1569-72. DOI:10.1016/j.amjcard.2004.02.073
11. Morricone L, Malavazos AE, Coman C, et al. Echocardiographic abnormalities in normotensive obese patients: relationship with visceral fat. *Obes Res.* 2002;10:489-98. DOI:10.1038/oby.2002.67
12. Iacobellis G, Ribaudo MC, Leto G, et al. Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res.* 2002;10:767-73. DOI:10.1038/oby.2002.104
13. Pascual M, Pascual DA, Soria F, et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart.* 2003;89:1152-6. DOI:10.1136/heart.89.10.1152
14. Crendal E, Walther G, Vinet A, et al. Myocardial deformation and twist mechanics in adults with metabolic syndrome: impact of cumulative metabolic burden. *Obesity.* 2013;21(12):E679-86. DOI:10.1002/oby.20537
15. Lee HJ, Kim HL, Lim WH, et al. Subclinical alterations in left ventricular structure and function according to obesity and metabolic health status. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222118. DOI:10.1371/journal.pone.0222118
16. Blomstrand P, Sjöblom P, Nilsson M, et al. Overweight and obesity impair left ventricular systolic function as measured by left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:113-25. DOI:10.1186/s12933-018-0756-2
17. Wong C, Marwick T. Obesity cardiomyopathy: diagnosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4:480-90. DOI:10.1038/npcardio0964
18. Alexander JK. The cardiomyopathy of obesity. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985;27:325-34. DOI:10.1016/s0033-0620(85)80002-5
19. Glenn DJ, Wang F, Nishimoto M, et al. A Murine Model of Isolated Cardiac Steatosis Leads to Cardiomyopathy. *Hypertension.* 2011;57:216-22. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160655;13
20. Alpert A, Lambert CR, Panayiotou H, et al. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss. *Am J Cardiol.* 1995;76:1194-7. DOI:10.1016/S0002-9149(99)80338-5
21. Khan MF, Movahed MR. Obesity cardiomyopathy and systolic function: Obesity is not independently associated with dilated cardiomyopathy. *Heart Fail Rev.* 2013;18:207-17. DOI:10.1007/s10741-012-9320-4
22. Дедов И.И., Александров А.А., Кухаренко С.С. Сердце и ожирение. *Ожирение и метаболизм.* 2006;1:14-20 [Dedov II, Aleksandrov AA, Kyharenko SS. Heart and obesity. *Obesity and metabolism.* 2006;1:14-20 (in Russian)]. DOI:10.14341/2071-8713-4938
23. Ebong IA, Goff DC, Rodriguez CJ, et al. Mechanisms of Heart Failure in Obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8:e540-8. DOI:10.1016/j.orcp.2013.12.005
24. Ávila-Vanzini N, Leyva C, Castellanos L, et al. Excessive Weight and Obesity Are Associated to Intra-Ventricular Asynchrony: Pilot Study. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2015;23(2):86-90. DOI:10.4250/jcu.2015.23.2.86
25. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735-52. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
26. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.007
27. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636-48. DOI:10.1093/eurheartj/ehd210

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.10.2019



OMNIDOCTOR.RU

Синдром Такоцубо после паллиативной транскатетерной коррекции приобретенного аортального стеноза у пациентки с врожденным дефектом межжелудочковой перегородки. Клиническое наблюдение

А.Е. Комлев✉, М.Д. Муксинова, М.А. Саидова, Э.В. Курилина, Т.Э. Имаев

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Авторы приводят клиническое наблюдение вторичного синдрома Такоцубо после транскатетерной имплантации аортального клапана, предпринятой в качестве паллиативного вмешательства у пациентки с сочетанием врожденного дефекта межжелудочковой перегородки и приобретенного клапанного аортального стеноза. По мнению авторов, триггером синдрома Такоцубо в данном случае послужило критическое изменение внутрисердечной гемодинамики при ятрогенном воздействии на степень межжелудочкового шунтирования крови.

Ключевые слова: синдром Такоцубо, дефект межжелудочковой перегородки, транскатетерная имплантация аортального клапана

Для цитирования: Комлев А.Е., Муксинова М.Д., Саидова М.А., Курилина Э.В., Имаев Т.Э. Синдром Такоцубо после паллиативной транскатетерной коррекции приобретенного аортального стеноза у пациентки с врожденным дефектом межжелудочковой перегородки. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1078–1085. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201031

CASE REPORT

Takotsubo syndrome after palliative transcatheter treatment of acquired aortic stenosis in patient with congenital ventricular septal defect. Case report

Alexey E. Komlev✉, Marina D. Muksinova, Marina A. Saidova, Ella V. Kurilina, Timur E. Imaev

Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

The authors report the clinical case of secondary Takotsubo syndrome developed after transcatheter aortic valve replacement that was performed in compassionate manner in female patient with combination of congenital ventricular septal defect and acquired severe aortic stenosis. In the team's view, Takotsubo syndrome was triggered with profound changes of intracardial hemodynamics subsequent to iatrogenic impairment of preexisting interventricular shunt.

Keywords: Takotsubo syndrome, ventricular septal defect, transcatheter aortic valve replacement

For citation: Komlev AE, Muksinova MD, Saidova MA, Kurilina EV, Imaev TE. Takotsubo syndrome after palliative transcatheter treatment of acquired aortic stenosis in patient with congenital ventricular septal defect. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (9): 1078–1085. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201031

Введение

С момента первого упоминания синдрома Такоцубо (СТ) прошло более 25 лет, однако до сих пор ведутся дискуссии о его нозологической характеристике и патогенезе, отсутствуют общепринятые рекомендации по лечению. По разным данным, распространенность составляет примерно 1–3% среди всех пациентов [1, 2] и 5–6% среди женщин с подозрением на инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST [3].

СТ традиционно ассоциировался с перенесенным психосоциальным стрессом («синдром разбитого сердца»). Однако в последнее время большое внимание уделяется соматическим детерминантам стресса, наблюдаемым не реже чем психологические причины стрессового состояния

(36,0% против 27,7%) [4]. Также важное значение имеют ятрогенные причины развития синдрома, например введение симпатомиметиков, в том числе в ходе реанимационных мероприятий, которые также могут привести к развитию СТ [5, 6]. Учитывая предполагаемую роль катехоламинов в патофизиологии стрессиндуцированной кардиомиопатии, вынужденное использование положительных инотропных агентов отягощает клиническое течение СТ [7].

Представляем собственное наблюдение пациентки с тяжелым комбинированным пороком – врожденным подклапаным дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и тяжелым дегенеративным аортальным стенозом (АС). Транскатетерная имплантация аортального клапана (АК) в

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Комлев Алексей Евгеньевич** – кардиолог отд. сердечно-сосудистой хирургии. Тел.: +7(916)223-53-24; e-mail: pentatonika@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6908-7472

Муксинова Марина Дамировна – кардиолог отд. сердечной недостаточности и заболеваний миокарда. ORCID: 0000-0001-6516-5322

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования. ORCID: 0000-0002-3233-1862

Курилина Элла Владимировна – врач-патологоанатом, зав. патологоанатомическим отделением. ORCID: 0000-0002-3208-534X

Имаев Тимур Эмвярович – д-р мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, гл. науч. сотр. отд. сердечно-сосудистой хирургии. ORCID: 0000-0002-5736-5698

✉ **Alexey E. Komlev.** E-mail: pentatonika@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6908-7472

Marina D. Muksinova. ORCID: 0000-0001-6516-5322

Marina A. Saidova. ORCID: 0000-0002-3233-1862

Ella V. Kurilina. ORCID: 0000-0002-3208-534X

Timur E. Imaev. ORCID: 0000-0002-5736-5698

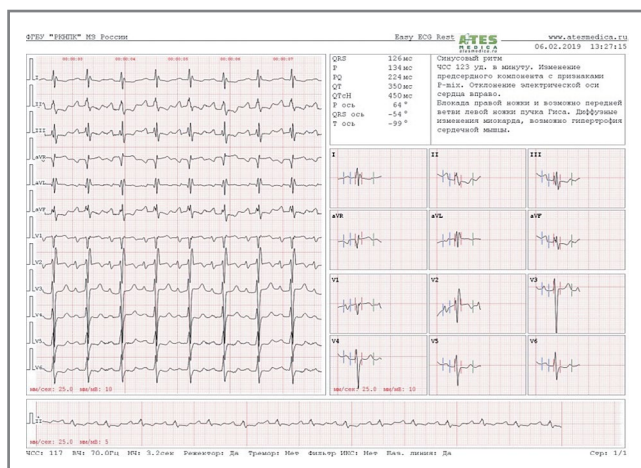


Рис. 1. ЭКГ при поступлении.

Fig. 1. Electrocardiogram on admission.

послеоперационном периоде осложнилась тяжелой правожелудочковой недостаточностью с проведением реанимационных мероприятий и последующим развитием вторичного СТ.

Клинический случай

Пациентка О., 69 лет, поступила 06.02.2019 в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» с декомпенсацией сердечной недостаточности (СН) по обоим кругам. Из анамнеза известно, что с рождения выявлен ДМЖП. В 1990 г. после экстракции зуба перенесла инфекционный эндокардит трикуспидального клапана, проводилась антибиотикотерапия с положительным эффектом. С 2010 г. начала отмечать нарастание одышки при физической нагрузке, неоднократно госпитализировалась по поводу декомпенсации СН. В сентябре 2018 г. госпитализирована в связи с декомпенсацией СН, проводилась активная диуретическая терапия с положительным эффектом. Больная консультирована сердечно-сосудистыми хирургами: учитывая высокую легочную гипертензию (ЛГ), оперативное лечение в условиях искусственного кровообращения признано противопоказанным из-за крайне высокого периперационного риска. До госпитализации в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» принимала следующие препараты: торасемид – 10 мг/сут, спиронолактон – 50 мг/сут, бисопролол – 0,625 мг/сут, периндоприл – 5 мг/сут, розувастатин – 20 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту – 75 мг/сут.

При осмотре: бледность кожных покровов, цианоз губ, отеки нижних конечностей до колен. Отмечался усиленный сердечный толчок в пятом – шестом межреберье слева. При пальпации определялись диастолическое дрожание в четвертом межреберье слева у грудины и систолическое дрожание в области второго межреберья справа. При аускультации легких дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах легких, отмечаются влажные среднепузырчатые хрипы над всей поверхностью легких. Сатурация кислорода в крови при поступлении 76%, в связи с чем начата кислородотерапия, поток кислорода установлен на 5 л/мин, на фоне чего сатурация увеличилась до 96%. При аускультации сердца – грубый шум над всеми точками аускультации, который лучше выслушивается во II и V точке аускультации и проводится на сонные артерии. Над легочной артерией (ЛА) выслушивался убывающий дующий диастолический шум Грэхема–Стилла. Над мечевидным отростком выслушивался систолический шум, усиливающийся на

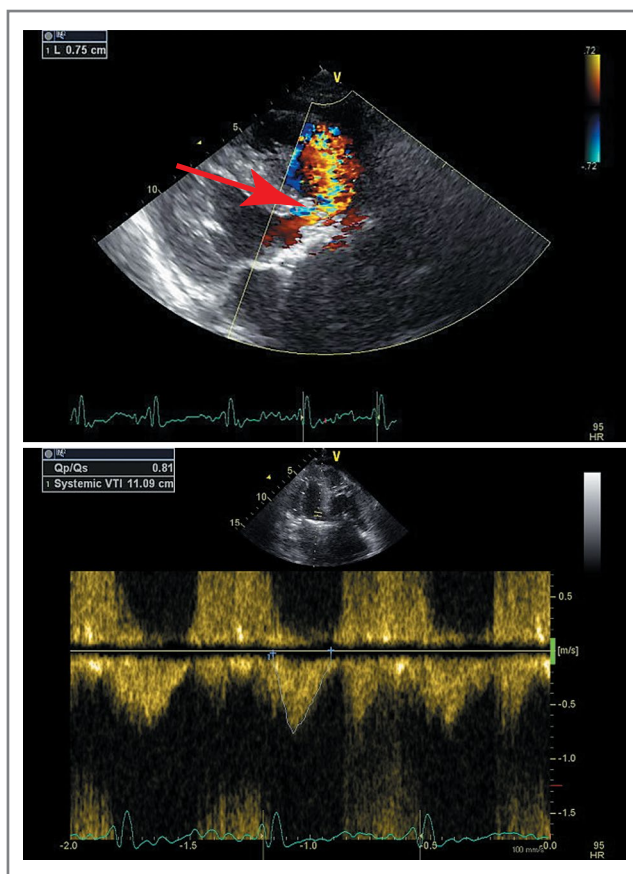


Рис. 2. ЭхоКГ при поступлении. Высокий дефект внутривентрикулярной перегородки (указан стрелкой) с определением соотношения легочного и системного кровотока.

Fig. 2. Echocardiography (EchoCG) on admission. High intraventricular septum defect (indicated by the arrow) with determining the ratio of pulmonary and systemic blood flow.

вдохе. Пульс на лучевых артериях слабого наполнения, артерии стоп пальпировать не удалось из-за отека. Артериальное давление (АД) 100/70 мм рт.ст. Печень увеличена на 7 см, определяется гепатодуоденальный рефлюкс.

Электрокардиограмма (ЭКГ): синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 123 уд/мин, отклонение электрической оси сердца вправо, изменение предсердного компонента с признаками P-mix, атриовентрикулярная блокада 1-й степени, блокада правой ножки и передней ветви левой ножки пучка Гиса (рис. 1).

Мультиспиральная компьютерная томография аорты: кальциноз трехстворчатого АК 4-й степени, размер фиброзного кольца АК – 2,7×3,4×3,1×3,0 см. Определяется массивный кальцинат в проекции аортально-митрального контакта толщиной 0,6 см, протяженностью 2 см. Устье левой коронарной артерии расположено на 1,4 см, правой коронарной артерии – на 2 см выше фиброзного кольца АК. Диаметр аорты: на уровне синусов Вальсальвы – 3,7×3,8×3,9 см, восходящий отдел – 3,6 см, диаметр дуги – 2,4–2,5 см. В области мембранозной части межжелудочковой перегородки (МЖП) визуализируется дефект (рис. 2).

По данным рентгенографии при поступлении 06.02.2019: венозный застой в легких 2-й степени, высокая артериальная ЛГ – коэффициент Мура 38%, увеличена выпуклость (высота) легочного сегмента – 7 мм; увеличен коэффициент

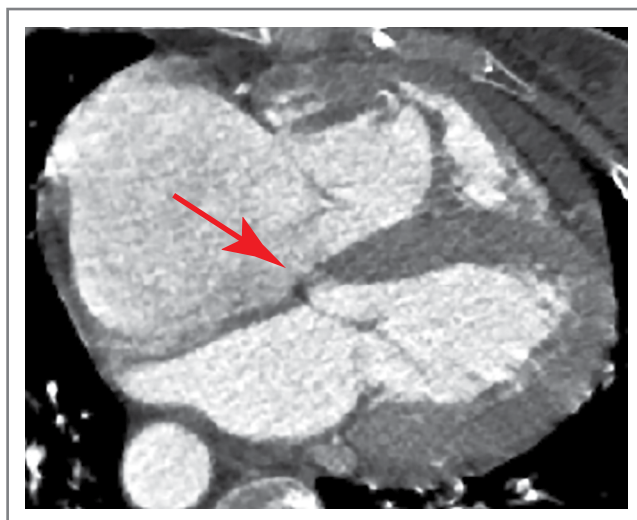


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография сердца с внутривенным контрастированием. Стрелкой указан дефект мембранозной части МЖП.

Fig. 3. Multispiral computed tomography of the heart with intravenous contrast. The arrow indicates the defect in the membranous part of interventricular septum.

Люпи – 42%. Корни легких малоструктурны. Диффузный пневмосклероз. Увеличение ЛА до 24 мм, левой ЛА – до 34 мм. В плевральных синусах: следовое количество двустороннего плеврального выпота. Сердце значительно расширено в поперечнике, ротировано, выбухает ствол ЛА. Наблюдается значительное увеличение правых отделов сердца, увеличение левого предсердия; левый желудочек (ЛЖ) оттеснен увеличенными правыми отделами кзади. Кардиоторакальный индекс (КТИ) – 69%. Определяется выраженный кальциноз АК. Расширены верхняя полая и непарная вены. Задний вариант правосторонней дуги аорты.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ): АС тяжелой степени – максимальная скорость 4 м/с, средний систолический градиент на АК 40 мм рт. ст., площадь раскрытия (планиметрически) 0,6 см². Кальциноз АК 3-й степени. Аортальная недостаточность 2-й степени. Перимембранный ДМЖП (диаметр около 7,5 мм) с двунаправленным сбросом крови, максимальный градиент давления между правым желудочком и ЛЖ – 50 мм рт. ст., соотношение легочного и системного кровотока QP/QS=0,8 (рис. 3). Высокая ЛГ (систолическое давление в ЛА – 103 мм рт. ст.), давление заклинивания ЛА – 19 мм рт. ст. Расширение обоих предсердий и правого желудочка (переднезадний размер 4,2 см), TAPSE – 0,9 см. Выраженная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина МЖП – 1,5 см). Сократимость ЛЖ относительно удовлетворительная, фракция выброса – 57% (по Симпсону), конечно-диастолический размер ЛЖ – 4,4 см, ударный объем ЛЖ снижен (27 мл). В полости перикарда – до 120 мл жидкости. Признаки высокого центрального венозного давления.

Коронароангиография: правый тип коронарного кровоснабжения. Стеноз до 70% в средней трети правой коронарной артерии. Левая коронарная артерия без значимых стенозов (рис. 4).

Магнитно-резонансная томография сердца (12.02.2019): выраженное расширение правых отделов сердца, гипертрофия миокарда обоих желудочков, парадоксальное движение МЖП. В фазово-контрастном режиме соотношение

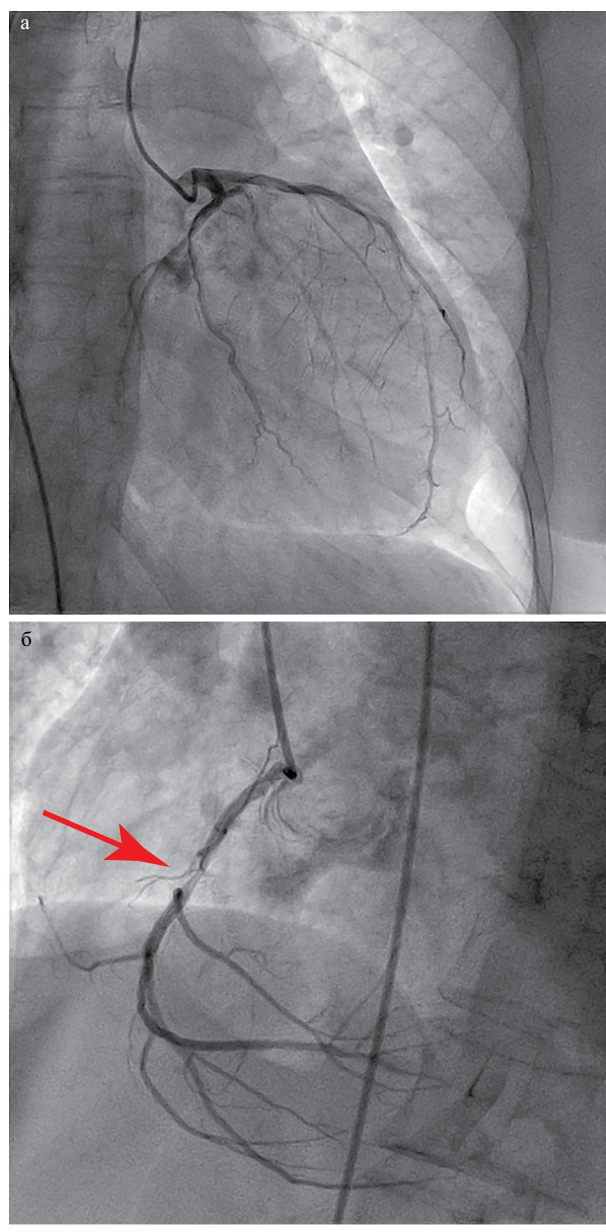


Рис. 4. Коронарограмма: а – левая коронарная артерия; б – правая коронарная артерия (стрелкой обозначен стеноз правой коронарной артерии).

Fig. 4. Coronary angiogram: a – left coronary artery; b – right coronary artery (arrow indicates stenosis of the right coronary artery).

легочного и системного кровотока 2:1. Ствол ЛА и ее ветви значительно расширены: ствол ЛА – до 42 мм, правая ЛА – до 38 мм, левая ЛА – до 30 мм. Гидроперикард с максимальной толщиной до 25 мм.

По данным лабораторных анализов: предсердный натрийуретический пептид – 3054 пг/мл, D-димер – 1,42 мкг/мл, повышение печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза – 54 ед/л, аспартатаминотрансфераза – 64 ед/л) и общего билирубина до 32,9 мкмоль/л, умеренная гипергликемия – 7,3 ммоль/л, креатинин – 116 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI – 41,49 мл/мин/1,73 м²). В общем анализе крови отмечался вторичный эритроцитоз до 5,59 млн/мкл и по-

вышение гематокрита до 50%. В анализе мочи – умеренная протеинурия (0,67 г/л).

Со дня поступления начата активная диуретическая терапия (фуросемид – 80 мг/сут внутривенно, спиронолактон – 50 мг), с помощью которой удалось достичь сбалансированного диуреза. С учетом тяжелого комбинированного порока сердца и артериальной гипотонии β_1 -адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента не назначали. Для профилактики тромбоза назначен эноксапарин в профилактической дозе 40 мг.

11.02.2019 развился внезапный эпизод выраженной артериальной гипотонии, десатурации, послуживший причиной перевода в блок интенсивной терапии. Данный эпизод расценен как легочный гипертензионный криз с острой правожелудочковой недостаточностью у больной с высокой ЛГ. Продолжены активная диуретическая терапия и кислородотерапия под контролем гемодинамики. Принимая во внимание наличие противопоказаний к пробе с вазодилаторами (тяжелый АС) и межжелудочковый шунт, проведение катетеризации ЛА с целью оценки легочного сосудистого сопротивления решено не выполнять.

Тактика лечения пациентки обсуждена на врачебном консилиуме. В операции на открытом сердце (пластика ДМЖП и протезирование АК) по причине крайне высокого риска (высокая ЛГ, правожелудочковая дисфункция) пациентке отказано. В качестве паллиативного вмешательства по витальным показаниям принято решение о проведении транскатетерной коррекции АС с целью уменьшения давления в левых отделах сердца с обязательным сохранением межжелудочкового сообщения.

14.02.2019 выполнена транскатетерная имплантация АК биопротезом CoreValve Evolute® 34 мм. Под эндотрахеальным наркозом выполнен доступ к правой бедренной артерии, а затем левой бедренной артерии, установлены интродьюсеры 6F. Через интродьюсер в левой бедренной артерии в корень аорты заведен диагностический катетер pigtail и выполнена диагностическая аортография. Через интродьюсер правой общей бедренной артерии в ЛЖ проведен жесткий проводник с диагностическим катетером. На супержестком проводнике в аортальную позицию подведен баллонный катетер. Выполнена баллонная преддилатация АК. По супержесткому проводнику с помощью системы доставки в позицию АК доставлен и имплантирован биологический протез CoreValve Evolute® 34 мм. Проведены постдилатация протеза АК баллоном NUMED 28 мм и контрольная ангиография: коронарные артерии проходимы, запирающая функция клапана осуществляется в полном объеме (рис. 5).

При интраоперационной катетеризации правых отделов сердца и ЛА после имплантации отмечено снижение систолического давления в ЛА с 110 до 84 мм рт. ст., по данным чреспищеводной ЭхоКГ – нормальная позиция протеза АК, умеренная парапротезная регургитация, уменьшение межжелудочкового шунтирования крови.

По данным рентгенографии органов грудной клетки от 14.02.2019, в послеоперационном периоде в отделении анестезиологии и реанимации сохранялся венозный застой 2-й степени, плевральные синусы свободны, КТИ 67%.

В отделении анестезиологии и реанимации гемодинамика оставалась стабильной, отмечалось увеличение системного систолического АД до 130–140 мм рт. ст., в связи с чем 15.02.2019 пациентка переведена в палату хирургического отделения. Продолжались диуретическая терапия, антибиотикопрофилактика, прикроватное мониторирование ЭКГ.



Рис. 5. Финальная интраоперационная аортография. В аортальной позиции установлен самораскрывающийся протез АК.

Fig. 5. Final intraoperative aortography. A self-expanding aortic valve prosthesis is installed in the aortic position.

По данным рентгенографии органов грудной клетки от 16.02.2019 отмечалась положительная динамика в виде уменьшения степени застоя до 1-й степени, КТИ 69%. В легких слева в нижней доле пневматизация снижена вследствие гиповентиляционных изменений.

Утром в 9:00 18.02.2019 произошли внезапная остановка кровообращения, асистолия, выполнены эффективные реанимационные мероприятия (непрямой массаж сердца, болюсное введение адреналина), интубация трахеи аппаратом искусственной вентиляции легких (ИВЛ). После восстановления гемодинамики в анализах крови отмечалось повышение тропонина до 1790,8 пг/мл, уровня трансаминаз (аспартатаминотрансфераза – 223,0 ед/л, аланинаминотрансфераза – 165,0 ед/л), креатинфосфокиназы – 98,00 Ед/л.

По данным ЭхоКГ от 18.02.2019: в проекции АК визуализируется биологический протез типа CoreValve, амплитуда раскрытия створок в полном объеме. Регургитация АК 1–2 степени, парапротезная фистула со стороны передней створки митрального клапана. Выраженное нарушение региональной сократимости ЛЖ: определяется зона акинезии средневерхних сегментов со стороны всех стенок ЛЖ, гиперкинез базальных сегментов (рис. 6). Глобальная сократимость ЛЖ умеренно снижена, фракция выброса – 38–40% (по Симпсону). Сохраняется артериальная ЛГ, однако систолическое давление в ЛА снизилось до 80 мм рт. ст., т.е. стало меньше, чем при предыдущих исследованиях. Нижняя полая вена расширена, коллабирование ее снижено – признаки повышения центрального венозного давления. В области перимембранозной части МЖП определяется небольшой сброс крови слева направо (существенно меньше по сравнению с дооперационными данными – дефект частично прикрыт каркасом биопротеза). В полости перикарда патологического количества жидкости не выявлено.

Учитывая повышение уровня тропонина и трансаминаз, а также нарушение региональной сократимости по данным ЭхоКГ при отсутствии значимого поражения коро-

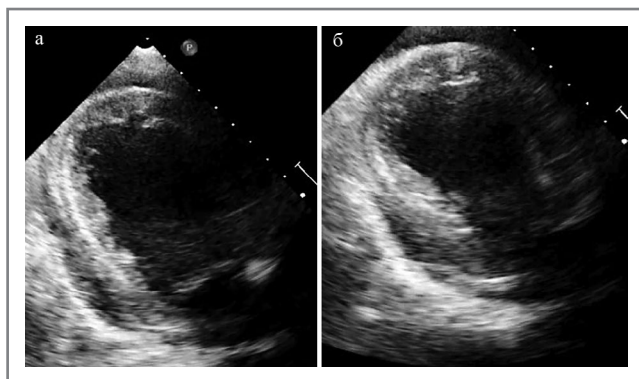


Рис. 6. ЭхоКГ после операции. Акинез средневерхушечных сегментов ЛЖ: а – диастола; б – систола.

Fig. 6. EchoCG after surgery. Akinesis in the mid- and apical segments of left ventricle (LV): a – diastole; b – systole.

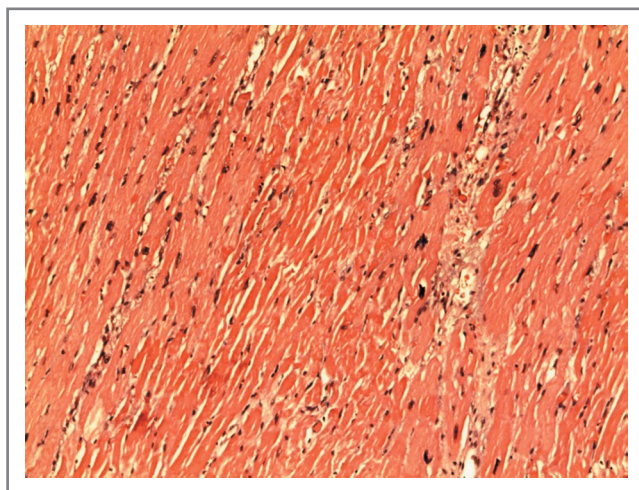


Рис. 7. Зона коагуляционного некроза миокарда без выраженного демаркационного вала, с резким расширением и полнокровием сосудов в пограничной области. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Fig. 7. Coagulative myocardial necrosis zone without a marked demarcation shaft, with a sharp expansion and plethora of vessels in the border area. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 100$.

нарных артерий, появление распространенных зон нарушения региональной сократимости расценено как СТ. В терапию включены β_1 -адреноблокаторы длительного действия.

В 0:05 19.02.2019 – эпизод брадикардии с переходом в асистолию, падением гемодинамики АД до 40/20 мм рт. ст., неэффективной электрокардиостимуляцией, начаты реанимационные мероприятия: ИВЛ: 100%- O_2 , непрямой массаж сердца, коррекция временного электрода электрокардиостимулятора, внутривенно болюсно введено: адреналин 1:20 3 раза, солумедрол 1000 мг, 4% натрия бикарбонат 100 мл внутривенно, 10% хлористый кальций 10 мл, инфузия допамина 8 мкг/кг/мин. В течение 10 мин восстановлена гемодинамика, частота сердечных сокращений 130/мин, АД 145/40 мм рт. ст. Периодически отмечались эпизоды брадикардии до 48 уд/мин и срабатывание временного электрокардиостимулятора. Проводилась инотропная поддержка: допамин 8 мкг/кг/мин, адреналин 80–100 нг/кг/мин. По назогастральному зонду определялось отделяемое по типу «кофейной гущи».

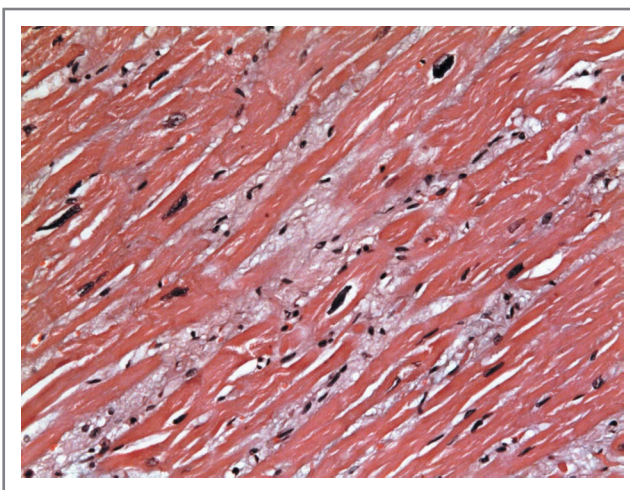


Рис. 8. Диффузный отек стромы миокарда с мукоидизацией. Диффузная умеренно выраженная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация стромы. Очаговый миоцитоллизис. Гипертрофия кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

Fig. 8. Diffuse myocardial stromal edema with mucoidization. Diffuse moderate lymphocytic-macrophage infiltration of the stroma. Focal myocytolysis. Hypertrophy of cardiomyocytes. Staining with hematoxylin and eosin. $\times 200$.

В 6:00 19.02.2019 на фоне нарастающего лактатацидоза, олигурии и артериальной гипотонии отмечались брадикардия и электромеханическая диссоциация, в связи с чем начат непрямой массаж сердца, ИВЛ 100% кислородом, введено: атропин – 1 мг, адреналин через перфузор – 200 нг/кг/мин, допамин – 10 мкг/кг/мин, сода 4% – 200 мл, хлорид кальция – 20 мл, Солу-Медрол – 1 г. Через 20 мин реанимационных мероприятий восстановлен синусовый ритм, однако в 8:00 на фоне нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности, анурии наступили остановка кровообращения, асистолия. Реанимационные мероприятия без эффекта. В 8:35 19.02.2019 констатирована биологическая смерть.

При патологоанатомическом вскрытии отмечена выраженная гипертрофия сердца (масса 540 г) с дилатацией полостей преимущественно правых отделов. В просвете АК в функционально правильном положении установлен биопротез, створки его подвижны. Нижний край каркаса расположен на 2 см ниже фиброзного кольца клапана. Створки АК с выраженным склерозом, кальцинозом. Под фиброзным кольцом клапана в проекции МЖП имеется сквозной щелевидный дефект, с плотными склерозированными краями, размерами около 1,0 $\times$ 0,4 см. Миокард во всех областях дряблый, отечный, на разрезах – с очагами неравномерного кровенаполнения. В задней стенке ЛЖ интрамурально имеется очаг размягчения миокарда размерами 4 $\times$ 1 $\times$ 1 см, пропитанный кровью, с четкими контурами. По латеральной поверхности в верхней части, интрамурально, – участок размягчения миокарда белесоватого цвета с относительно четкими контурами с перифокальным полнокровием, размерами 4 $\times$ 3 см. В толще всех сегментов миокарда определяются множественные соединительнотканые прослойки. Просвет ствола и начального отдела огибающей артерии сужен до 40% за счет плотных атеросклеротических бляшек. Субинтимально в этой области – сливающиеся темно-красные очаговые кровоизлияния. Просвет правой коронарной

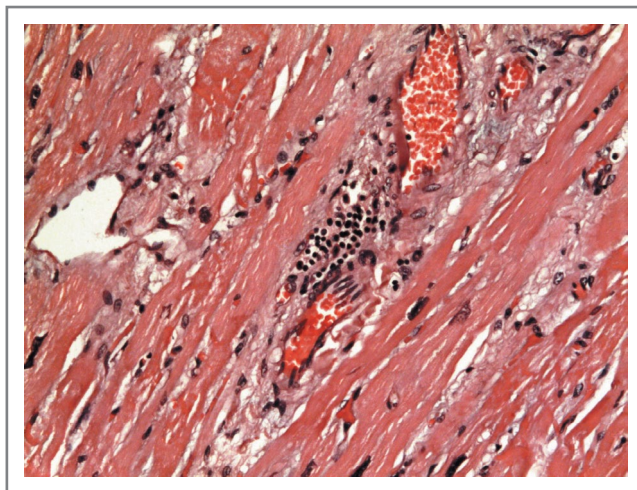


Рис. 9. Очаговый лимфоцитарный инфильтрат в строме миокарда. Отек стромы миокарда. Коагуляционный некроз отдельных групп кардиомиоцитов. Гипертрофия кардиомиоцитов. Расширение и полнокровие венозных сосудов. Сладж-феномен. Окраска гематоксилином и эозином. ×200.

Fig. 9. Focal lymphocytic infiltration in the myocardial stroma. Myocardial stromal edema. Coagulative necrosis of certain groups of cardiomyocytes. Hypertrophy of cardiomyocytes. Expansion and plethora of venous vessels. Sludge phenomenon. Staining with hematoxylin and eosin. ×200.

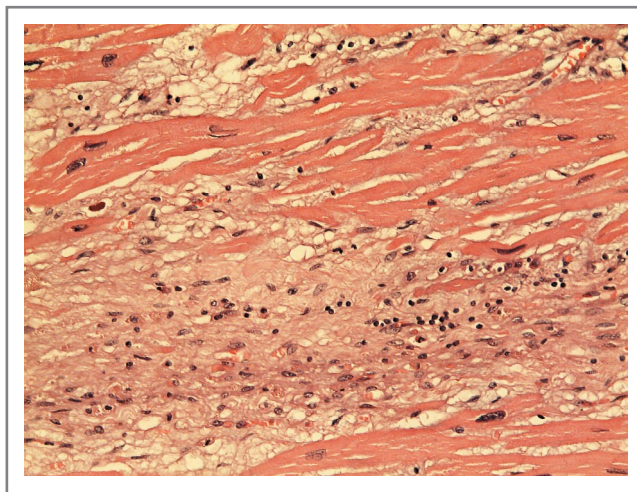


Рис. 10. Участок кардиосклероза с разрыхлением и отеком фиброзной ткани, диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Резко выраженный отек стромы. Полнокровие капилляров. Коагуляционный некроз отдельных кардиомиоцитов. Гипертрофия кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. ×200.

Fig. 10. Area of cardiosclerosis with loosening and edema of fibrous tissue, diffuse lymphohistiocytic infiltration. Pronounced stromal edema. Capillary congestion. Coagulative necrosis of individual cardiomyocytes. Hypertrophy of cardiomyocytes. Staining with hematoxylin and eosin. ×200.

артерии сужены на протяжении плотными атеросклеротическими бляшками, до 50–70%, в дистальном отделе облитерированы. Дистальная часть огибающей артерии сужена плотными атеросклеротическими бляшками до 30–50%.

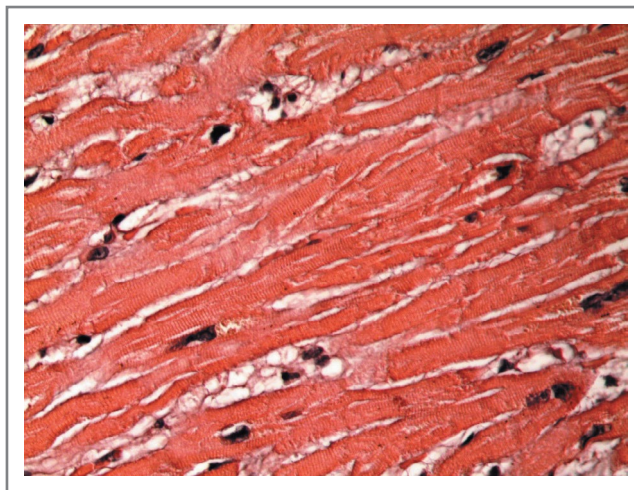


Рис. 11. Подчеркнутая поперечная исчерченность кардиомиоцитов в апикальном отделе ЛЖ. Отек стромы миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. ×400.

Fig. 11. Emphasized transverse striation of cardiomyocytes in the apical part of left ventricle. Myocardial stromal edema. Staining with hematoxylin and eosin. ×400.

При гистологическом исследовании в миокарде задней стенки ЛЖ найден очаг коагуляционного некроза без выраженного демаркационного вала, с резким расширением и полнокровием сосудов в пограничной области (рис. 7). В разных отделах ЛЖ обнаружены выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, диффузный отек стромы миокарда, местами с мукоидизацией, диффузная умеренно выраженная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация стромы; очаговый миоцитолизис и коагуляционный некроз отдельных групп кардиомиоцитов, очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты, расширение и полнокровие венозных сосудов, сладж-феномен (рис. 8, 9). Имелись участки кардиосклероза с разрыхлением и отеком фиброзной ткани, с диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией (рис. 10). В кардиомиоцитах апикального отдела ЛЖ отмечена выраженная поперечная исчерченность кардиомиоцитов (рис. 11).

Морфологические данные подтвердили наличие инфаркта миокарда, давность которого, учитывая отсутствие сформированного демаркационного вала, составляет менее 1 сут. К изменениям, характерным для СТ, следует отнести выраженный диффузный отек стромы миокарда с признаками мукоидизации, умеренно выраженную диффузную и очаговую инфильтрацию стромы миокарда клетками мононуклеарного ряда. Эти данные соответствуют сведениям, опубликованным в литературе [8]. Подчеркнутая поперечная исчерченность кардиомиоцитов в апикальных отделах сердца считается проявлением гиперрелаксации саркомеров, свойственной ишемизированным участкам миокарда ЛЖ, дающим эффект баллонной деформации апикальной области вследствие акинезии стенки ЛЖ. Выраженное полнокровие венозных отделов микроциркуляторного русла, полнокровие капилляров и сладж-феномен характеризуют проявления острой СН.

Обсуждение

Особенностью приведенного наблюдения является сложный генез СН: врожденный ДМЖП и тяжелый АС взаимно усугубляли друг друга и в совокупности предопределяли неблагоприятный прогноз. Изначально ДМЖП компенсиро-

ван, но с развитием АС и увеличением конечно-диастолического давления в ЛЖ увеличилось лево-правое шунтирование крови через ДМЖП, выросла степень ЛГ и произошла реверсия потока через ДМЖП с формированием неполного синдрома Эйзенменгера. При принятии решения об операции мы полагали, что транскатетерное протезирование АК позволит в некоторой степени скомпенсировать сложные нарушения кровообращения: коррекция АС, по нашему мнению, должна была привести к уменьшению давления заполнения ЛЖ, уменьшению лево-правого сброса и увеличению шунта справа налево. Учитывая полученные данные об отношении легочного и системного кровотока, однозначно предполагалось сохранить межжелудочковое сообщение, поскольку наличие вено-артериального сброса крови даже при высокой резидуальной ЛГ обеспечивает лучший послеоперационный прогноз у пациентов с врожденными пороками сердца [9, 10]. Однако в действительности частичное закрытие дефекта МЖП каркасом протеза АК в ходе коррекции АС ограничило компенсаторные возможности вено-артериального шунтирования, что спровоцировало развитие легочного гипертензионного криза. На фоне гиперadrenergического нейрогуморального статуса, чему способствовало использование инотропной поддержки при реанимационных мероприятиях, развился вторичный СТ. Последующие рецидивирующие эпизоды остановки кровообращения и реанимационные мероприятия, замыкая порочный круг, привели к дальнейшему усугублению гемодинамических расстройств и в конечном итоге – к летальному исходу.

Дополнительным фактором неблагоприятного прогноза стало развитие СТ, диагноз которого установлен согласно как критериям клиники Майо [11], так и новым критериям InterTak Registry [12]. По-видимому, СТ развился после реанимационных мероприятий с использованием массивной инотропной поддержки. Среди причин развития стрессиндуцированного повреждения миокарда следует также предполагать сам факт оперативного вмешательства [13] и особенно легочный гипертонический криз с острой правожелудочковой недостаточностью, развившийся вследствие нарушения компенсаторного право-левого сброса крови с связи с частичным перекрытием МЖП [14].

Вопросы этиопатогенеза и лечения СТ на сегодняшний день остаются малоизученными. Имеются указания, что СТ может являться как причиной, так и следствием остановки

сердца [15]. Гиперадренергическая среда (эндогенная или ятрогенная), связанная с остановкой кровообращения, может провоцировать развитие СТ, а такие особенности патогенеза СТ, как удлинение скорректированного интервала QT (QTc) и диффузный отек миокарда, могут выступать в качестве морфофункционального субстрата жизнеугрожающих желудочковых аритмий [16, 17]. По данным субанализа регистра пациентов с СТ, остановка сердца возникала в среднем в течение 1 сут (IQR 0–3 дней) и ассоциировалась с высокой внутрибольничной смертностью – 35% (у пациентов с СТ без остановки сердца – 2,4%, $p < 0,001$) [18].

Рассматриваемый клинический пример иллюстрирует сложность принятия решения о тактике лечения больных с сочетанием врожденной и приобретенной патологий сердца. Вероятно, вторичный СТ в данном случае можно расценивать как маркер критического изменения внутрисердечной гемодинамики при ятрогенном воздействии на степень межжелудочкового шунтирования. Гипотетическим механизмом опосредования связи между уменьшением внутривентрикулярного сброса крови и развитием острой дисфункции ЛЖ может быть гиперконтрактильность ЛЖ в условиях резкого снижения преднагрузки с последующей акинезией апикальных сегментов миокарда.

Заключение

У пациентов кардиохирургического профиля вторичный СТ является одной из частых причин развития острой СН в раннем послеоперационном периоде [19], а также возможным предиктором неблагоприятного прогноза в критическом состоянии. Нельзя исключить, что в случаях развития данного синдрома, ассоциированных с коррекцией структурной патологии сердца, одним из компонентов этиопатогенеза является резкое изменение гемодинамических условий функционирования миокарда («миокардиальный стресс»). Необходимы накопление и анализ клинического опыта лечения пациентов с вторичным СТ, связанного с кардиохирургическими вмешательствами и их анестезиолого-реаниматологическим сопровождением.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АД – артериальное давление

АК – аортальный клапан

АС – аортальный стеноз

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КТИ – кардиоторакальный индекс

ЛА – легочная артерия

ЛГ – легочная гипертензия

ЛЖ – левый желудочек

МЖП – межжелудочковая перегородка

СН – сердечная недостаточность

СТ – синдром Такоубо

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Prasad A, Dargas G, Srinivasan M, et al. Incidence and angiographic characteristics of patients With apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2013;83(3):343-8. DOI:10.1002/ccd.23441
2. Bybee K, Prasad A, Barsness G, et al. Clinical characteristics and Thrombolysis In Myocardial Infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol.* 2004;94(3):343-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2004.04.030
3. Redfors B, Vedad R, Angerås O, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction – A report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol.* 2015;185:282-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.03.162
4. Templin C, Ghadri J, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(10):929-38. DOI:10.1056/nejmoa1406761
5. Y-Hassan S. Clinical features and outcome of epinephrine-induced takotsubo syndrome: Analysis of 33 published cases. *Cardiovasc Revasc Med.* 2016;17(7):450-5. DOI:10.1016/j.carrev.2016.07.005

6. Abraham J, Mudd J, Kapur N, et al. Stress Cardiomyopathy After Intravenous Administration of Catecholamines and Beta-Receptor Agonists. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):1320-5. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.020
7. Ansari U, El-Battrawy I, Fastner C, et al. Clinical outcomes associated with catecholamine use in patients diagnosed with Takotsubo cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1). DOI:10.1186/s12872-018-0784-6
8. Mitchell A, Marquis F. Can takotsubo cardiomyopathy be diagnosed by autopsy? Report of a presumed case presenting as cardiac rupture. *BMC Clin Pathol*. 2017;17(1). DOI:10.1186/s12907-017-0045-0
9. Manes A, Palazzini M, Leci E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2013;35(11):716-24. DOI:10.1093/eurheartj/ehv072
10. Galiè N, Humbert M, Vachiery J, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2015;37(1):67-119. DOI:10.1093/eurheartj/ehv317
11. Prasad A, Lerman A, Rihal C. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): A mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(3):408-17. DOI:10.1016/j.ahj.2007.11.008
12. Ghadri J, Wittstein I, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-46. DOI:10.1093/eurheartj/ehy076
13. Harhash A, Koulogiannis K, Marcoff L, et al. Cardiomyopathy After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(12):1302-4. DOI:10.1016/j.jcin.2016.04.017
14. Floras J, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(30):1974-82. DOI:10.1093/eurheartj/ehv087
15. Madias J. Cardiac arrest-triggered takotsubo syndrome vs. takotsubo syndrome complicated by cardiac arrest. *Int J Cardiol*. 2016;225:142-3. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.09.090
16. Madias C, Fitzgibbons T, Alsheikh-Ali A, et al. Acquired long QT syndrome from stress cardiomyopathy is associated with ventricular arrhythmias and torsades de pointes. *Heart Rhythm*. 2011;8(4):555-61. DOI:10.1016/j.hrthm.2010.12.012
17. Migliore F, Zorzi A, Perazzolo Marra M, et al. Myocardial edema as a substrate of electrocardiographic abnormalities and life-threatening arrhythmias in reversible ventricular dysfunction of takotsubo cardiomyopathy: Imaging evidence, presumed mechanisms, and implications for therapy. *Heart Rhythm*. 2015;12(8):1867-77. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.04.041
18. Gili S, Cammann V, Schlossbauer S, et al. Cardiac arrest in Takotsubo syndrome: results from the InterTAK Registry. *Eur Heart J*. 2019;40(26):2142-51. DOI:10.1093/eurheartj/ehz170
19. Lyon A, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: A Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2015;18(1):8-27. DOI:10.1002/ejhf.424

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2021



OMNIDOCTOR.RU

Успешное комбинированное лечение рефрактерной артериальной гипертензии. Клиническое наблюдение

Т.Д. Солнцева✉, А.Р. Денисова, О.А. Сивакова, Н.М. Данилов, Д.В. Певзнер, И.Е. Чазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В последние годы отмечается увеличение числа больных артериальной гипертензией, одним из вариантов которой является рефрактерная артериальная гипертензия. Этот неблагоприятный клинический вариант течения артериальной гипертензии в связи с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений беспокоит клиницистов, осознающих необходимость лучшего контроля артериального давления. Представленный клинический случай демонстрирует успешное комбинированное лечение рефрактерной гипертензии с использованием антигипертензивной терапии и ренальной денервации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, ренальная денервация, радиочастотная денервация, почечные артерии

Для цитирования: Солнцева Т.Д., Денисова А.Р., Сивакова О.А., Данилов Н.М., Певзнер Д.В., Чазова И.Е. Успешное комбинированное лечение рефрактерной артериальной гипертензии. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1086–1090. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201035

CASE REPORT

The clinical case of successful combined treatment of refractory arterial hypertension. Case report

Tatiana D. Solntseva✉, Anastasiia R. Denisova, Olga A. Sivakova, Nikolai M. Danilov, Dmitrii V. Pevzner, Irina E. Chazova

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

In recent years, there has been an increase of patients with arterial hypertension, one of the variants of which is refractory arterial hypertension. This unfavorable clinical variant of the course of hypertension worries clinicians, due to the higher risk of developing cardiovascular complications, realizing the need for a better control of blood pressure. The presented clinical case demonstrates the successful combined treatment of refractory hypertension using antihypertensive therapy and renal denervation.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive therapy, renal denervation, radiofrequency denervation, renal arteries

For citation: Solntseva TD, Denisova AR, Sivakova OA, Danilov NM, Pevzner DV, Chazova IE. The clinical case of successful combined treatment of refractory arterial hypertension. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (9): 1086–1090. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201035

Введение

Повышенное артериальное давление (АД) является важнейшим фактором риска высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. L. Muntau и соавт. провели анализ распространенности повышенных значений АД в 154 странах ($n=8\,690\,000$), по результатам которого

показано, что более 870 млн взрослого населения во всем мире имеют систолическое АД (САД) выше 140 мм рт. ст. Расчетный годовой уровень смертности на 100 тыс. населения, связанный с САД, составляет 106,3 (95% доверительный интервал 94,6–118,1) [1]. Систематический анализ популяционных исследований из 90 стран ($n=968\,419$)

Информация об авторах / Information about the authors

✉Солнцева Татьяна Дмитриевна – клин. ординатор отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. Тел.: +7(929)595-49-87; e-mail: tatanasolnceva372@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7381-7818

Денисова Анастасия Романовна – врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0003-2686-3026

Сивакова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отделением артериальной гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0002-0060-095X

Данилов Николай Михайлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0001-9853-9087

Певзнер Дмитрий Вольфович – канд. мед. наук, зав. блоком интенсивной терапии отд. неотложной кардиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0002-5290-0065

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии», рук. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9822-4357

✉Tatiana D. Solntseva. E-mail: tatanasolnceva372@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7381-7818

Anastasiia R. Denisova. ORCID: 0000-0003-2686-3026

Olga A. Sivakova. ORCID: 0000-0002-0060-095X

Nikolai M. Danilov. ORCID: 0000-0001-9853-9087

Dmitrii V. Pevzner. ORCID: 0000-0002-5290-0065

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

продемонстрировал, что различия в распространенности, осведомленности, лечения и контроле артериальной гипертензии (АГ) между странами с различным уровнем доходов продолжают увеличиваться [2, 3].

Особым вариантом АГ, при котором не удается достичь целевых значений АД, является рефрактерная АГ (РАГ). Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению АГ рефрактерной (резистентной) к терапии является АГ, при которой лечение с применением 3 препаратов, включая диуретик, не позволяет снизить САД меньше 140 мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАД) меньше 90 мм рт. ст. [4].

Клинический случай

В сентябре 2020 г. на прием в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» обратилась пациентка Б. 60 лет с жалобами на головные боли в затылочной области, головокружение, слабость, сердцебиение при повышении АД выше 270/130 мм рт. ст., адаптирована к 250–260/120 мм рт. ст.

Наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен. Аллергическая реакция на препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в виде крапивницы. Обращало на себя внимание наличие непереносимости у пациентки множества гипотензивных препаратов, в том числе β -адреноблокаторов.

Гинекологический анамнез: менструации с 13 лет регулярные. Три беременности: 1-я закончилась срочными родами на 38-й неделе с преэклампсией, 2-я – срочные роды на 39-й неделе с преэклампсией, 3-я – самопроизвольный выкидыш на 12-й неделе. Менопауза с 55 лет. Вредные привычки отрицает. Работает в школе здоровья для пациентов с сахарным диабетом (СД) медицинской сестрой.

Впервые головные боли тензионного характера стали беспокоить пациентку в возрасте 17 лет, после неоднократных обострений хронического пиелонефрита. При ручном измерении АД фиксировались значения на уровне 170/100 мм рт. ст., за помощью пациентка не обращалась; диагностического поиска, а также лечения АГ не предпринималось. В 1986 г. в 27-летнем возрасте перенесла острое нарушение мозгового кровообращения в правой средней мозговой артерии с удовлетворительным восстановлением неврологического статуса. Из анамнеза также известно, что с 38 лет страдает бронхиальной астмой. Данные аллергопробы не предоставлены. Постоянно принимает салметерол и флутиказон в средних терапевтических дозах с хорошим стойким эффектом. Приступы удушья возникают редко, быстро купируются сальбутамолом. С 2004 г. диагностирован СД 2-го типа (СД 2). Длительное время получала пероральные сахароснижающие средства, однако ввиду недостаточного контроля гликемии переведена на инсулинотерапию в соответствии с расчетом хлебных единиц. В сентябре 2019 г. пациентка одновременно отметила потерю зрения на оба глаза, которая случилась на фоне очередного эпизода повышения АД. Обращалась к офтальмологу по месту жительства, диагностированы глаукома, осложненная катаракта, рекомендовано хирургическое лечение, которое не удалось провести ввиду нестабильных значений АД.

Предыдущее стационарное лечение проводилось в апреле 2020 г. Осуществлялся поиск этиологического фактора подъема АД, однако данных в пользу вторичного генеза АГ не получено. На момент госпитализации из антигипертензивной терапии пациентка постоянно принимала верапамил 80 мг 3 раза в сутки, доксазозин 2 мг утром и 4 мг вечером, спиронолактон 50 мг 1 раз в сутки, фуросемид 40 мг через день, клонидин 0,075 мг 3 раза в сутки.

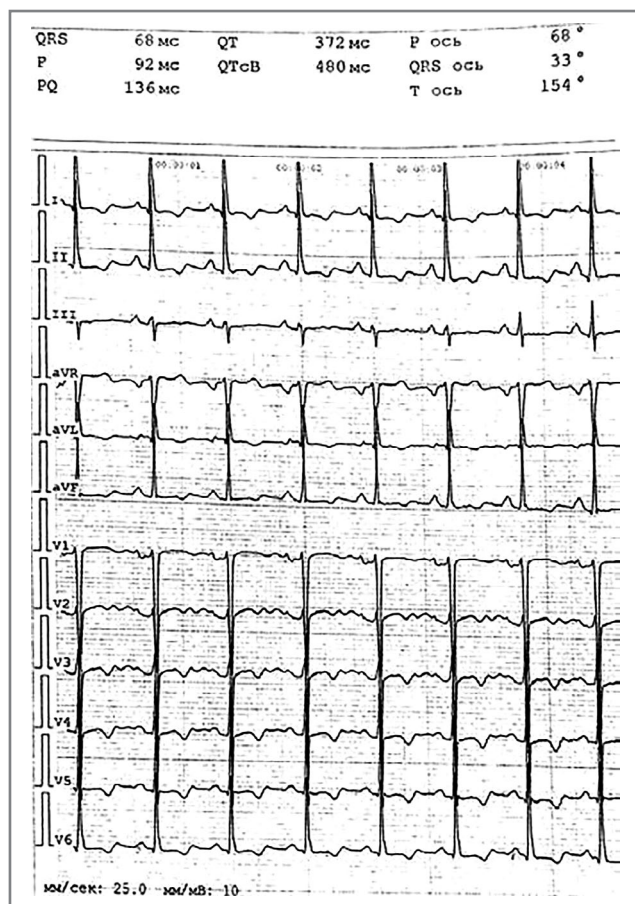


Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки при поступлении.

Fig. 1. Electrocardiogram on admission.

На приеме у кардиолога при ручном измерении зафиксировано значение АД на уровне 300/130 мм рт. ст., сопровождающееся головными болями в затылочной области, головокружением и тошнотой, в связи с чем по неотложным показаниям госпитализирована с приема в палату реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ).

При осмотре состояние тяжелое. Больная нормального телосложения. Рост – 156 см, масса тела – 70 кг. Индекс массы тела – 29 кг/м². Форма грудной клетки цилиндрическая, перкуторный звук над легкими с коробочным оттенком. Частота дыхания 17 уд/мин, при аускультации легких дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 95 уд/мин, акцент II тона на аорте. Пульс напряженный, правильный. АД на правой руке – 300/120 мм рт. ст., на левой – 298/118 мм рт. ст.

Результаты обследования

Общий анализ крови: гемоглобин – 13,67 г/дл, лейкоциты – $5,4 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарная формула без особенностей, СОЭ – 25 мм/ч. В биохимическом анализе гликемия 8,6 ммоль/л, дислипидемия (общий холестерин – 6,26 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности – ХС ЛПНП – 3,11 ммоль/л, триглицериды – 3,94 ммоль/л).

С учетом тяжелого состояния, значения АД, жалоб на головные боли и головокружение пациентка в условиях ПРИТ осмотрена неврологом и психиатром для исключения острой патологии, требующей специализированной помощи. Данных об остром очаговом поражении не получено. Статус определялся тревожно-депрессивным синдромом.

Таблица 1. Уровень креатинина в динамике (мкмоль/л)

Table 1. Dynamics of the creatinine level (umol/l)

21.09	22.09	25.09	27.09	28.09	30.09	03.10	05.10	07.10	09.10	12.10
73,2	88,5	180,4	104,9	97,4	125,1	112,1	119,0	130,8	102,4	91,5

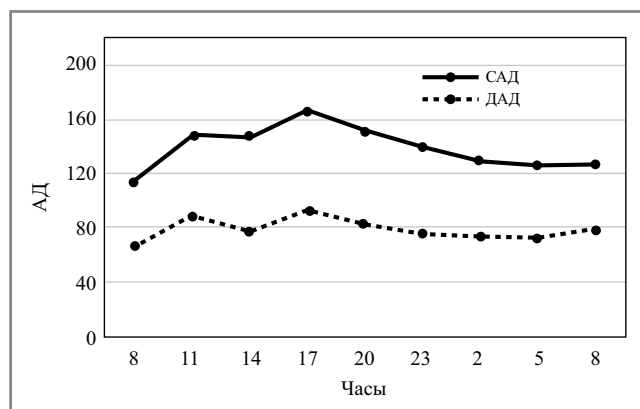


Рис. 2. Трехчасовое измерение АД при поступлении.

Fig. 2. Three-hour blood pressure monitoring on admission.

мом с выраженным соматическим компонентом в рамках рекуррентного депрессивного расстройства.

На электрокардиограмме: синусовая тахикардия, ЧСС 101 уд/мин, нормальное положение электрической оси сердца, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка – ЛЖ (рис. 1).

При трансторакальной эхокардиографии выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки – 1,25 см, задней стенки ЛЖ – 1,1 см). Индекс массы миокарда ЛЖ (по American Society of Echocardiography) – 102,9 г/м² (норма до 95 г/м²). Диастолическая функция миокарда ЛЖ нарушена по 1-му типу. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Сократимость ЛЖ удовлетворительная.

Проведена оценка структурно-функционального состояния почек с целью исключения реноваскулярной, ренопаренхиматозной гипертензии. Креатинин – 73,2 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI 76,86 мл/мин/1,73 м². При ультразвуковом исследовании почек патологии не выявлено. Данных о гемодинамически значимом стенозировании почечных артерий по результатам дуплексного сканирования не получено, что также подтверждено на мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии.

Ввиду наличия катаракты у пациентки офтальмоскопию с целью оценки состояния сосудов глазного дна провести не удалось.

С учетом коморбидных патологий пациентка консультирована эндокринологом, скорректирована гипогликемическая терапия с добавлением ингибитора натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа и бигуанида, отменой инсулинов. С целью оценки эффективности терапии бронхиальной астмы проведена также оценка функции внешнего дыхания на фоне проводимой терапии. Жизненная емкость легких и показатели проходимости дыхательных путей в пределах возрастной нормы.

Таким образом, пациентке поставлен диагноз: гипертоническая болезнь III стадии. АГ 3-й степени. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Сопутствующие заболевания: дислипидемия. Гипертрофия

миокарда ЛЖ. Атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий (стеноз 35% в левой внутренней сонной артерии), СД 2. Диабетическая микромакроангиопатия. Диабетическая вегетативная полинейропатия. Диабетическая дистальная полинейропатия, сенсомоторная форма. Бронхиальная астма, экзогенная форма, тяжелое течение. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Открытоугольная глаукома обоих глаз. Катаракта обоих глаз. Хроническая цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия. Пирамидный гемипарез слева. Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени. Осложнение: острое нарушение мозгового кровообращения от 1986 г.

С целью преодоления рефрактерности к медикаментозной терапии, а также для контроля значений АД отменен прием гипотензивной терапии и налажена внутривенная инфузия нитропруссид натрия со скоростью 0,5–0,7 мкг/кг/мин под контролем параметров гемодинамики в условиях ПРИТ. На 2-е сутки добавлена тройная диуретическая терапия: торасемид 20 мг/сут, гидрохлортиазид 12,5 мг/сут, спиронолактон 100 мг/сут. На 3-и сутки добавлены дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов (амлодипин) 10 мг/сут и блокатор рецепторов ангиотензина II (азиласартана медоксомил калия) 40 мг/сут с постепенным снижением скорости инфузии нитропруссид натрия до полной его отмены. Прием моксонидина в дозе 0,2 мг по требованию. На фоне проводимой терапии удалось достичь значений АД на уровне 160–180/90–100 мм рт. ст. Однако на 3-и сутки приема тройной диуретической терапии зафиксирован подъем уровня креатинина с 73,2 мкмоль/л до 180,4 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации рассчитана по формуле CKD-EPI, 76,86 мл/мин/1,73 м²), потребовавший отмены диуретической терапии, на фоне которой отмечено снижение до 104,9 мкмоль/л. В связи с этим принято решение о коррекции суточных доз (снижение спиронолактона до 25 мг/сут, торасемида – до 5 мг/сут, гидрохлортиазид – до 12,5 мг/сут). Вероятнее всего, увеличение уровня креатинина обусловлено острым почечным повреждением, связанным с дополнительной ишемией почек на фоне снижения значений АД, а также применением потенциально нефротоксичных препаратов (блокатор рецепторов ангиотензина II) в сочетании с водным дисбалансом, возникшим от присутствия в гипотензивной терапии диуретиков [5, 6]. В дальнейшем почечная функция полностью восстановлена (табл. 1).

В связи с недостаточной эффективностью медикаментозной терапии (отмечалось недостижение уровня АД <140/80 мм рт. ст. на фоне приема антигипертензивных средств), отсутствием данных в пользу вторичного генеза гипертензии принято решение о проведении радиочастотной денервации почечных артерий. Учитывая отягощенный анамнез, перед оперативным вмешательством с применением йодсодержащего контраста проводилась подготовка антигистаминным препаратом, а также глюкокортикостероидами. Вмешательство выполнено феморальным доступом мультиэлектродным устройством Symplicity Spyral под контролем ангиографии. Процедура прошла без осложнений. В послеоперационном периоде значимого повышения креатинина и снижения СКФ не наблюдалось. Пациентка отметила улучшение самочувствия в

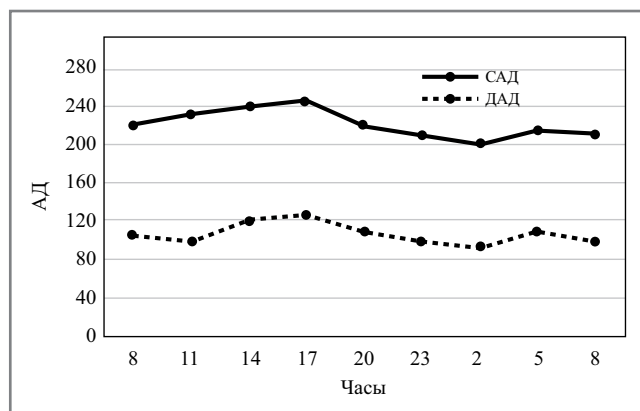


Рис. 3. Трехчасовое измерение АД после проведенного лечения.

Fig. 3. Three-hour blood pressure monitoring after treatment.

виде уменьшения интенсивности головных болей, а также снижения значений АД до 140–160/80–90 мм рт. ст.

На рисунках представлены графики 3-часового ручного измерения АД до проведения хирургического лечения и после (рис. 2, 3).

Пациентка выписана на 6-компонентной антигипертензивной терапии, учитывая синусовую тахикардию, а также бронхиальную астму в анамнезе, вместо β-адреноблокаторов с ритмурежающей целью назначен ивабрадин 7,5 мг/сут. ЧСС на этом фоне 70–75 уд/мин. По данным ультразвукового исследования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий выявлен стеноз 35% в левой внутренней сонной артерии за счет гетерогенной атеросклеротической бляшки. Отмечается недостижение целевых значений липидного обмена (холестерин 6,26 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,11 ммоль/л, триглицериды 3,94 ммоль/л). Учитывая СД 2, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, инициирована высокоинтенсивная гиполипидемическая терапия аторвастатином в дозе 60 мг/сут для снижения уровня ХС ЛПНП на ≥50% от исходного показателя и достижения уровня ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л [7].

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под диспансерное наблюдение.

На фоне проводимой терапии через 3 мес после выписки из стационара в ходе контрольного телефонного опроса пациентка отметила улучшение самочувствия в виде снижения АД. Достигнуты значения АД 150–160/80–90 мм рт. ст., что позволило хирургам-офтальмологам провести операцию фактоэмюльсификации с имплантацией интраокулярной линзы, а также офтальмоскопировать глазное дно; при осмотре сетчатки выявлена гипертоническая ангиопатия.

Обсуждение

В представленном клиническом случае АГ носила неконтролируемый рефрактерный характер. Исключены вторичные гипертензии, а также возможные причины псевдо-резистентного течения АГ. Учитывая отсутствие эффекта

от длительного приема многокомпонентной гипотензивной терапии, с целью преодоления резистентности к ней проведена 3-дневная инфузия раствора нитропруссид натрия. В дальнейшем при подборе лекарственных средств использован третий шаг медикаментозной терапии с применением 3 диуретиков, включая спиронолактон. В связи с наличием сопутствующих заболеваний, лекарственной непереносимости применение ряда групп гипотензивных препаратов (в том числе β-адреноблокаторов) не представлялось возможным. Согласно существующим рекомендациям по диагностике и лечению АГ использование инвазивных средств процедур для лечения РАГ не рекомендуется для рутинного лечения АГ (уровень убедительности рекомендаций III, уровень достоверности доказательств B) [4]. В то же время имеются данные о стойком гипотензивном эффекте, сохраняющемся в течение 1 года после проведения денервации почечных артерий [8]. Результаты исследований SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-ON, опубликованные в 2017 и 2018 гг. соответственно, показали значительное снижение АД [9, 10].

Применение новых модификаций устройств для проведения аблации почечных артерий в исследовании RADIANCE-HTN SOLO (использование ультразвукового катетера Paradise) демонстрирует эффективность и безопасность через 2 мес у пациентов с комбинированной систолической гипертензией на фоне отмены терапии [11]. Отмечена немаловажная роль правильного отбора пациентов с АГ. Совершенствуется техника вмешательства: проведение процедуры в дистальных ветвях почечных артерий. Подают надежду 2 исследования: SPYRAL PIVOTAL и RADIANCE II [12, 13]. В случае данной пациентки нами рассмотрена возможность выполнения радиочастотной аблации почечных артерий.

Заключение

Знания об особенностях патогенеза РАГ, а также полученные результаты исследований, свидетельствующие о новых возможностях радиочастотной денервации почечных артерий, позволили применить этот метод в клиническом случае, что усилило эффект гипотензивной терапии.

В настоящее время когорта пациентов с РАГ и резистентной АГ изучена недостаточно, в связи с чем существуют трудности при подборе гипотензивных средств для достижения целевых значений АД. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, как с помощью медикаментозной терапии, а также радиочастотной денервации почечных артерий возможен переход пациента из категории рефрактерных гипертоников в категорию контролируемых резистентных, однако каждый конкретный случай рефрактерной гипертензии ставит перед лечащим врачом непростую задачу выбора тактики лечения и поэтому требует коллегиального обсуждения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЛЖ – левый желудочек
ПРИТ – палата реанимации и интенсивной терапии
РАГ – рефрактерная артериальная гипертензия

САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧСС – частота сердечных сокращений

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–82. DOI:10.1001/jama.2016.19043
2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441–50. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
3. Chia R, Pandey A, Vongpatanasin W. Resistant hypertension-defining the scope of the problem. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(1):46–50. DOI:10.1016/j.pcad.2019.12.006
4. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31 [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179
5. Feidakis A, Panagiotou MR, Tsoukakis E, et al. Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers on Acute Kidney Injury in Emergency Medical Admissions. *J Clin Med*. 2021;10(3):412. DOI:10.3390/jcm10030412
6. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(1):136–48. DOI:10.1053/j.ajkd.2017.11.021
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455
8. Матчин Ю.Г., Григин В.А., Данилов Н.М., и др. Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертензии – результаты годичного наблюдения. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2013;3:12–8 [Matchin JuG, Grigin VA, Danilov NM, et al. Radiofrequency denervation of the renal arteries in the treatment of refractory arterial hypertension – the results of a one-year follow-up. *Atmosphere. Cardiology News*. 2013;3:12–8 (in Russian)].
9. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390:2160–70. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32281-X
10. Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, et al. The SPYRAL HTN global clinical trial program: rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J*. 2015;171:82–91. DOI:10.1016/j.ahj.2015.08.021
11. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;6736:1–11. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31082-1
12. Al Raisi SI, Pouliopoulos J, Swinnen J, et al. Renal Artery Denervation in Resistant Hypertension: The Good, The Bad and The Future. *Heart Lung Circ*. 2020;29(1):94–101. DOI:10.1016/j.hlc.2019.06.723
13. Lauder L, Wolf MA, Scholz SS, et al. Renal Denervation: Is It Ready for Prime Time? *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):80. DOI:10.1007/s11886-019-1164-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.04.2021



OMNIDOCTOR.RU



COVID-19 и особенности вовлечения сердечно-сосудистой системы

Е.В. Цыганова¹, Н.В. Глухоедова¹, А.С. Жиленкова¹, Т.И. Федосеева², Е.Н. Юшук^{✉3}, Н.С. Сметнева^{3,4}

¹«Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ООО «Семейная поликлиника №1», Сергиев Посад, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия

Аннотация

Представлен обзор современных сведений о патогенезе COVID-19 и органоспецифических поражениях, развивающихся при этом заболевании. Подробно отражены данные о воспалении и его биохимических маркерах, об особенностях коагулопатии, поражении эндотелия и микротромбозах. Особое внимание уделяется роли рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа и трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа в развитии органоспецифических поражений при COVID-19. Детально рассмотрен патогенез поражения сердечно-сосудистой системы с представлением данных зарубежной литературы об изменениях миокарда и авторских результатов трансторакального эхокардиографического исследования у больных, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, изменения миокарда, трансторакальная эхокардиография, воспаление, коагуляция, тромбоз

Для цитирования: Цыганова Е.В., Глухоедова Н.В., Жиленкова А.С., Федосеева Т.И., Юшук Е.Н., Сметнева Н.С. COVID-19 и особенности вовлечения сердечно-сосудистой системы. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1091–1099. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201036

REVIEW

COVID-19 and features of cardiovascular involvement

Elena V. Tsyganova¹, Nataliia V. Glukhoedova¹, Aleksandra S. Zhilenkova¹, Tatiana I. Fedoseeva²,

Elena N. Iushchuk^{✉3}, Natalia S. Smetneva^{3,4}

¹Moscow City Center for the Prevention and Control of AIDS, Moscow, Russia;

²Family Polyclinic №1, Sergiev Posad, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁴Medical University "Reaviz", Moscow, Russia

Abstract

The article provides an overview of current information on the pathogenesis of COVID-19 and organ-specific lesions developing in this disease. The data on inflammation and its biochemical markers, on the features of coagulopathy, endothelial damage and microthrombosis are presented in detail. Particular attention is paid to the role of receptors for angiotensin converting enzyme type 2 and transmembrane serine protease type 2 in the development of organ-specific lesions in COVID-19. The pathogenesis of damage to the cardiovascular system is considered in detail with the presentation of data from foreign literature on changes in the myocardium and the author's results of transthoracic echocardiographic examination in patients who have undergone COVID-19.

Keywords: COVID-19, myocardial changes, transthoracic echocardiography, inflammation, coagulation, thrombosis

For citation: Tsyganova EV, Glukhoedova NV, Zhilenkova AS, Fedoseeva TI, Iushchuk EN, Smetneva NS. COVID-19 and features of cardiovascular involvement. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (9): 1091–1099. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201036

Пандемию COVID-19 без преувеличения можно будет впоследствии охарактеризовать как одно из наиболее резонансных событий XXI в. Беспрецедентными являются не

только предпринимаемые меры противодействия со стороны медицинских и научно-исследовательских сообществ разных стран, но также социально-экономические и политические

Информация об авторах / Information about the authors

✉Юшук Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(916)677-71-02; e-mail: ndlena@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0065-5624

Цыганова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, врач-инфекционист, зав. научно-клиническим отд. МГЦ СПИД. ORCID: 0000-0002-3410-2510

Глухоедова Наталия Владимировна – канд. мед. наук, врач-инфекционист научно-клинического отд. МГЦ СПИД. ORCID: 0000-0003-2414-6103

Жиленкова Александра Сергеевна – врач-инфекционист научно-клинического отд. МГЦ СПИД. ORCID: 0000-0001-8139-4061

Федосеева Татьяна Ивановна – врач ультразвуковой диагностики ООО СП №1. ORCID: 0000-0003-2888-3995

Сметнева Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»; доц. каф. клинической медицины ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз». ORCID: 0000-0002-2131-387X

✉Elena N. Iushchuk. E-mail: ndlena@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0065-5624

Elena V. Tsyganova. ORCID: 0000-0002-3410-2510

Nataliia V. Glukhoedova. ORCID: 0000-0003-2414-6103

Aleksandra S. Zhilenkova. ORCID: 0000-0001-8139-4061

Tatiana I. Fedoseeva. ORCID: 0000-0003-2888-3995

Natalia S. Smetneva. ORCID: 0000-0002-2131-387X

меры. События стремительно разворачиваются в современном информационном пространстве, формируя общественное мнение и отношение. Безусловно, оценить и дать исчерпывающую характеристику сейчас, «лицом к лицу», крайне затруднительно, и потребуются время для окончательного осмысления и выводов.

Как известно, новый коронавирус (SARS-CoV-2) в декабре 2019 г. стал этиологическим агентом вспышки пневмоний в китайском городе Ухань (Wuhan). Инфекция получила название «COVID-19», и в марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о глобальной пандемии. В большинстве случаев COVID-19 клинически проявляется как острая респираторная инфекция верхних дыхательных путей, в части случаев с такими дополнительными и характерными симптомами, как гипо-/аносмия, гипо-/агевзия. Также возможно вовлечение в процесс нижних дыхательных путей с развитием вирусной пневмонии, а при тяжелом течении – респираторного дистресс-синдрома (РДС) взрослых, вплоть до летального исхода на фоне полиорганной недостаточности, особенно у пациентов пожилого возраста и лиц с рядом сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы – ССС, онкологические заболевания и др.) [1, 2]. В рамках системного воспалительного ответа на фоне неконтролируемой гиперпродукции цитокинов – интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, моноцитарный хемотактантный протеин 1 и др. – в сочетании с подавлением функции ЕК-клеток [3] высок риск развития синдрома цитокинового шторма. Синдром цитокинового шторма, разворачивающийся в рамках инфицирования патогенами семейства человеческих коронавирусов, обладает рядом характеристик, напоминающих синдром активации макрофагов (MAS), также известный как вторичный гемофагоцитарный лимфогиоцитоз (sHLH) [4, 5], – жизнеугро-

жающее состояние, характеризующееся бесконтрольной пролиферацией активированных лимфоцитов и макрофагов с массивным выделением провоспалительных цитокинов, которое в том числе ассоциировано с ревматическими заболеваниями, например системной красной волчанкой и ювенильным идиопатическим артритом с системным началом. Именно эта особенность послужила предпосылкой для применения антицитокиновых препаратов при тяжелой COVID-19-пневмонии, так же как и при других состояниях, сопровождающихся MAS [5, 6]. Интересно, что тяжелое течение COVID-19-пневмонии отличается от классического sHLH (или MAS), и более правильно говорить о MAS-подобной легочной иммунопатологии. Ключевыми чертами sHLH/MAS являются гемофагоцитоз и острая коагулопатия потребления с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), сопровождаемые гиперцитокинемией и гиперферритинемией. Гемофагоцитоз описан у некоторых пациентов с тяжелым течением SARS (по COVID-19 окончательных данных пока не опубликовано), а ДВС-синдром может развиваться у части пациентов с COVID-19-пневмонией, но обычно незадолго до терминального состояния [7, 8]. Гиперцитокинемия при MAS сопровождается экстремально высокими уровнями ферритина ($\geq 10\,000$ – $100\,000$ нг/мл), тогда как при COVID-19 ферритин обычно колеблется в пределах 500–3000 нг/мл (в редких случаях выше). Также для COVID-19 относительно нетипично нарушение функции печени с вторичной коагулопатией. Считается, что массивная легочная инфильтрация макрофагами и другими иммунными клетками при тяжелом течении COVID-19-пневмонии ведет к диффузному воспалению, альвеолярному повреждению с вовлечением прилегающего микрососудистого русла [7, 9]. Нарушение проницаемости сосудистой стенки локально приводит к появлению микрогеморрагий, а ак-

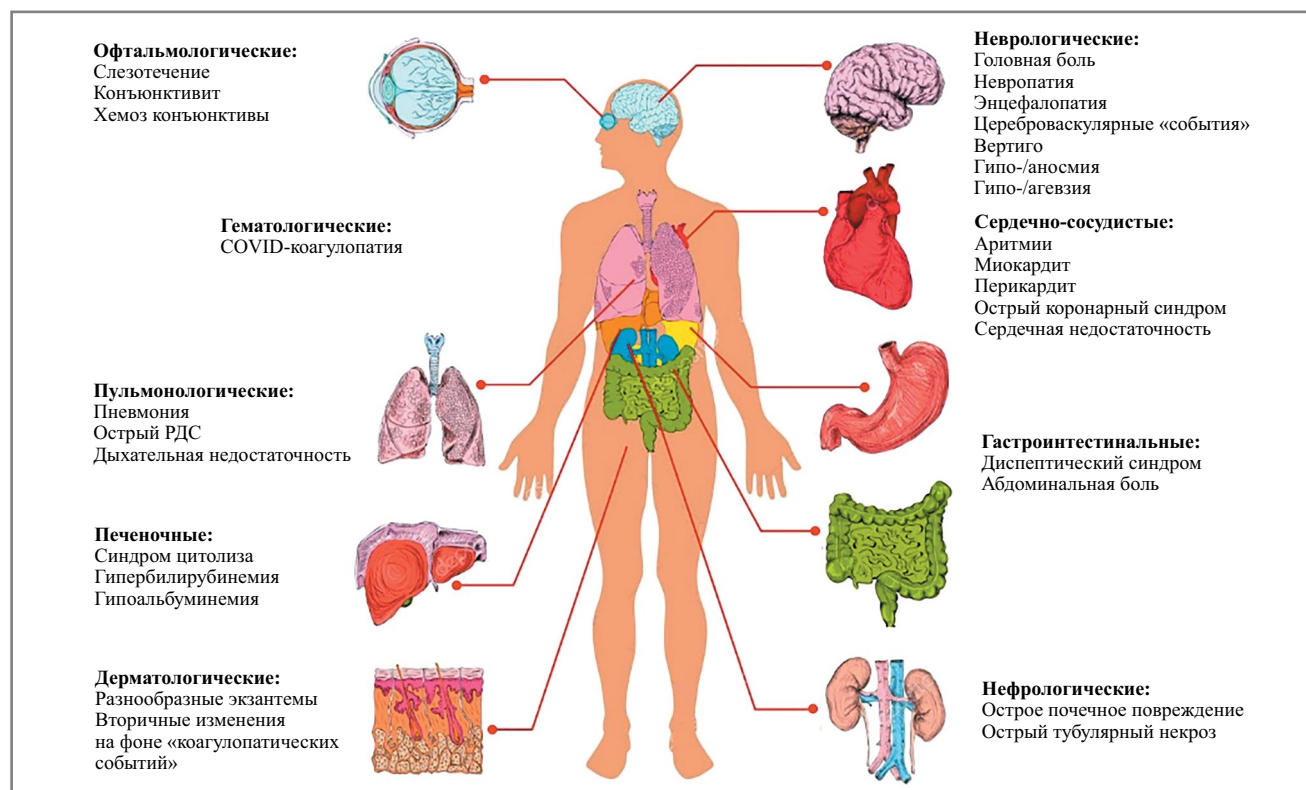


Рис. 1. Структура органоспецифических поражений при COVID-19.

Fig. 1. The structure of organ-specific lesions in COVID-19.

Таблица 1. ДВС-синдром при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе и легочная внутрисосудистая коагулопатия при COVID-19 (адаптировано [7])**Table 1. Disseminated intravascular coagulation syndrome in hemophagocytic lymphohistiocytosis and pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 (adapted [7])**

ДВС при HLH/MAS		Легочная внутрисосудистая коагулопатия при COVID-19
Клинические особенности		
Начало	Острое	Подострое
Гепатоспленомегалия	+++	Нет убедительных данных
Лимфаденопатия	++	Нет убедительных данных
Поражение легких	50%	100%
Тромбозы	Полиорганные	Чаще в легких, возможны и других локаций
Геморрагический синдром	Генерализованный	Внутрилегочные микрогеморрагии
Лабораторные изменения		
Функция печени	Снижена синтетическая функция, включая фибриноген и факторы свертывания; синдром цитолиза +++	Функция сохранна, цитолиз +/-
Анемия	+++	-
Тромбоцитопения	+++	Возможна или норма
КФК	+ (мышцы, миокард)	+ (хуже прогностически)
Тропонин Т	+	++ чем выше, тем хуже прогноз
Гемофагоцитоз	Генерализованный (костный мозг, печень и др., определяется в 80% случаев)	Описаны примеры внутрилегочного гемофагоцитоза (вторичен) и гемофагоцитоз в регионарных лимфоузлах
Прогрессия	ДВС вторичен по отношению к MAS	Может наблюдаться без MAS; возможна прогрессия в ДВС
Отдельные маркеры		
Удлинение ПВ или АЧТВ	+++ / ++++	+ или норма
Фибриноген	Понижен	Норма или немного повышен
ПДФ или D-димер	Повышены	Повышены
СРБ	Повышен	Повышен
Ферритин	Повышен	Повышен
Повышение уровней цитокинов	+++	++

Примечание. «+» – признак присутствует, «++» – обычно присутствует, «+++» – часто отмечается, «-» – отсутствует; КФК – креатинфосфокиназа, ПВ – протромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПДФ – продукты деградации фибрина, СРБ – С-реактивный белок.

тивированные макрофаги могут демонстрировать явления гемофагоцитоза. Возникающая в этих условиях легочная внутрисосудистая коагулопатия отличается от ДВС-синдрома [9]. В табл. 1 собраны сходства и отличия этих состояний.

По мере накопления информации относительно клинического течения и спектра органной патологии при новой коронавирусной инфекции оказалось, что респираторный тракт и легкие не являются единственной мишенью для вируса, и на сегодняшний день описаны возможности вовлечения в патологический процесс целого ряда систем и органов (рис. 1) [10].

Широкий спектр органной патологии отражает распределение рецепторов для SARS-CoV-2 в различных органах и тканях. Рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2/ACE2) считается основным рецептором вирусного проникновения в клетку. Трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа (TMPRSS2) обладает способностью расщеплять spike-белок вируса (S-белок), что потенцирует

слияние оболочки SARS-CoV-2 с мембраной клетки-мишени. Экспрессия мРНК как АПФ-2, так и TMPRSS2 обнаружена не только в легких, но и в миокарде, эндотелии сосудов, эпителии желудочно-кишечного тракта, печени, почках и других органах [11–14]. Уровень экспрессии этих рецепторов не всегда одинаков в разных тканях (рис. 2). АПФ-2 и TMPRSS2 примерно одинаково экспрессируются в коре головного мозга, но при этом АПФ-2 относительно хорошо представлен в таких зонах, как черное вещество (substantia nigra), желудочки мозга, а гиперэкспрессия данного рецептора характерна для пириформной коры (часть обонятельной коры лимбической системы) [11]. Оба рецептора экспрессируются также в миокарде, причем при наличии патологии сердца плотность АПФ-2 выше в сравнении с интактным миокардом [15, 16]. АПФ-2 и TMPRSS2 примерно в равной степени представлены в тканях почек и желудочно-кишечного тракта. Гепатоциты отличаются относительно низким уровнем экспрессии АПФ-2, данный рецептор в большей мере представлен на холангиоцитах, тогда как TMPRSS2

Таблица 2. Сходства и отличия коагулопатий при различных заболеваниях/состояниях (адаптировано [7, 22])**Table 2. Similarities and differences of coagulopathies in various diseases/conditions (adapted [7, 22])**

	Первопричина и мишень	ТЭ	Тромбоциты	D-димер	ПВ/АЧТВ	Фибриноген	АТ	Акт. СК/ WF	АФС-АТ	ИЛ-1β, ИЛ-6
COVID-19	Макрофаги/эндотелиоциты	Микротромбозы/венозные тромбозы	↓↑	↑	→↑	↑	→	+	+	↑
ДВС, коагулопатия при сепсисе	Макрофаги/эндотелиоциты	Микротромбозы	↓	↑	↑	→↓	↓	-	-	↑
HLH	Провоспалительные цитокины	Микротромбозы/венозные тромбозы	↓	→↑	↑	→↓	→	-	-	↑
АФС	АФЛ-антитела	Артериальные/венозные тромбозы	↓	→	ПВ→АЧТВ↑	→	→	-	+	-
TMA (aHUS, TTP)	СК/ADAMTS13	Микротромбозы/артериальные/венозные тромбозы	↓	→↑	→	→	→	aHUS +/- TTP -/+	-	-

Примечание. Показатель обычно в пределах нормальных значений; aHUS – атипичный гемолитико-уремический синдром, TTP – тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура, ТЭ – тромбоэмболические события, АТ – антитромбин, WF – фактор Виллебранда, СК – система комплемента, АФС-АТ – антифосфолипидные антитела.

экспрессируется на обоих типах клеток печени [15, 17]. Таким образом, очевидно, что SARS-CoV-2 потенциально тропен ко многим системам органов, а способность приводить к эндотелиальной дисфункции и выступать триггером цитокинового шторма позволяет характеризовать COVID-19 как мультисистемное заболевание как с легочными, так и внелегочными проявлениями.

При тяжелом течении инфекции отмечено развитие эндотелиального повреждения, сопровождаемое обнаружением вируса в эндотелиоцитах с нарушением целостности клеточных мембран [18], данные изменения касались микрососудистого русла ряда органов и тканей. Вызываемая напрямую вирусом и воспалительным процессом эндотелиальная дисфункция может усугублять тканевой отек и способствовать формированию и эскалации протромботического состояния [19]. Подобные наблюдения коррелируют с клиническими данными о более тяжелом течении COVID-19 и худшем прогнозе при наличии хронических заболеваний, исходно сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией (сахарный диабет, заболевания ССС, ожирение, хронические болезни почек). На аутопсийном материале исследователями продемонстрированы микроциркуляторные нарушения и микротромбозы сосудистого русла многих систем органов при COVID-19 [18, 20]. Наличие мультисистемных микрососудистых тромбозов в сочетании с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы, ферритина, билирубина, снижением гаптоглобина, анемией, появлением шизоцитов в периферической крови и признаками поражения почек и миокарда характерно для тромботической микроангиопатии (ТМА); отдельные черты данной патологии могут проследиваться и при тяжелом течении COVID-19 с коагулопатией [20, 21]. На сегодняшний день считается, что коагулопатия при новой коронавирусной инфекции – это отдельное состояние, клинические и лабораторные черты которого пересекаются с коагулопатией при сепсисе/ДВС-синдроме, гемофагocитар-

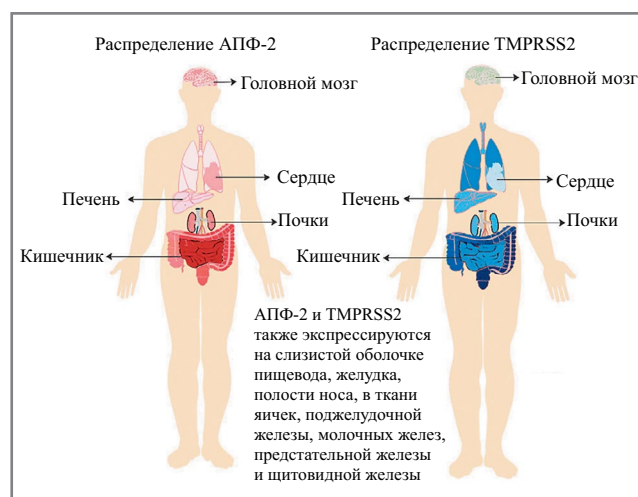


Рис. 2. Распределение рецепторов АПФ-2 и TMPRSS2 в различных системах органов человека. Интенсивность цвета отражает уровень экспрессии генов данных рецепторов (адаптировано [11]).

Fig. 2. Distribution of ACE2 and TMPRSS2 receptors in various human organ systems. The color intensity reflects the level of gene expression of these receptors (adapted [11]).

ном лимфогистиоцитозе (HLH), антифосфолипидном синдроме (АФС) и ТМА, однако в точности не воспроизводят ни одну из перечисленных патологий [22]. В табл. 2 представлена сравнительная характеристика коагулопатий при различных состояниях.

По мере накопления данных по течению COVID-19 оказалось, что поражения ССС (миокард) могут регистрироваться вплоть до 20–25% от общей когорты пациентов [23, 24]. Описаны отдельные случаи тяжелого и даже фуль-

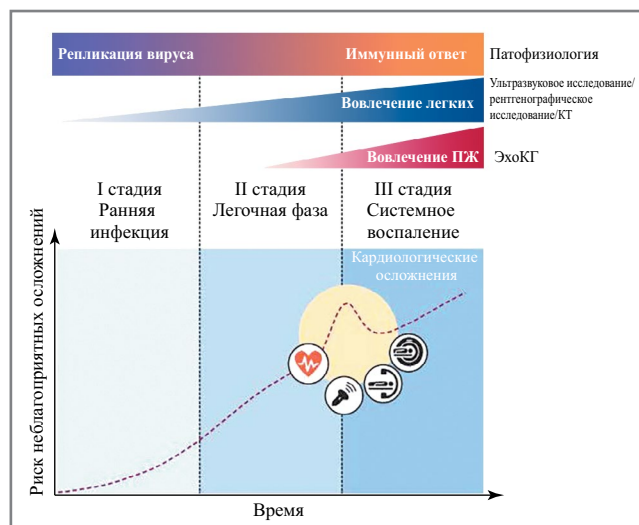


Рис. 3. Патофизиология и клиническая прогрессия COVID-19 (адаптировано [28]).

Fig. 3. Pathophysiology and clinical progression of COVID-19 (adapted from [28]).

минантного миокардита с кардиогенным шоком [25–27]. С клинической точки зрения спектр кардиологической патологии может охватывать широкий круг состояний, начиная от субклинического миокардиального повреждения и заканчивая тяжелым миокардитом с кардиогенным шоком, и возникать практически в любую фазу SARS-CoV-2-инфекции (рис. 3). Условно можно выделить следующие группы клинических сценариев:

- 1) первичное кардиальное повреждение, обусловленное непосредственным влиянием вируса;
- 2) вторичное повреждение;
- 3) отягощение состояния/возникновение осложнений на фоне существующей кардиологической патологии [28].

Первичное кардиальное повреждение, по мнению исследователей, обуславливается вирусным тропизмом к эндотелию и миокарду, что отражает распределение рецептора АПФ-2. На сегодняшний день задокументированных случаев обнаружения РНК SARS-CoV-2 в кардиомиоцитах не описано, тем не менее по данным морфологических исследований при SARS-CoV-инфекции РНК вируса обнаруживалась в 35% образцов миокарда наряду с макрофагальной инфильтрацией и признаками повреждения кардиомиоцитов [29]. Однако описаны серия случаев тяжелого миокардита с левожелудочковой недостаточностью при подтвержденной COVID-19 [25, 26, 30–32] и случай миокардита с жизнеугрожающей тампонадой [32], также без выявления в перикардиальной жидкости РНК вируса.

В рамках COVID-19 возможно также вторичное повреждение миокарда, не обусловленное непосредственным действием вируса, а являющееся следствием иных патофизиологических процессов. Так, при аутопсийном исследовании образцов от умерших взрослых пациентов с РДС в миокарде обнаруживали интерстициальную инфильтрацию мононуклеарами без структурных повреждений кардиомиоцитов [33]. Провоспалительные цитокины, обуславливающие развитие синдрома цитокинового шторма, способны повреждать кардиомиоциты и участвовать в патологическом ремоделировании полостей сердца, а также негативно влиять на инотропную функцию и метаболизм миокарда [28, 34], а ИЛ-1, в свою очередь, может участвовать в атеротромботических событиях. В условиях дестабилизации атеро-

Таблица 3. Кардиологические осложнения COVID-19
Table 3. Cardiac complications of COVID-19

Патогенетический механизм	Клинические проявления
Первичное поражение	
Прямое вирусное повреждение (гипотеза)	Миокардит
Вторичное поражение	
Цитокиновый шторм	Миокардит
Кислородный дисбаланс	Инфаркт миокарда 2-го типа
Гиперкоагуляция	Инфаркт миокарда 1-го типа
Нестабильность атеросклеротической бляшки	
Гиперкоагуляция	Тромбоэмболии
Воспаление легочной ткани	Повышение постнагрузки на правые отделы сердца
Гипоксическая вазоконстрикция	
Режимы вентиляции с положительным давлением в конце выдоха	
Легочные тромбоэмболии	
Декомпенсация существующей патологии ССС	
Метаболическая потребность при инфекции	Декомпенсация ХСН
Цитокиновый шторм	
Гипоксия	Аритмии
Цитокиновый шторм	
Побочные эффекты препаратов (удлинение QT)	

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

склеротических бляшек на фоне прокоагулянтного состояния увеличивается риск тромботических событий, включая инфаркт миокарда 1-го типа и тромбоэмболию легочной артерии [28]. Гипоксия способна также индуцировать повреждение миокарда и приводить к инфаркту 2-го типа [35]. Отдельным повреждающим кардиомиоциты фактором может быть и нарушенная легочная гемодинамика. При тяжелом течении COVID-19-пневмонии и применении методик вентиляции постоянного положительного давления в конце выдоха возможно повышение постнагрузки на правый желудочек из-за повышенного давления в легочной артерии и роста сопротивления сосудов легких. Данные эффекты могут усугубляться при реализации рефлекса легочной гипоксической вазоконстрикции на фоне тромбоэмболий.

Достаточно часты наблюдения по утяжелению течения и декомпенсации предсуществующих болезней ССС у пациентов с COVID-19. Данное обстоятельство послужило причиной выделения таких пациентов в отдельную группу риска тяжелого течения инфекции. Считается, что в развитии подобного сценария участвуют многие факторы, включая гипоксию, системное воспаление с повреждающим действием цитокинов, побочные эффекты применяемых препаратов (гидроксихлорохин и азитромицин) [36]. В табл. 3 обобщены варианты кардиального повреждения и их возможные механизмы.

Наряду с перечисленными ситуациями, когда кардиологическая патология может как проявляться в клинической картине SARS-CoV-2-инфекции параллельно с поражением легких, так и выступать на передний план, в литературе упоминаются отдельные описания изменений миокарда,

Таблица 4. Структура изменений пери/миокарда по данным ЭхоКГ в обследованной группе**Table 4. The structure of peri/myocardial changes according to EchoCG in the examined group**

Общая группа, обследованные пациенты	Изменения по данным ЭхоКГ	Характер изменений по ЭхоКГ	Дополнительно
31	20 (64,5%)	2 (10%) человека – включения в миокарде	
		4 (20%) человека – диастолическая дисфункция 1-го типа	
			9 (64,3%) человек – диастолическая дисфункция 1-го типа и включения в миокарде
		14 (70%) человек – сочетания изменений	3 (21,4%) человека – диастолическая дисфункция 1-го типа и гидроперикард
			1 (7,1%) человек – включения в миокарде и гидроперикард
			1 (7,1%) человек – все перечисленное

выявляемые при помощи дополнительных методов обследования уже после выздоровления от COVID-19. Данное обстоятельство указывает на более частое вовлечение ССС в патологический процесс и лишний раз свидетельствует о мультисистемности новой коронавирусной инфекции.

В одном из исследований на примере немецкой когорты из 100 пациентов, недавно излечившихся от COVID-19, при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) продемонстрировано, что миокард и перикард вовлекался в патологический процесс у 78 (78%) пациентов, а признаки продолжающегося миокардита регистрировались у 60% пациентов. Данные состояния не зависели от наличия предсуществующей патологии сердца, тяжести и особенностей течения COVID-19 у этих пациентов, а также времени от момента постановки диагноза [37]. Медиана времени от момента постановки диагноза COVID-19 до МРТ составила 71 день (64–92 дня). В сравнении с группой здоровых и лицами с идентичными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших COVID-19, отмечалось снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), большие объемы ЛЖ, усиление нативного МР-сигнала в T1- и T2-режимах и перикардальное увеличение LGE при МРТ с контрастом. Считается, что усиление сигнала в T1-режиме отражает диффузный фиброз и/или отек миокарда, тогда как аналогичные отклонения в T2 специфичны для отека, а повышенное накопление контраста с LGE свидетельствует в пользу повреждения и воспаления кардиомиоцитов [38]. Пациентам с наиболее выраженными изменениями по МРТ проведена эндомикардиальная биопсия, по данным которой обнаружено активное лимфоцитарное воспаление [37]. Результаты данного исследования подчеркивают необходимость изучения отдаленных кардиоваскулярных последствий у всех пациентов, перенесших COVID-19, и важность разработки эффективной профилактической вакцины.

В заключение мы хотели бы привести результаты собственного наблюдения за случайной группой пациентов, которые перенесли в анамнезе COVID-19 и затем обратились в частную поликлинику для проведения эхокардиографического обследования как в связи с наличием малодифференцированных жалоб в виде слабости, периодического чувства «нехватки воздуха», сердцебиений, колебаний артериального давления, так и по рекомендации кардиолога, в качестве планового обследования. Эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковом аппарате ALOKA

ProSound F75. Группа состояла из 31 пациента: 26 (83,9%) женщин и 5 (16,1%) мужчин. Медиана возраста в группе в целом составила 53 года (17–78 лет), среди женщин – 56 лет (35–78 лет), среди мужчин – 43 года (17–50 лет). Медиана времени от момента заболевания до проведения эхокардиографии (ЭхоКГ) составила 3,5 мес (разброс 1–7 мес). Только у 6 (19,4%) пациентов из группы – кардиологический анамнез в виде диагностированной ранее артериальной гипертензии. У 22 (71%) пациентов диагноз COVID-19 подтвержден на основании типичных изменений по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, положительных результатов на РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции из носо-/ротоглотки в группе обследованных не зарегистрировано. Относительно объема поражения легочной ткани пациенты распределились следующим образом: КТ-1 (до 25% легочной ткани) – у 16 (72,7%) человек; КТ-2 (25–50%) – у 4 (18,2%) человек; КТ-3 (50–75%) – у 2 (9,1%) человек. Из общей группы 9 (29%) пациентов находились на стационарном лечении, из них 1 пациентка – в реанимационном отделении (искусственная вентиляция легких не проводилась). Медикаментозное лечение COVID-19 осуществлялось согласно временным клиническим рекомендациям с применением симптоматических средств, антибактериальных препаратов, антикоагулянтов и кортикостероидов.

По результатам проведенного ЭхоКГ какие-либо изменения, которые условно можно отнести к последствиям перенесенной COVID-19, регистрировались у 20 (64,5%) обследованных. К сожалению, только 9 пациентам из этих 20 ранее проводили эхокардиографическое исследование, и во всех 9 случаях изменений не отмечено. Недостаточность данных не позволяет однозначно ассоциировать факт наличия изменений и перенесенной инфекции, но, безусловно, заставляет задуматься. Среди изменений регистрировались следующие: наличие гиперэхогенных включений в миокарде, диастолическая дисфункция 1-го типа и сочетания изменений. Сочетания включали диастолическую дисфункцию 1-го типа и наличие включений в миокарде; диастолическую дисфункцию 1-го типа и невыраженный гидроперикард (до 100–150 мл); наличие включений в миокарде и невыраженный гидроперикард и все перечисленное вместе. Структура выявленных изменений представлена в **табл. 4**.

Изменения в миокарде представлены в виде округлых гиперэхогенных, единичных или немногочисленных диффузно расположенных включений от 1,5 до 3,2 мм в диа-

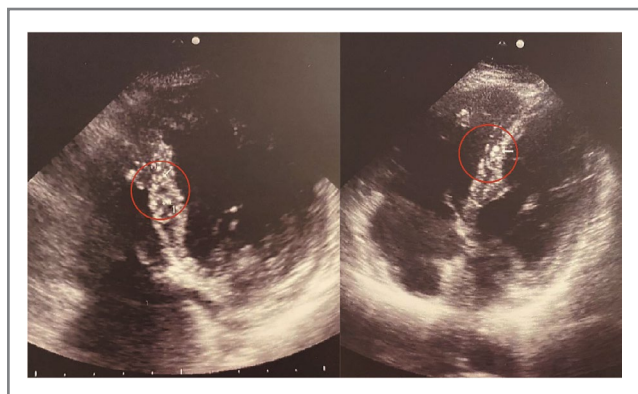


Рис. 4. ЭхоКГ, апикальная 4-камерная позиция, примеры включений в толще межжелудочковой перегородки.

Fig. 4. EchoCG, apical 4-chamber position, examples of inclusions in the thickness of the interventricular septum.

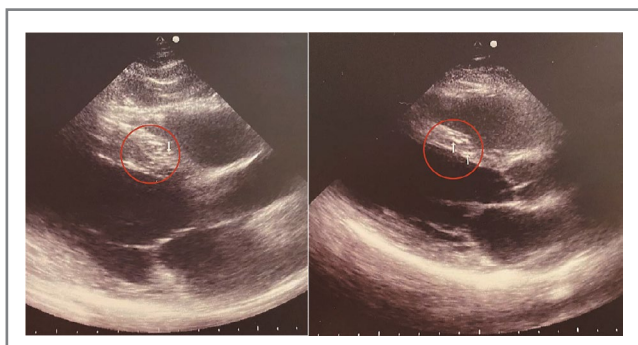


Рис. 5. ЭхоКГ, парастеральная позиция, длинная ось ЛЖ, примеры линейных участков фиброза в межжелудочковой перегородке.

Fig. 5. EchoCG, parasternal position, left ventricle long axis, examples of linear areas of fibrosis in the interventricular septum.

метре, локализующихся в основном в межжелудочковой перегородке или в толще задней стенки ЛЖ (рис. 4). Эти включения визуально отличались от обычно выявляемых участков мелкоочагового фиброза, например после перенесенного миокардита или при ишемической болезни сердца и кардиосклерозе, когда очаги носят преимущественно линейный характер (рис. 5). Относительно диастолической дисфункции достаточно сложно сделать однозначный вывод, так как к данному состоянию могут приводить различные факторы. Однако наличие включений в миокарде, которые гипотетически могут быть последствиями специфического миокардита или изменениями на фоне перенесенного ТМА-подобного состояния при COVID-19, и гидроперикарда соотносятся с результатами немецкой когорты пациентов [37]. Важно отметить, что обнаружение описанных изменений требует от специалиста ультразвуковой диагностики высокой квалификации и достаточного уровня насмотренности. В течение периода набора данных в поле зрения также попал пациент 21 года, не болевший COVID-19, но у которого по данным ЭхоКГ в миокарде обнаружена группа мелкоочаговых округлых гиперэхогенных включений до 2,5 мм с сохраненной диастолической и систолической функцией (рис. 6).

Однозначное объяснение этому привести сложно, но, возможно, пациент мог перенести в анамнезе респиратор-



Рис. 6. Пример включений в межжелудочковой перегородке у пациента 21 года, не переносившего COVID-19.

Fig. 6. An example of inclusions in the interventricular septum in a 21-year-old patient who didn't have COVID-19.

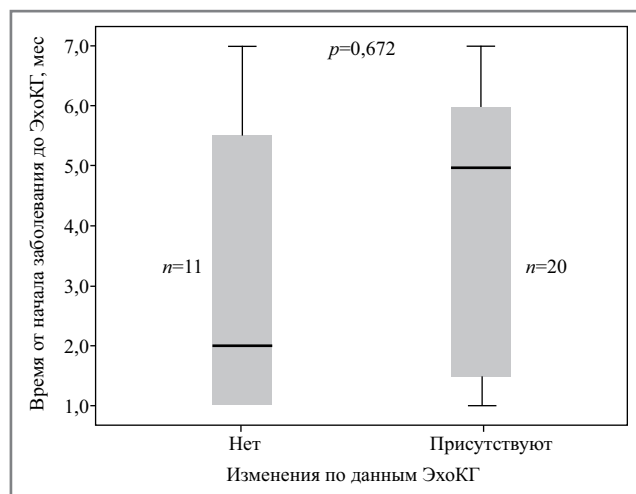


Рис. 7. Сравнение результатов ЭхоКГ у пациентов, перенесших COVID-19, и времени от начала заболевания.

Примечание: p – вероятность различий для подгрупп по критерию Манна–Уитни, значение показателя менее 0,05 является статистически значимым.

Fig. 7. Comparison of EchoCG results in COVID-19 survivors and time from disease onset.

ную инфекцию с вовлечением миокарда, этиологическим фактором которой являлся другой представитель группы коронавирусов.

При анализе данных, полученных при ЭхоКГ в группе перенесших COVID-19, оказалось, что выявленные изменения перикарда не зависели от давности начала заболевания, как показано на рис. 7.

Также возникновение описанных ЭхоКГ-изменений у обследованных не зависело от факта госпитализации и пребывания в стационаре (отношение шансов 1,143, 95% доверительный интервал 0,223–5,866) и стадии поражения легких по КТ (отношение шансов 0,60, 95% доверительный интервал 0,066–5,447).

Таким образом, на сегодняшний день накоплено достаточно много информации относительно вариаций течения

COVID-19, зачастую изменения затрагивают не только легкие и респираторный тракт, а особенности патогенеза позволяют в ряде случаев сделать заключение о мультисистемности патологии. Вовлечение ССС возможно и при нетяжелом течении инфекции независимо от выраженности симптоматики, что требует дальнейшего детального изучения. По всей видимости, целесообразно рекомендовать всем пациентам, перенесшим новую коронавирусную ин-

фекцию, проведение ЭхоКГ и дальнейшее наблюдение при обнаружении изменений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа
АФС – антифосфолипидный синдром
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИЛ – интерлейкин
КТ – компьютерная томография
ЛЖ – левый желудочек
МРТ – магнитно-резонансная томография

РДС – респираторный дистресс-синдром
ССС – сердечно-сосудистая система
ТМА – тромботическая микроангиопатия
ЭхоКГ – эхокардиография
HLH – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
MAS – синдром активации макрофагов
sHLH – вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Guan W, Ni ZY, Yu Hu, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. DOI:10.1056/NEJMoa2002032
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. DOI:10.1016/s2213-2600(20)30116-8
- Misra D, Agarwal V, Gasparyan AOZ. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2055-62. DOI:10.1007/s10067-020-05073-9
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117(20):10970-5. DOI:10.1073/pnas.2005615117
- McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e437-45. DOI:10.1016/S2665-9913(20)30121-1
- Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7. DOI:10.1111/jth.14768
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(1):1-7. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102537
- Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clin Imaging*. 2020;66:35-41. DOI:10.1016/j.clinimag.2020.05.013
- Dong M, Zhang J, Ma X, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110678
- Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-92. DOI:10.1007/s11684-020-0754-0
- Pan XW, Xu D, Zhang H, et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Int Care Med*. 2020;46(6):1114-6. DOI:10.1007/s00134-020-06026-1
- Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: A bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *BioRxiv*. 2020:2020.01.30.927806. DOI:10.1101/2020.01.30.927806
- Guo AX, Cui JJ, OuYang QY, et al. The clinical characteristics and mortal causes analysis of COVID-19 death patients. *MedRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.04.12.20062380
- Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1097-100. DOI:10.1093/cvr/cvaa078
- Seow J, Pai R, Mishra A. ScRNA-seq reveals ACE2 and TMPRSS2 expression in TROP2+ Liver Progenitor Cells: Implications in COVID-19 associated Liver Dysfunction. *BioRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.03.23.002832
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120-8. DOI:10.1056/NEJMoa2015432
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23(2):168-75. DOI:10.1161/01.ATV.0000051384.43104.FC
- Campbell CM, Kahwash R. Will Complement Inhibition Be the New Target in Treating COVID-19-Related Systemic Thrombosis? *Circulation*. 2020;141(22):1739-41. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419
- Wang X, Sahu KK, Cerny J. Coagulopathy, endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy and complement activation: potential role of complement system inhibition in COVID-19. *J Thromb*. 2020:1-6. DOI:10.1007/s11239-020-02297-z
- Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24(1). DOI:10.1186/s13054-020-03077-0
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Col Cardiol*. 2020;75(18):2352-71. DOI:10.1016/j.jacc.2020.03.031
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141:1648-55. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
- Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2021;42(2):206. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa190
- Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-24. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1096
- Wei X, Fang Y, Hu H. Glucocorticoid and immunoglobulin to treat viral fulminant myocarditis. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2122. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa357

28. Agricola E, Beneduce A, Esposito A, et al. Heart and Lung Multimodality Imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(8):1792-808. DOI:10.1016/j.jcmg.2020.05.017
29. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618-25. DOI:10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x
30. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1861-2. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa286
31. Doyen D, Mocer P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet*. 2020;395(10235):1516. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30912-0
32. Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2130. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa253
33. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Case Report Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
34. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair and remodeling. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(5):255-65. DOI:10.1038/nrcardio.2014.28
35. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143-53. DOI:10.1093/eurheartj/ehw149
36. Aghagholi G, Gallo Marin B, Soliman LB, Sellke FW. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Surg*. 2020;35(6):1302-5. DOI:10.1111/jocs.14538
37. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Editorial Supplemental content. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265-73. DOI:10.1001/jamacardio.2020.3557
38. Puntmann VO, Valbuena S, Hinojar R, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research: Part I – Analytical validation and clinical qualification. *J Cardiovas Magn Reson*. 2018;20(1). DOI:10.1186/s12968-018-0484-5

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.02.2021



OMNIDOCTOR.RU

Вакцинация против гриппа и прогноз пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

О.А. Дмитриева[✉], О.Ю. Миронова, В.В. Фомин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Сердечно-сосудистые и респираторные заболевания занимают одни из лидирующих позиций среди причин смертности населения в мире более 15 лет. По результатам разных исследований выявлена четкая взаимосвязь между заболеваемостью гриппом и декомпенсацией сердечно-сосудистых заболеваний, что ведет к развитию острого коронарного синдрома, острой сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Также заболеваемость гриппом связана с увеличением продолжительности госпитализации, расходов на лечение и смертности пациентов. Вакцинация против гриппа, особенно у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, является одной из важнейших мер вторичной профилактики. Статья посвящена обзору проблем вакцинации против гриппа, изучению прогноза пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, а также общим моментам в патогенезе гриппа и сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, грипп, сердечно-сосудистый риск, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, вакцинация против гриппа

Для цитирования: Дмитриева О.А., Миронова О.Ю., Фомин В.В. Вакцинация против гриппа и прогноз пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1100–1105. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201023

REVIEW

Influenza vaccination and prognosis for patients with high cardiovascular risk

Olga A. Dmitrieva[✉], Olga Iu. Mironova, Victor V. Fomin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Cardiovascular and respiratory diseases have been one of the leading causes of mortality in the world for over 15 years. According to the results of various studies, a clear connection was revealed between the incidence of influenza and the decompensation of cardiovascular diseases, which leads to the development of acute coronary syndrome, acute heart failure and myocardial infarction. Also, the incidence of influenza is associated with an increase in the length of hospitalization, treatment costs and patient mortality. Influenza vaccination, especially in patients with high cardiovascular risk, is one of the most important secondary prevention measures. The article is dedicated to an overview of the problems of vaccination against influenza, the study of the prognosis of patients with high cardiovascular risk, as well as general points in the pathogenesis of influenza and cardiovascular diseases.

Keywords: cardiovascular diseases, influenza, cardiovascular risk, acute coronary syndrome, myocardial infarction, influenza vaccination

For citation: Dmitrieva OA, Mironova Olu, Fomin VV. Influenza vaccination and prognosis for patients with high cardiovascular risk. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (9): 1100–1105. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201023

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые (ССЗ) и респираторные заболевания являются одними из важнейших причин смертности населения в мире более 15 лет [1]. Человек может заболеть гриппом в любом возрасте. Однако повышенному риску развития болезни или осложнений в результате инфицирования подвержены такие группы, как беременные женщины, дети в возрасте до 59 мес, пациенты старше 65 лет, люди с хроническими заболеваниями (такими как хронические болезни сердца, легких и почек, нарушения метаболизма, нарушения неврологического развития, болезни печени и крови) и ослабленным иммунитетом (в результате ВИЧ/СПИДа, химиоте-

рапии или лечения стероидами, а также в связи со злокачественными новообразованиями) [2]. В рамках данной статьи рассматривается взаимосвязь между инфицированием вирусом гриппа и ССЗ. Заболеваемость гриппом связана с более высокой смертностью у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и развитием таких острых сердечно-сосудистых событий, как острый коронарный синдром (ОКС) и острая сердечная недостаточность [3]. Согласно последним рекомендациям Европейского регионального бюро ВОЗ для уменьшения вероятности заражения гриппом и предотвращения последующей госпитализации особенно необходима вакцинация лиц с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [4].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Дмитриева Ольга Александровна – клин. ординатор каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та. Тел.: +7(499)248-64-79; e-mail: olga.dm.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9240-9513

Миронова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-5820-1759

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и ДПО, зав. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-2682-4417

[✉]Olga A. Dmitrieva. E-mail: olga.dm.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9240-9513

Olga Iu. Mironova. ORCID: 0000-0002-5820-1759

Victor V. Fomin. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по инфаркту миокарда (ИМ) с и без острого подъема сегмента *ST* электрокардиограммы ежегодная вакцинация против гриппа рекомендована всем пациентам, перенесшим ИМ [5, 6].

Европейское общество кардиологов также упоминает о важности вакцинации от гриппа в своих рекомендациях по лечению ИМ [7].

Патогенез

Так какова взаимосвязь между заболеваемостью гриппом и пациентами с ССЗ? Стоит отметить, что острые респираторно-вирусные заболевания, к которым относится грипп, ведут к развитию ОКС через активацию воспалительных, коагуляционных процессов, эндотелиальной дисфункции, что вызывает начало лихорадки, тахикардию, дегидратацию и секрецию провоспалительных медиаторов и в совокупности может приводить к окклюзирующему/неокклюзирующему тромбозу, изменениям перфузии коронарных артерий и метаболического баланса [8, 9] (рис. 1).

Учитывая важную роль воспаления в патогенезе ССЗ, в настоящее время С-реактивный белок и другие медиаторы воспаления могут стать самостоятельными предвестниками развития и декомпенсации кардиоваскулярных заболеваний [10, 11].

Грипп у пациентов с ССЗ

Анализ исходов госпитализации показал, что у грипп-инфицированных пациентов чаще развивается ИМ без подъема сегмента *ST*, они относятся к более старшей возрастной категории (62–85 лет), выявлена взаимосвязь с половой принадлежностью (женский пол) [12]. Кроме того, ИМ при инфицировании гриппом развивается чаще у пациентов с сопутствующими метаболическими заболеваниями. Анализ больничной смертности, наличия дыхательной недостаточности, острого повреждения почек, полиорганной недостаточности также показал более высокий уровень в группе ИМ с сопутствующей инфекцией гриппа [12, 13]. Риск развития ИМ или инсульта возрастает в первые 3 дня после начала заболевания острыми респираторными вирусными инфекциями [14, 15].

Также мы проанализировали данные исследований типа «случай-контроль» о связи между гриппом и ИМ в период с 2000 по 2016 г. [16–23] (табл. 1). Каждая из указанных работ является информативной, однако для соотношения результатов и более полного понимания проблемы необходимы унификация и стандартизация показателей по возрасту, дизайну исследования, параметрам исключения, сопутствующим заболеваниям. Очень важно помнить и об эволюции методов лечения ИМ (уменьшение использования тромболитической терапии, увеличение количества проводимых чрескожных коронарных вмешательств, а также появление новых препаратов).

Вакцинация

По данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации в рамках подготовки к эпидсезону по гриппу и острой респираторной вирусной инфекции 2020–2021 гг. привито 85,9 млн человек (59% от численности населения). С 2005 по 2021 г. отмечено увеличение числа вакцинированных в 4 раза, а также снижение числа заболевших в 18 раз. В настоящее время в России зарегистрировано около 20 вакцин российского и зарубежного производства для профилактики гриппа.



Рис. 1. Взаимосвязь гриппа и ОКС.

Fig. 1. The relationship of influenza with acute coronary syndrome (ACS).

По результатам оценки эффективности, безопасности и иммуногенности у лиц старше 60 лет с сопутствующими ССЗ отечественные вакцины показали уровень сероконверсии в диапазоне 49,5–68,5%, кратность прироста – 2,8–5,7, уровень серопротекции – 83,7–84,8%. Также была отмечена хорошая переносимость вакцинации [25].

Вирус гриппа подвержен постоянным генетическим и антигенным изменениям, в состав вакцины входят вирусы, которые будут циркулировать в настоящем сезоне.

Эффективность вакцинации можно разделить на неспецифическую и специфическую соответственно. К неспецифической можно отнести уменьшение вероятности заболевания гриппом и уменьшение воспалительной активности. К специфической, в свою очередь, относится так называемая перекрестная реакция между антителами к вирусу гриппа и рецепторами брадикинина, что косвенно ведет к увеличению кровотока, вазодилатации и, возможно, ангиогенезу [26].

Однако не стоит исключать и «healthy user»-эффект. Такие пациенты ответственно относятся не только к вакцинации, но и к своему здоровью в целом, что включает умеренную физическую активность, правильное питание, своевременные визиты к врачу [27, 28].

В нескольких клинических исследованиях и метаанализах была продемонстрирована эффективность вакцинации против гриппа в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, госпитализации и общей смертности на 15–45%. Также отмечено, что вакцинация против гриппа ведет к снижению смертности на 68%, спасая таким образом 91 тыс. пациентов в год [29].

Однако ко вторичной профилактике ИМ относится не только вакцинация против гриппа. По результатам нескольких исследований, при отказе пациента от курения относительный риск развития ИМ снижается от 32 до 42% [30, 31]. Крупные рандомизированные исследования также показали эффективность гиполипидемической терапии

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследований, посвященных ИМ и гриппу (по M. Barnes и соавт. [24])**Table 1. Comparative characteristics of studies dedicated to myocardial infarction (MI) and influenza (according to M. Barnes et al. [24])**

Автор, год, исследование	Место проведения	Дизайн исследования	Возраст участников	Наличие предыдущих ИМ	Вакцинация в группе случаев, n/N (%)	Вакцинация в контрольной группе, n/N (%)	ОШ (95% ДИ)	Скорректированные искажающие факторы
M. Naghavi и соавт., 2000 [16]	Хьюстон, США	Проспективное исследование на базе кардиологического амбулаторного отделения университетской больницы	Случай: 62±11,9; контроль: 64,6±13,5	Случай/контроль: все – с ИМ в анамнезе	50/109 (67,0)	73/109 (67,0)	0,42 (0,24–0,72)	Курение, ГБ, текущая гиперхолестеринемия, прием витаминов, физическая активность (20–30 мин, 3–4 раза в неделю), вакцинация против гриппа в анамнезе, возраст ≥60 лет
D. Meyers и соавт., 2004 [17]	Канзас, США	Ретроспективное исследование с последующим наблюдением пациентов	Случай: 66±11; контроль: 74±11	Критерии исключения не указаны	177/335 (52,8)	126/199 (63,3)	0,65 (0,45–0,43)	Пол, возраст, ИМТ, курение, отягощенный семейный анамнез, ССЗ в анамнезе, инфекции верхнего респираторного тракта в анамнезе или за 2 нед до ИМ
J. Heffelfinger и соавт., 2006 [18]	Сиэтл, США	Ретроспективное исследование базы данных	Случай: 72,9; контроль: 73,7	Случай: предыдущие ИМ исключены; контроль: ГБ у мужчин	494/750 (65,8)	1145/1735 (66,0)	0,99 (0,83–1,19)	Возраст, пол, история лечения ГБ, индексный год, ранее существующие ССЗ, наличие леченой гиперлипидемии, СД, курение и ХОБЛ/БА
J. Puig-Barberà и соавт., 2007 [19]	Валенсия, Испания	Проспективное исследование на базе больницы	Случай: 75,7; контроль: 78,8	Нет	114/144 (79,2)	181/258 (70,2)	1,61 (1,0–2,62)	Оценка склонности, по крайней мере 3 сердечно-сосудистых фактора риска
A. Siriwardena и соавт., 2010 [20]	Англия	Ретроспективное исследование репрезентативной базы данных	≥40 лет	Нет	8472/16 012 (52,9)	32 081/62 694 (51,2)	1,07 (1,04–1,11)	Возраст, пол, курение, СД, ГБ, ССЗ, гиперлипидемия, семейный анамнез по ИМ
C. Warren-Gash и соавт., 2013 [21]	Лондон, Англия	Проспективное исследование на базе больницы, 2009–2010 эпидемиологический сезон гриппа	≥40 лет	Случай: предыдущие ИМ возможны; контроль: исключен ИМ в предыдущий месяц	30/70 (42,9)	29/64 (45,3)	0,91 (0,46–1,79)	Возраст, пол, месяц приема и история ИМ
C. MacIntyre и соавт., 2013 [22]	Сидней, Австралия	Проспективное исследование на базе больницы	≥40 лет	Случай: предыдущие ИМ могли быть (число неизвестно); контроль: ИМ, ТИА или инсульт отсутствуют в течение предыдущих 12 мес	92/275 (33,5)	184/284 (64,8)	0,27 (0,19–0,39)	Возраст, пол, курение, уровень холестерина

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследований, посвященных ИМ и гриппу (по М. Barnes и соавт. [24]). Окончание
Table 1. Comparative characteristics of studies dedicated to myocardial infarction (MI) and influenza (according to M. Barnes et al. [24]). End

Автор, год, исследование	Место проведения	Дизайн исследования	Возраст участников	Наличие предыдущих ИМ	Вакцинация в группе случаев, n/N (%)	Вакцинация в контрольной группе, n/N (%)	ОШ (95% ДИ)	Скорректированные искажающие факторы
S. Hsu и соавт., 2016 [23]	Тайвань	Проспективное исследование базы данных национального исследовательского института Тайваня	≥65 лет	Нет	9305 (45)	109 007 (54)	0,737 (0,527–1,029)	Возраст, пол, уровень дохода, БА, ХОБЛ, ИБС, предыдущие ИМ, ХСН, ГБ, СД, заболевания печени и почек, рак, пневмонии, гриппоподобные заболевания

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Методы вторичной профилактики ИМ (сравнение эффективности)

Table 2. Methods for secondary prevention of myocardial infarction (comparison of effectiveness)

Методы вторичной профилактики	Эффективность в качестве снижения риска развития ИМ (%)
Вакцинация против гриппа	15–45
Антигипертензивная терапия	17–25
Антигиперлипидемическая терапия статинами	19–30
Отказ от курения	32–43

статины в качестве вторичных профилактических мер на 19–30% [32, 33]. Не последняя роль отведена антигипертензивной терапии, которая уменьшает риск развития ОКС на 17–25% [34, 35] (табл. 2). По разным данным, значительная часть бюджета здравоохранения расходуется на лечение ОКС и других ССЗ. Таким образом, вакцинация против гриппа является эффективным, относительно недорогим, основанным на доказательствах, простым, эффективным методом вторичной профилактики [36].

Заключение

В настоящее время в Российской Федерации необходимо проведение крупных исследований для учета пациентов с ССЗ, оценки числа вакцинированных пациентов. По мнению авторов, учитывая все собранные материалы (обзоры,

метаанализы, рандомизированные клинические исследования), необходимо вакцинировать всех пациентов старше 65 лет, особенно с ССЗ. С каждым годом смертность от ССЗ в мире существенно возрастает за счет увеличения продолжительности жизни, распространенности факторов риска, увеличения темпа жизни. Ежедневно в России от ССЗ умирает 1 человек каждые 28 с, или более 3 тыс. человек в день [37]. Существует острая необходимость в проведении официальных регистров пациентов с болезнями системы кровообращения с последующим освещением полученных результатов. Однако, по результатам исследований, грипп значительно влияет на смертность у людей с болезнями сердца [38].

В условиях пандемии врачи практического и научного звена в основном ориентированы на новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. Однако также не стоит забывать о присутствии в мире и таких заболеваний, как грипп. Особенно важным моментом является защита пациентов с ССЗ. Приверженность вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции позволит предотвратить декомпенсацию уже имеющихся заболеваний, развитие нежелательных осложнений. Также благодаря предотвращению госпитализации уменьшится риск заражения пациента COVID-19 [39]. Необходимо просвещение медицинских работников о пользе вакцинации против гриппа, что, в свою очередь, позволит также сформировать у населения положительное отношение к этой важнейшей мере профилактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ИМ – инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1701794. DOI:10.1183/13993003.01794-2017
- Graham-Rowe D. Epidemiology: Racing against the flu. *Nature*. 2011;480(7376):S2-3. DOI:10.1038/480S2a
- Vardeny O, Udell JA, Joseph J, et al. High-dose influenza vaccine to reduce clinical outcomes in high-risk cardiovascular patients: Rationale and design of the INVESTED trial. *Am Heart J*. 2018;202:97-103. DOI:10.1016/j.ahj.2018.05.007
- For Europe WHORO. WHO Regional Office for Europe recommendations on influenza vaccination for the 2020/2021 season during the ongoing COVID-19 pandemic. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2020.
- Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf. Ссылка активна на 24.08.2021 [Clinical guidelines. Acute myocardial infarction with ST segment elevation on electrocardiogram. 2020. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf. Accessed: 24.08.2021 (in Russian)].
- Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы. 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf. Ссылка активна на 24.08.2021 [Clinical guidelines. Acute myocardial infarction without ST segment elevation on electrocardiogram. 2020. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf. Accessed: 24.08.2021 (in Russian)].
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575
- Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine*. 2018;36:202-6. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.11.078
- Muscente F, de Caterina R. Causal relationship between influenza infection and risk of acute myocardial infarction: pathophysiological hypothesis and clinical implications. *Eur Heart J*. 2020;22(Suppl. E):E68-72. DOI:10.1093/EURHEARTJ/SUAA064
- Luan YY, Yao YM. The clinical significance and potential role of C-reactive protein in chronic inflammatory and neurodegenerative diseases. *Front Immunol*. 2018;9:1-8. DOI:10.3389/fimmu.2018.01302
- Garraud O, Kehrel BE, Badimon L, et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Frontiers in Immunology*. *Frontiers Media S.A.* 2018;9:430. DOI:10.3389/fimmu.2018.00430
- Tripathi B, Kumar V, Kalra A, et al. Influence of Influenza Infection on In-Hospital Acute Myocardial Infarction Outcomes. *Am J Cardiol*. 2020;130:7-14. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.05.045
- Cardoso R, Rivera M, Czarny MJ, et al. In-Hospital Management and Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction and Influenza. *Am J Cardiol*. 2020;125(6):840-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.12.032
- Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of Myocardial Infarction and Stroke after Acute Infection or Vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2611-8. DOI:10.1056/nejmoa041747
- Gurfinkel EP, Leon De La Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study: One-year follow-up. *Eur Heart J*. 2004;25(1):25-31. DOI:10.1016/j.ehj.2003.10.018
- Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation*. 2000;102(25):3039-45. DOI:10.1161/01.CIR.102.25.3039
- Meyers DG, Beahm DD, Jurisich PD, et al. Influenza and pneumococcal vaccinations fail to prevent myocardial infarction. *Heart Drug*. 2004;4(2):96-100. DOI:10.1159/000077705
- Heffelfinger JD, Heckbert SR, Psaty BM, et al. Influenza vaccination and risk of incident myocardial infarction. *Hum Vaccin*. 2006;2(4):161-6. DOI:10.4161/hv.2.4.2943
- Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Varea ÁB, et al. Effectiveness of MF59TM-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine*. 2007;25(42):7313-21. DOI:10.1016/j.vaccine.2007.08.039
- Siriwardena AN, Gwini SM, Coupland CAC. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: Matched case – Control study. *CMAJ*. 2010;182(15):1617-23. DOI:10.1503/cmaj.091891
- Warren-Gash C, Geretti AM, Hamilton G, et al. Influenza-like illness in acute myocardial infarction patients during the winter wave of the influenza A H1N1 pandemic in London: A case-control study. *BMJ Open*. 2013;3(5):1-7. DOI:10.1136/bmjopen-2013-002604
- MacIntyre CR, Heywood AE, Kooor P, et al. Ischaemic heart disease, influenza and influenza vaccination: A prospective case control study. *Heart*. 2013;99(24):1843-8. DOI:10.1136/heartjnl-2013-304320
- Hsu SY, Chen FL, Liaw YP, et al. A matched influenza vaccine strain was effective in reducing the risk of acute myocardial infarction in elderly persons: A population-based study. *Med (United States)*. 2016;95(10):1-6. DOI:10.1097/MD.0000000000002869
- Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: A meta-analysis of case-control studies. *Heart*. 2015;101(21):1738-47. DOI:10.1136/heartjnl-2015-307691
- Karaulov AV, Bykov AS, Volkova NV. Review of Grippol Family Vaccine Studies and Modern Adjuvant Development. *Epidemiol Vaccinal Prev*. 2019;18(4):101-19. DOI:10.3163/2073-3046-2019-18-4-101-119
- Wu HH, Chang YY, Kuo SC, Chen YT. Influenza vaccination and secondary prevention of cardiovascular disease among Taiwanese elders – A propensity score-matched follow-up study. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219172. DOI:10.1371/journal.pone.0219172
- Brookhart MA, Patrick AR, Dormuth C, et al. Adherence to Lipid-lowering Therapy and the Use of Preventive Health Services: An Investigation of the Healthy User Effect. *Am J Epidemiol*. 2007;166(3):348-54. DOI:10.1093/aje/kwm070
- Shrank WH, Patrick AR, Brookhart MA. Healthy User and Related Biases in Observational Studies of Preventive Interventions: A Primer for Physicians. *J Gen Intern Med*. 2010;26(5):546-50. DOI:10.1007/s11606-010-1609-1
- Madjid M, Awan I, Ali M, et al. Influenza and atherosclerosis: Vaccination for cardiovascular disease prevention. *Expert Opin Biol Ther*. 2005;5(1):91-6. DOI:10.1517/14712598.5.1.91
- Shah AM, Pfeffer MA, Hartley LH, et al. Risk of all-cause mortality, recurrent myocardial infarction, and heart failure hospitalization associated with smoking status following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2010;106(7):911-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.05.021
- Critchley JA, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):1465-858. DOI:10.1002/14651858.CD003041.pub3
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61350-5
- Sheng X, Wei L, Murphy MJ, MacDonald TM. Statins and total (not LDL) cholesterol concentration and outcome of

- myocardial infarction: Results from a meta-analysis and an observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(11):1071-80. DOI:10.1007/s00228-009-0720-x
34. Ferrari R, Bertrand ME, Remme WJ, et al. Insight into ACE inhibition in the prevention of cardiac events in stable coronary artery disease: The EUROPA trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5(6):1037-46. DOI:10.1586/14779072.5.6.1037
35. England TN. Effect of Ramipril on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2000;343(1):64-6. DOI:10.1056/nejm200007063430113
36. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart.* 2016;102(24):1953-6. DOI:10.1136/heartjnl-2016-309983
37. Shalnova SA, Deev AD. Russian mortality trends in the early XXI century: Official statistics data. *Cardiovasc Ther Prev.* 2011;10(6):5-10. DOI:10.15829/1728-8800-2011-6-5-10
38. Goldstejn EM. Influenza-associated mortality for circulatory and respiratory causes during the 2013–2014 through the 2018–2019 influenza seasons in Russia. *Int J Appl Fundam Res.* 2019;12:9-16. DOI:10.17513/mjpf.12945
39. Vardeny O, Madjid M, Solomon SD. Applying the Lessons of Influenza to COVID-19 During a Time of Uncertainty. *Circulation.* 2020;141(21):1667-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046837
- Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2021



Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у взрослых с врожденными пороками сердца

А.А. Шмальц^{✉1,2}, С.В. Горбачевский^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

После рассмотрения современных определений и классификации легочной гипертензии (ЛГ), ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС), на основе анализа 59 клинических исследований (из них 14 – рандомизированные контролируемые исследования) зарегистрированных в Российской Федерации препаратов приводится доказательная база терапии ЛГ у взрослых с ВПС. Наличие рандомизированного контролируемого исследования бозентана BREATHE-5 и неконтролируемых исследований других препаратов стало основанием для более высокого класса и уровня доказательности бозентана (IB) по сравнению с другими препаратами (IIaC) при синдроме Эйзенменгера в действующих Европейских (ERS/ESC 2015) и обновленных Российских (2020 г.) рекомендациях по ЛГ. Согласно обновленным Европейским (ESC 2020) рекомендациям по ВПС у взрослых «пациентам с синдромом Эйзенменгера и сниженной переносимостью физической нагрузки (дистанция теста 6-минутной ходьбы <450 м) показана монотерапия антагонистами рецепторов эндотелина, а при отсутствии эффективности – комбинированная терапия (IIaB)», «пациентам низкого и промежуточного риска с коррегированными простыми ВПС и прекапиллярной ЛГ рекомендуется пероральная начальная или последовательная комбинированная терапия, пациентов же высокого риска следует лечить начальной комбинацией, включающей парентеральные простаноиды (IA)», и «антагонисты рецепторов эндотелина и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 могут быть рассмотрены у отдельных пациентов после операции Фонтена с повышенным давлением в легочной артерии/легочным сосудистым сопротивлением при отсутствии повышения конечного диастолического давления системного желудочка (IIbC)». Лишь 3 (бозентан, мацитант и селексиапэг) из 7 зарегистрированных в РФ специфических легочных вазодилататоров имеют показания «легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с ВПС и синдромом Эйзенменгера», или «легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с коррегированными простыми ВПС», в инструкциях по применению.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, врожденные пороки сердца, специфические легочные вазодилататоры

Для цитирования: Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у взрослых с врожденными пороками сердца. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1106–1116. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201022

REVIEW

Evidence base for specific pulmonary vasodilators in adults with congenital heart disease

Anton A. Shmalts^{✉1,2}, Sergey V. Gorbachevsky^{1,2}

¹Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

After reviewing the current definitions and classification of pulmonary hypertension (PH) associated with congenital heart disease (CHD), based on an analysis of 59 clinical trials (of which 14 are randomized controlled trials) drugs registered in the Russian Federation, the evidence base for PH therapy in adults with CHD is provided. The presence of a randomized controlled trial of bosentan BREATHE-5 and uncontrolled trials of other drugs became the basis for a higher class and level of evidence of bosentan (IB) compared to other drugs (IIaC) for Eisenmenger syndrome in the current European (ERS/ESC 2015) and updated Russian (2020) guidelines. According to the updated European (ESC 2020) guidelines for congenital heart disease in adults, “in Eisenmenger patients with reduced exercise capacity (6MWT distance <450 m), a treatment strategy with initial endothelin receptor antagonist monotherapy should be considered followed by combination therapy if patients fail to improve (IIaB)”, “in low- and intermediate-risk patients with repaired simple lesions and pre-capillary PH, initial oral combination therapy or sequential combination therapy is recommended and high-risk patients should be treated with initial combination therapy including parenteral prostanoids (IA)” and “endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase 5 inhibitors may be considered in selected patients with elevated pulmonary pressure/resistance in the absence of elevated ventricular end diastolic pressure (IIbC)”. Only three (bosentan, macitentan and selexipag) out of seven specific pulmonary vasodilators registered in the Russian Federation have indications for “pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome” or “pulmonary arterial hypertension associated with corrected simple congenital heart disease” in the instructions for use.

Keywords: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, specific pulmonary vasodilators

For citation: Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Evidence base for specific pulmonary vasodilators in adults with congenital heart disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (9): 1106–1116. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201022

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Шмальц Антон Алексеевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», доц. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Тел.: +7(495)414-79-33; e-mail: shmalztanton@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8937-1796

Горбачевский Сергей Валерьевич – д-р мед. наук, проф., зав. отделением хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», проф. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4193-3320

✉ Anton A. Shmalts. E-mail: shmalztanton@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8937-1796

Sergey V. Gorbachevsky. ORCID: 0000-0002-4193-3320

Согласно обновленным в 2020 г. российским и евразийским клиническим рекомендациям легочная гипертензия (ЛГ) – гемодинамическое и патофизиологическое состояние, характеризующееся повышением среднего давления в легочной артерии (ДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. при катетеризации сердца в покое [1, 2]. Прекапиллярная ЛГ (легочная артериальная гипертензия – ЛАГ) у пациентов с бивентрикулярной гемодинамикой – состояние, при котором среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст., а легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 3 ед. Вуда [1–5]. Посткапиллярная ЛГ при бивентрикулярной гемодинамике – состояние, при котором среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст., а ДЗЛА > 15 мм рт. ст. [1–5].

При врожденных пороках сердца (ВПС) с артериовенозным сбросом повышенное давление в системе ЛА само по себе никак не характеризует морфологические изменения легочных сосудов, а среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. может иметь место как при увеличенном, так и при нормальном ЛСС [4, 5]. Во втором случае повышенное ДЛА не сопровождается легочной сосудистой болезнью и после коррекции ВПС нормализуется. Легочная сосудистая болезнь – состояние, проявляющееся патологическим ремоделированием с уменьшением суммарного внутреннего просвета легочных сосудов [4–9].

После операций «обхода» правых отделов сердца (двунаправленный кавопульмональный анастомоз и операция Фонтена) легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен без участия желудочковой нагнетательной камеры, и низкое ЛСС критически важно. Общепринятого определения ЛГ при унивентрикулярной гемодинамике нет, легочной же сосудистой болезнью после операций «обхода» правых отделов сердца считают состояние, при котором ЛСС > 3 ед. Вуда, а средний транспульмональный градиент (среднее ДЛА минус давление в левом предсердии) > 6 мм рт. ст. [4, 5, 7, 8].

Согласно обновленной классификации VI Всемирного симпозиума (Ницца, 2018) [6, 10, 11] ЛГ при ВПС включена в четыре основные группы ЛГ из пяти выделенных (рис. 1). При ЛАГ, ассоциированной с ВПС, в зависимости от наличия и тяжести легочной сосудистой болезни на дефектах может быть артериовенозный, двунаправленный или веноартериальный (синдром Эйзенменгера) сброс [1–13]. Отдельную подгруппу составляет «ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах», которая характеризуется тяжелой легочной сосудистой болезнью при дефектах малого размера и несущественно увеличенном легочном кровотоке. ЛАГ также может сохраняться или прогрессировать после хи-

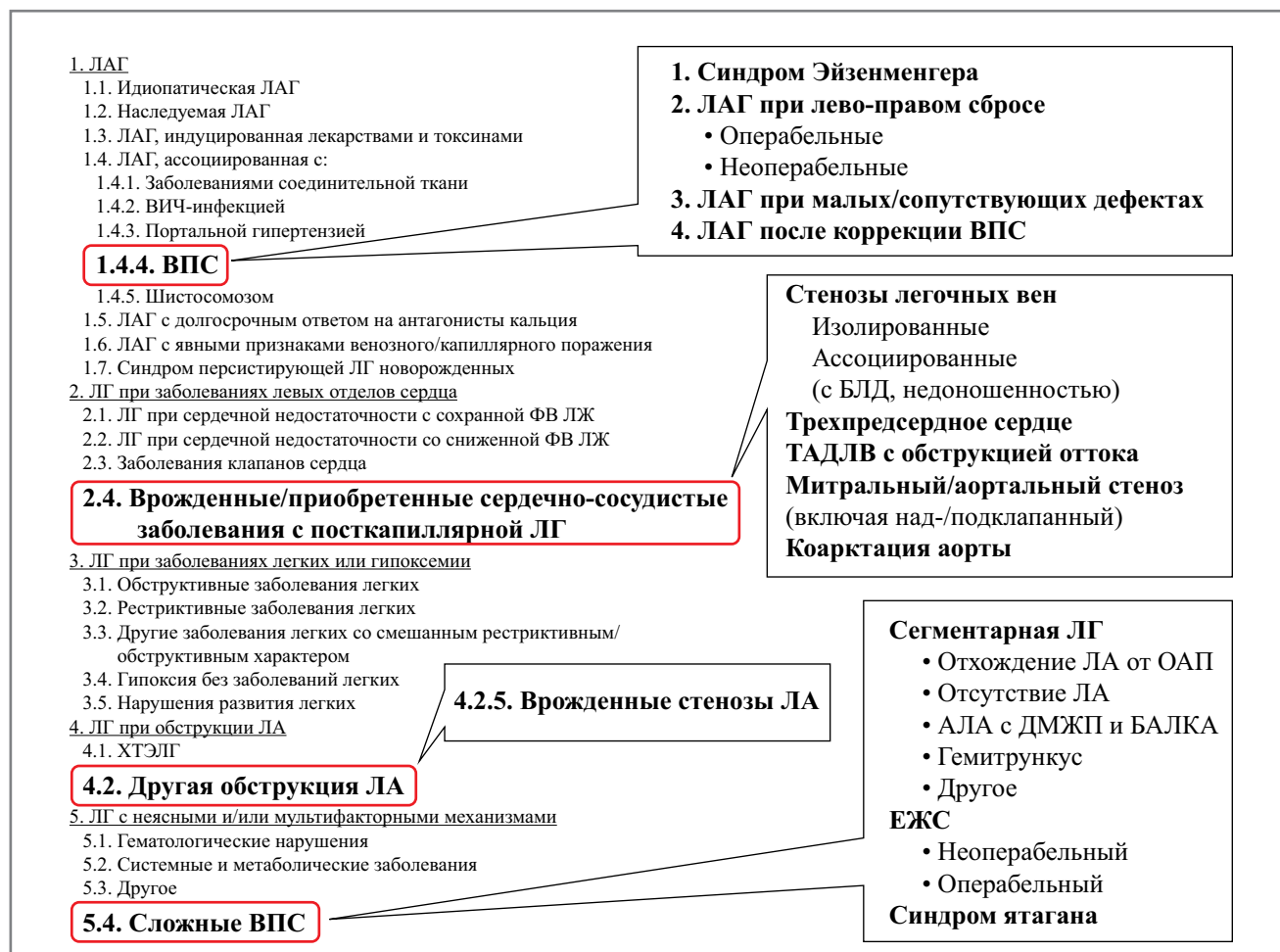


Рис. 1. Классификация ЛГ, ассоциированной с ВПС (по материалам VI Всемирного симпозиума по ЛГ, Ницца, 2018) [6, 10, 11].
 Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, БЛД – бронхолегочная дисплазия, ТАДЛВ – тотальный anomальный дренаж легочных вен, АЛА – атрезия легочной артерии, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, БАЛКА – большие аорто-легочные коллатеральные артерии.

Fig. 1. Classification of pulmonary hypertension (PH) associated with congenital heart defects (CHD) (based on the materials from the VI World Symposium on PH, Nice, 2018) [6, 10, 11].

рургической коррекции ВПС. Это возможно при поздней радикальной или паллиативной коррекции, сохраняющихся резидуальных дефектах и обуславливающей ЛАГ генетической патологии [4, 5, 7, 9, 13]. Агрессивные системно-легочные анастомозы (Ватерстоуна–Кули, центральный и др.), наложенные больным с исходно обедненным легочным кровотоком, при длительном функционировании также нередко приводят к легочной сосудистой болезни. Патогенез и клиническое течение ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах и резидуальной ЛАГ после радикальной коррекции ВПС схожи с идиопатической ЛАГ [3–5, 9, 12, 13].

Сегментарная ЛГ может иметь место при сложных ВПС и характеризуется поражением отдельных долей и/или сегментов легких [4, 5, 7–10, 14]. После операции Фонтана при циркуляции, обеспечиваемой единственной желудочковой камерой в двух последовательно замкнутых кругах кровообращения, легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен, а давление в системных венах равно ДЛА [4, 5, 7–10, 12, 13]. В этих условиях даже небольшое повышение ЛСС приводит к специфическим осложнениям.

К настоящему времени завершено значительное число клинических исследований специфических легочных вазодилататоров у пациентов с ВПС и прекапиллярной ЛГ и/или легочной сосудистой болезнью (табл. 1). Наибольшую доказательную базу имеет бозентан – первый зарегистрированный в мире пероральный специфический легочный вазодилататор. В обзоре будут рассмотрены наиболее значимые исследования ЛАГ-специфических препаратов у взрослых пациентов с ВПС и ЛГ. Небольшие по численности исследования в детской популяции, а также исследования, рассматривающие незарегистрированные в РФ препараты, исключены из анализа.

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) BREATHE-5 бозентан продемонстрировал снижение ЛСС (первичная конечная точка), среднего ДЛА и увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ) у пациентов с синдромом Эйзенменгера III функционального класса (ФК) [15]. Открытая расширенная фаза исследования BREATHE-5 подтвердила прирост дистанции Т6МХ [16]. В проспективных, ретроспективных и небольших контролируемых исследованиях показана эффективность бозентана, силденафила, амбризентана, ингаляционного илопроста и селексиапа у пациентов с синдромом Эйзенменгера при «простых» и «сложных» ВПС (см. разделы 1–3 в табл. 1) [17–37]. К сожалению, РКИ MAESTRO, изучавшее у пациентов с синдромом Эйзенменгера мацитентан, не достигло первичной конечной точки [38].

К. Dimopoulos и соавт., 2010 [39], наблюдая 229 пациентов с синдромом Эйзенменгера в среднем 4 года, сообщили о существенно лучшей выживаемости при наличии ЛАГ-специфической терапии по сравнению с ее отсутствием. G. Diller и соавт., 2016 [40], при анализе 153 взрослых с синдромом Эйзенменгера из немецкого национального регистра подтвердили, что терапия бозентаном и/или силденафилом повышала выживаемость. При анализе 340 пациентов с синдромом Эйзенменгера из центров Франции S. Hascoet и соавт., 2017 [41], выявили снижение событий прогрессирования ЛАГ на фоне терапии антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторами фосфодиэстеразы 5 (иФДЭ-5) и простаноидами. В метаанализе 15 клинических исследований (из них 4 РКИ) различных, в том числе незарегистрированных в РФ, ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с синдромом Эйзенменгера Q. Li и соавт., 2019 [42], показали улучшение Т6МХ, индекса одышки по Боргу, ФК, среднего

ДЛА и ЛСС в течение 1-го года от начала терапии; для более длительной терапии аналогичные данные получены только для бозентана. Опасения относительно возможного большего снижения периферического сосудистого сопротивления по сравнению с легочным и усиления вследствие этого право-левого сброса и гипоксемии при синдроме Эйзенменгера не подтвердились [15, 23, 43, 44].

Спорным остается вопрос о целесообразности ЛАГ-специфической терапии у больных с ВПС, ЛАГ и преимущественно лево-правым сбросом. При очевидных противопоказаниях к ЛАГ-специфической терапии у операбельных пациентов (ввиду увеличения лево-правого сброса, потенцирования недостаточности кровообращения и темпов развития легочной сосудистой болезни) противоречива возможность такой терапии и у неоперабельных больных [4, 5, 9, 45]. С одной стороны, некоторое увеличение лево-правого сброса в покое и у неоперабельных пациентов может иметь отрицательные последствия; с другой стороны, рост легочного кровотока при физической нагрузке может способствовать улучшению функционального состояния и качества жизни. При наличии сообщений об успешной хирургической коррекции ранее неоперабельных или «пограничных» ВПС у взрослых после курса ЛАГ-специфической терапии (так называемый treat-and-raise подход) отношение к этой тактике остается критическим [4, 5, 7, 8, 12, 13, 39, 44, 46].

Эффективность специфической терапии при ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции «простых» ВПС показана в ходе базовых регистрационных РКИ, а также при анализе подгрупп с ВПС из этих РКИ (см. раздел 4 в табл. 1). Так, в РКИ бозентана EARLY [47] продемонстрированы снижение ЛСС (первичная конечная точка), среднего ДЛА, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), повышение сердечного индекса (СИ) и удлинение времени до клинического ухудшения; в РКИ мацитентана SERAPHIN [48] – снижение риска прогрессирования ЛАГ (первичная конечная точка), улучшение Т6МХ и ФК, а также удлинение времени до фатального исхода или госпитализации вследствие ЛАГ. Пациенты с резидуальной ЛАГ после радикальной коррекции ВПС были включены в РКИ силденафила SUPER [49], показавшее улучшение Т6МХ (первичная конечная точка), ФК, среднего ДЛА и ЛСС на фоне терапии. Улучшение Т6МХ (первичная конечная точка), индекса одышки по Боргу, ФК, ЛСС, NT-proBNP и удлинение времени до клинического ухудшения продемонстрированы в регистрационном РКИ риоцигуата PATENT [50, 51], а снижение риска прогрессирования ЛАГ (первичная конечная точка), снижение NT-proBNP и улучшение Т6МХ – в регистрационном РКИ селексиапа GRIPHON [52]. Анализ подгрупп больных с корригированными «простыми» ВПС из исследований PATENT-1 и GRIPHON подтвердил эти выводы [53, 54].

Многими авторами ЛАГ-специфическая терапия оценивалась в смешанных группах пациентов с разными формами ЛГ при ВПС (см. раздел 5 в табл. 1) [32, 36, 55–69]. В систематическом обзоре 27 исследований ЛАГ-специфических препаратов (в том числе незарегистрированных в РФ) у взрослых с ВПС D. Varela и соавт., 2018 [43], показали, что риоцигуат, бозентан, эпопростенол и силденафил улучшали функциональное состояние и гемодинамику без увеличения право-левого сброса и снижения сатурации; влияние на смертность не продемонстрировано. Метаанализ 17 исследований (из них 1 РКИ) подтвердил улучшение среднего ДЛА, ЛСС, Т6МХ, ФК и уровня насыщения крови кислородом при терапии бозентаном у пациентов с разными формами ЛАГ при ВПС (H. Kuang и соавт., 2018) [70].

Таблица 1. Клинические исследования специфических легочных вазодилататоров у взрослых с прекапиллярной ЛГ при ВПС**Table 1.** Clinical studies of specific pulmonary vasodilators in adults with precapillary PH in CHD

Исследование, авторы, год публикации, дизайн	Число пациентов	Средний возраст, лет	Препарат	Фоновый препарат	Продолжительность терапии	Эффективность препарата
Раздел 1. Пациенты с синдромом Эйзенменгера при «простых» (ДМЖП и ДМПП) ВПС						
BREATHE-5, N. Galiè и соавт., 2006 [15], РКИ	54	37,2–44,2**	Бозентан	13% – БКК	16 нед	Улучшились ЛСС****, среднее ДЛА и Т6МХ
Продленная фаза BREATHE-5, M. Gatzoulis и соавт., 2008 [16]	37	37,2–45,9**	Бозентан	Нет данных	40 нед	Улучшился Т6МХ
M. Gatzoulis и соавт., 2005 [17], проспективное	10	42	Бозентан	Нет	3 мес	Улучшились Т6МХ, SatO ₂ и ЭхоКГ-показатели
E. Kotlyar и соавт., 2006 [18], проспективное	23	37	Бозентан	74% – нет, 26% – переключение с трепростинила*** или берапроста***	15 мес	Улучшились ФК и SatO ₂ , у ранее не получавших терапию – Т6МХ
M. Кауа и соавт., 2012 [19], проспективное	23	31	Бозентан	Нет	24 мес	Улучшились систолическое ДЛА, Т6МХ, ФК, SatO ₂ и функция ПЖ
Z. Zhang и соавт., 2011 [20], проспективное	84	28	Силденафил	Нет	12,3 мес	Улучшились Т6МХ, индекс одышки по Боргу, SatO ₂ , ДЛА и ЛСС
E. Chau и соавт., 2007 [21], проспективное	7 (54%)*	37	Силденафил	Нет	6 мес	Улучшились систолическое и среднее ДЛА, ЛСС, ФК и SatO ₂ , Т6МХ не изменился
Раздел 2. Пациенты с синдромом Эйзенменгера при «сложных» (полная форма АВК, ТМА, ОАС, АЛА, функционально ЕЖС) ВПС						
E. Díaz-Caraballo и соавт., 2009 [22], проспективное	10	36	Бозентан	Нет	25 мес	Улучшились Т6МХ и ФК
Раздел 3. Смешанные группы пациентов с синдромом Эйзенменгера при «простых» (ДМЖП, ДМПП, ОАП) и «сложных» (АДЛВ, полная форма АВК, ДОС от ПЖ, ТМА, КТМС, АЛА с ДМЖП и/или ОАП, ДАЛП, ОАС, функционально ЕЖС, цианотичные пороки после системно-легочных анастомозов или реконструкции путей оттока из ПЖ) ВПС						
MAESTRO, M. Gatzoulis и соавт., 2019 [38], РКИ	226	32	Мацитентан	27% – иФДЭ-5	4 мес	Т6МХ**** и ФК не изменились, улучшились ЛСС и NT-proBNP
R. Ibrahim и соавт., 2006 [23], проспективное	11	31,9	Бозентан	Нет	16 нед	Улучшились Т6МХ и индекс одышки по Боргу, качество жизни не улучшилось
D. Poindron и соавт., 2006 [24], ретроспективное	11	34	Бозентан	Нет	6 мес	Улучшились Т6МХ, индекс одышки по Боргу, ФК и SatO ₂
M. D'Alto и соавт., 2007 [25], проспективное	22	38	Бозентан	Нет	12 мес	Улучшились ФК, SatO ₂ , Т6МХ, индекс одышки по Боргу, ЛСС, СВ
O. Monfredi и соавт., 2011 [26], ретроспективное	39	40,7	Бозентан	Нет	2,1 года	Улучшился Т6МХ у пациентов без синдрома Дауна
R. Williams и соавт., 2012 [27], проспективное	24	38,5–40,8**	Бозентан	Нет	38–40 мес	При «сложных» ВПС улучшился Т6МХ; BNP, VO _{2peak} и SatO ₂ не изменились
M. D'Alto и соавт., 2013 [28], проспективное	74	38	Бозентан	Нет	13,6 мес	Улучшились ФК, Т6МХ, легочный кровоток и ЛСС

Таблица 1. Клинические исследования специфических легочных вазодилататоров у взрослых с прекапиллярной ЛГ при ВПС (Продолжение)**Table 1.** Clinical studies of specific pulmonary vasodilators in adults with precapillary PH in CHD (Continuation)

Исследование, авторы, год публикации, дизайн	Число пациентов	Средний возраст, лет	Препарат	Фоновый препарат	Продолжительность терапии	Эффективность препарата
W. Zuckerman и соавт., 2011 [29], ретроспективное	17	32,2	Амбризентан	12% – нет, 88% – переключение с бозентана или ситаксентана***	2,5 года	Улучшились Т6МХ, ФК и SatO ₂
N. Garg и соавт., 2007 [30], проспективное	21 (48,3%)*	25,9	Силденафил	Нет	18,7 мес	Улучшились ФК, Т6МХ, среднее ДЛЖ, ЛСС, СИ и SatO ₂
K. Iversen и соавт., 2010 [31], РКИ	21	42	Бозентан, затем силденафил	Нет	9 мес	Бозентан улучшил Т6МХ****, легочный кровоток и ЛСС. Добавление силденафила дополнительно не улучшило Т6МХ****, но повысило SatO ₂
M. Abd El Rahman и соавт., 2014 [33], проспективное	40	35,5	Бозентан	Нет	24 нед	Улучшились Т6МХ, NT-proBNP, функция ПЖ, ПП и ЛЖ
E. Tay и соавт., 2011 [34], проспективное	12	34,3	Силденафил	Нет	3 мес	Улучшились Т6МХ, ФК и качество жизни
Y. Sun и соавт., 2013 [35], ретроспективное	121	30	Силденафил	Нет	35,8 мес	Улучшились выживаемость, Т6МХ, ФК, легочный кровоток и ЛСС
M. Chop и соавт., 2017 [36], проспективное	11	44,2	Ингаляционный илопрост	18% – БКК	48 нед	Улучшились систолическое и среднее ДЛЖ, ЛСС, Т6МХ, ФК, SatO ₂ и функция ПЖ
K. El-Kersh и соавт., 2018 [37], проспективное	4	20–66	Селексилаг	100% – АРЭ+иФДЭ-5	Нет данных	Улучшился ФК

Раздел 4. Пациенты с ЛАГ после радикальной коррекции «простых» (ДМЖП, ДМПП и ОАП) ВПС

EARLY, N. Galiè и соавт., 2008 [47], РКИ	32 (17,3%)*	44,2–45,2**	Бозентан	31% – БКК, 15% – силденафил	6 мес	Улучшились ЛСС****, среднее ДЛЖ, СИ, NT-proBNP, время до клинического ухудшения, Т6МХ**** не изменился
COMPASS-2, V. McLaughlin и соавт., 2015 [85], РКИ	20 (6%)*	53,9	Бозентан	100% – силденафил	39,7–38 мес	Риск прогрессирования ЛАГ**** и NT-proBNP не изменились, Т6МХ улучшился
SERAPHIN, T. Pulido и соавт., 2013 [48], РКИ	62 (8,4%)*	44,5–46,7**	Мацитентан	61,4% – иФДЭ-5, 5,4% – простаноиды	103,9 нед	Снизился риск прогрессирования ЛАГ****, улучшились Т6МХ, ФК, время до фатального исхода или госпитализации вследствие ЛАГ
SUPER, N. Galiè и соавт., 2005 [49], РКИ	18 (6,5%)	47–51**	Силденафил	Нет	12 нед	Улучшились Т6МХ****, ФК, среднее ДЛЖ и ЛСС
PATENT-1, H. Ghofrani и соавт., 2013 [50], РКИ	35 (7,9%)*	49–51**	Риоцигуат	44% – АРЭ, 6% – простаноиды	12 нед	Улучшились Т6МХ****, индекс одышки по Боргу, ФК, ЛСС, NT-proBNP и время до клинического ухудшения
Post-hoc-анализ подгруппы ВПС из PATENT-1, S. Rosenkranz и соавт., 2015 [53]	35	38	Риоцигуат	34% – АРЭ, 9% – простаноиды	12 нед	Улучшились Т6МХ****, ФК, ЛСС и NT-proBNP

Таблица 1. Клинические исследования специфических легочных вазодилататоров у взрослых с прекапиллярной ЛГ при ВПС (Продолжение)**Table 1.** Clinical studies of specific pulmonary vasodilators in adults with precapillary PH in CHD (Continuation)

Исследование, авторы, год публикации, дизайн	Число пациентов	Средний возраст, лет	Препарат	Фоновый препарат	Продолжительность терапии	Эффективность препарата
PATENT-2, продленная фаза PATENT-1, L. Rubin и соавт., 2015 [51]	33 (8,3%)*	50	Риоцигуат	50% – АРЭ или простаноиды	2 года	Улучшились Т6МХ и ФК
GRIPHON, O. Sitbon и соавт., 2015 [52], РКИ	110 (9,5%)*	48,1	Селексилаг	20,4% – нет, 14,7% – АРЭ, 32,4% – иФДЭ-5, 32,5% – АРЭ+иФДЭ-5	70,7 нед	Снизился риск прогрессирования ЛАГ****, улучшились Т6МХ и NT-proBNP
Post-hoc-анализ подгруппы ВПС из GRIPHON, M. Beghetti и соавт., 2019 [54]	110	40,3	Селексилаг	31,8% – нет, 16,4% – АРЭ, 33,6% – иФДЭ-5, 18,2% – АРЭ+иФДЭ-5	76,9 нед	Снизился риск прогрессирования ЛАГ****
Раздел 5. Смешанные группы пациентов с синдромом Эйзенменгера, ЛАГ с лево-правым сбросом, малыми/сопутствующими дефектами или состоянием после коррекции при «простых» (ДМЖП, ДМПП, ОАП) и «сложных» (полная форма АВК, ДОС от ПЖ, ТМА, КТМС, АЛА с ДМЖП и/или ОАП, ДАЛП, ОАС, гемитрункс, функционально ЕЖС, цианотичные пороки после системно-легочных анастомозов) ВПС						
I. Schulze-Neick и соавт., 2005 [55], проспективное	33	43	Бозентан	Нет	2,1 года	Улучшились Т6МХ, ФК и систолическое ДЛА
O. Sitbon и соавт., 2006 [56], ретроспективное	27	35	Бозентан	15% – простаноиды	18,3 мес	Улучшились Т6МХ и ФК, легочный кровоток и ЛСС
R. Benza и соавт., 2006 [57], ретроспективное	24	50	Бозентан	33% – простаноиды	12 мес	Улучшились систолическое и среднее ДЛА, давление в ПП, ЛСС и ФК
S. Apostolopoulou и соавт., 2007 [58], продленная фаза исследования	19	22	Бозентан	Нет	16 нед [59], 2 года [58]	ФК улучшился через 16 нед и 2 года; Т6МХ, индекс одышки по Боргу, VO ₂ peak и время физической нагрузки улучшились через 16 нед, но через 2 года вернулись к исходным
S. Apostolopoulou и соавт., 2005 [59], проспективные						
G. Diller и соавт., 2007 [60], ретроспективное	18	41	Бозентан	Нет	29 мес	Улучшились Т6МХ и ФК
K. Durongpisitkul и соавт., 2008 [61], ретроспективное	11	51,1	Бозентан	Нет	6 мес	У пациентов с синдромом Эйзенменгера улучшились Т6МХ и SatO ₂
M. Duffels и соавт., 2009 [62], ретроспективное	58	42	Бозентан	Нет	22 мес	У пациентов без синдрома Дауна улучшились Т6МХ и качество жизни
J. Vis и соавт., 2013 [63], проспективное	64	36–46**	Бозентан	Нет	3,5 года	При отсутствии синдрома Дауна улучшились Т6МХ и УО
R. Baptista и соавт., 2013 [64], проспективное	14	37,1	Бозентан	Нет	6 мес	Улучшились Т6МХ и ФК
W. Ye и соавт., 2014 [65], проспективное	24	23,8	Бозентан	Нет	6 мес	Улучшились среднее ДЛА, Т6МХ и ФК
S. Herbert и соавт., 2017 [66], проспективное	15	38	Мацитентан	60% – переключение с бозентана, 33% – силденафил, 7% – тадалафил***	289 дней	Улучшились Т6МХ и SatO ₂
I. Blok и соавт., 2017 [67], проспективное	40	45	Мацитентан	100% – переключение с бозентана	6 мес	Улучшились ФК, NT-proBNP, TAPSE; Т6МХ не улучшился

Таблица 1. Клинические исследования специфических легочных вазодилататоров у взрослых с прекапиллярной ЛГ при ВПС (Окончание)**Table 1.** Clinical studies of specific pulmonary vasodilators in adults with precapillary PH in CHD (End)

Исследование, авторы, год публикации, дизайн	Число пациентов	Средний возраст, лет	Препарат	Фоновый препарат	Продолжительность терапии	Эффективность препарата
M. D'Alto и соавт., 2012 [44], проспективное	32	37,1	Силденафил	100% – бозентан	6 мес	Улучшились ФК, Т6МХ, индекс одышки по Боргу, SatO ₂ , NT-proBNP, легочный кровоток и ЛСС
X. Lu и соавт., 2010 [68], проспективное	60	≥18	Силденафил	Нет	12 нед	Улучшились Т6МХ****, индекс одышки по Боргу, ФК, среднее ДЛА, СИ и ЛСС
W. Zeng и соавт., 2011 [32], проспективное	55	23,7–32,2**	Силденафил	Нет	12 нед	Улучшились Т6МХ и ЛСС
EIGER, K. Cha и соавт., 2013 [69], проспективное	13	45	Ингаляционный илопрост	Нет	24 нед	Улучшились Т6МХ, функция ПЖ и качество жизни; ДЛА и ЛСС не изменились
Раздел 6. Пациенты с сегментарной ЛГ						
M. Schuurin и соавт., 2013 [71], проспективное	7	32	Бозентан	Нет	12 мес	Улучшились ФК, Т6МХ
Z. Lim и соавт., 2008 [72], проспективное	5	28	Силденафил	Нет	3–6 мес	Улучшился Т6МХ
Раздел 7. Пациенты с ЛГ после операции Фонтена						
ТЕМРО, А. Hebert и соавт., 2014 [73], РКИ	75	20,3	Бозентан	Нет	14 нед	Улучшились VO _{2peak} ****, продолжительность нагрузки и ФК
S. Bowater и соавт., 2012 [74], проспективное	8	32,7	Бозентан	Нет	6 мес	Улучшились систолическая функция системного желудочка и ФК
M. Schuurin и соавт., 2013 [77], РКИ	42	28	Бозентан	Нет	6 мес	VO _{2peak} ****, физическая активность, качество жизни и NT-proBNP не улучшились
G. Derk и соавт., 2015 [75], проспективное	10	34	Бозентан	Нет	4 мес	Улучшились Т6МХ и СВ
G. Agnoletti и соавт., 2017 [78], проспективное	8	25,5	Мацитентан	Нет	6 мес	Улучшились ЛСС, СИ и ФК
A. Cedars и соавт., 2016 [79], РКИ	28	18–35	Амбризентан	Нет	12 нед	Улучшились VO _{2peak} **** и соотношение эквивалента вентилиции для кислорода; качество жизни не изменилось
A. Giardini и соавт., 2008 [80], РКИ	27	22,2	Силденафил	Нет	Однократный прием	Улучшились VO _{2peak} ****, легочный кровоток и СИ
A. Van De Bruaene и соавт., 2014 [81], проспективное	10	19,6	Силденафил	Нет	Однократный прием	Улучшались ЛСС и СИ в покое и при физической нагрузке
J. Rhodes и соавт., 2013 [82], РКИ	18	17	Ингаляционный илопрост	Нет	Однократная ингаляция	Улучшился кислородный пульс при пиковой нагрузке**** и VO _{2peak} ****

Примечание. Жирным шрифтом выделены наиболее значимые РКИ, курсивом – исследования, не показавшие эффективность препарата. *Процент пациентов с ВПС от общего числа (если в исследование включались пациенты с ЛАГ другой этиологии); **колебания среднего возраста в разных подгруппах; ***препарат не зарегистрирован в РФ; ****первичные конечные точки исследований (при наличии). АВК – атриовентрикулярный канал, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ДАЛП – дефект аорто-легочной перегородки, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, ДОС – двойное отхождение сосудов, КТМС – корригированная транспозиция магистральных сосудов, ОАС – общий артериальный ствол, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, СВ – сердечный выброс, ТМА – транспозиция магистральных артерий, УО – ударный объем, ЭхоКГ – эхокардиография, BNP – мозговой натрийуретический пептид, SatO₂ – сатурация капиллярной крови кислородом, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Накапливаются сообщения о ЛАГ-специфической терапии у взрослых с сегментарной ЛАГ – больших аорто-легочных коллатеральных артериях, отхождении ветвей ЛА от восходящей аорты или открытого артериального протока – ОАП (**см. раздел 6 в табл. 1**) [71, 72]. Однако эффективность терапии остается предметом дискуссий [7, 14]. При улучшении переносимости физической нагрузки увеличение легочного кровотока теоретически может усилить объемную перегрузку системного желудочка и потенцировать легочную сосудистую болезнь.

Завершено несколько РКИ, показавших эффективность ЛАГ-специфической терапии у взрослых после операции Фонтана (**см. раздел 7 в табл. 1**). В наиболее значимом РКИ ТЕМРО, 2014 [73], показаны прирост пикового потребления кислорода – VO_{2peak} (первичная конечная точка), продолжительности физической нагрузки и улучшение ФК у пациентов, получавших бозентан. Положительное влияние бозентана на состояние взрослых после операции Фонтана продемонстрировано в проспективных исследованиях S. Bowater и соавт., 2012 [74], и G. Derk и соавт., 2015 [75]. Бозентан является единственным ЛАГ-специфическим препаратом, положительное влияние которого на ФК после операции Фонтана подтверждено в метаанализе [76]. В то же время РКИ M. Schuurin и соавт., 2013 [77], не выявило улучшения VO_{2peak} (первичная конечная точка), физической активности, качества жизни и уровня NT-proBNP при терапии бозентаном. В проспективном исследовании G. Agnoletti и соавт., 2017 [78], и небольшим РКИ A. Cedars и соавт., 2016 [79], представлен опыт применения мацитентана и амбризентана у взрослых после операции Фонтана.

В РКИ A. Giardini и соавт., 2008 [80], продемонстрировано увеличение VO_{2peak} (первичная конечная точка), легочного кровотока и СИ в покое и при физической нагрузке у перенесших операцию Фонтана взрослых уже при однократном приеме силденафила. Схожие данные получили A. Van De Bruaene и соавт., 2014 [81]. По данным небольшого РКИ J. Rhodes и соавт., 2013 [82], при однократной ингаляции илопроста увеличивались кислородный пульс на пике физической нагрузки (первичная конечная точка) и VO_{2peak} .

Противоречивой остается возможность ЛАГ-специфической терапии у пациентов с функционально единственным желудочком сердца (ЕЖС) и противопоказанием к «обходу» правых отделов сердца ввиду ЛАГ [4, 5, 9]. В этой ситуации специфическая терапия способствует снижению среднего ДЛА, ЛСС и повышает вероятность гемодинамической коррекции [83, 84], а также увеличивает сатурацию артериальной крови и толерантность к физической нагрузке (ввиду увеличения легочного кровотока) [9]. Однако она может приводить и к увеличению объемной перегрузки ЕЖС, а при длительном применении – к прогрессированию легочной сосудистой болезни [9].

Накапливаются сведения о последовательной комбинации и замене ЛАГ-специфических препаратов (**см. разделы 3–5 в табл. 1**). РКИ K. Iversen и соавт. [31] и COMPASS-2 [85] не подтвердили эффективность комбинации бозентана с

силденафилом, а РКИ SERAPHIN [48], PATENT-1 [50] и GRIPHON [52], напротив, продемонстрировали эффективность комбинаций силденафила с мацитентаном, бозентана с риоцигуатом и АРЭ и иФДЭ-5 с селексипагом. В проспективных исследованиях S. Herbert и соавт. [66] и I. Blok и соавт. [67] показали возможность успешной замены бозентана на мацитентан. Переносимость специфических легочных вазодилататоров и спектр нежелательных явлений у пациентов с ЛГ при ВПС в целом схож с таковыми в регистрационных исследованиях [15–38, 47–69, 71–75, 77–82, 85].

Наличие РКИ бозентана BREATHE-5 и неконтролируемых исследований других ЛАГ-специфических препаратов стало основанием для более высокого класса и уровня доказательности бозентана (IB) по сравнению с другими препаратами (IIaC) при синдроме Эйзенменгера в действующих Европейских (ERS/ESC 2015) [3] и обновленных российских (2020 г.) [1] рекомендациях по ЛГ. В евразийских рекомендациях (2019 г.) [2] ЛАГ-специфическая терапия при ВПС рассматривается в общих рамках терапии ЛАГ. Согласно же обновленным Европейским (ESC 2020) [7] рекомендациям по ВПС у взрослых «пациентам с синдромом Эйзенменгера и сниженной переносимостью физической нагрузки ($T6MX < 450$ м) показана монотерапия АРЭ, а при отсутствии эффективности – комбинированная терапия (IIaB)». Кроме того, «пациентам низкого и промежуточного риска с корригированными простыми ВПС и прекапиллярной ЛГ рекомендуется пероральная начальная или последовательная комбинированная терапия, пациентов же высокого риска следует лечить начальной комбинацией, включающей парентеральные простаноиды (IA)» [7].

Безусловно важным и нерешенным остается вопрос о показаниях к ЛАГ-специфической терапии после операции Фонтана. Предположение M. Beghetti о том, что в идеале ЛАГ-специфическая терапия может быть полезна всем пациентам после операции Фонтана для профилактики повышения ЛСС и улучшения переносимости физической нагрузки [86], не имеет доказательной базы. Согласно обновленным Европейским (ESC 2020) [7] рекомендациям по ВПС у взрослых «АРЭ и иФДЭ-5 могут быть рассмотрены у отдельных пациентов после операции Фонтана с повышенным ДЛА/ЛСС при отсутствии повышения конечного диастолического давления системного желудочка (ПбС)».

Лишь 3 (бозентан, мацитентан и селексипаг) из 7 зарегистрированных в РФ специфических легочных вазодилататоров имеют показания «ЛАГ, ассоциированная с ВПС и синдромом Эйзенменгера», или «ЛАГ, ассоциированная с корригированными простыми ВПС», в инструкциях по применению. Специфическая терапия в других подгруппах ЛГ при ВПС и другими препаратами при наличии достаточной доказательной базы пока остается off-label.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АЛА – атрезия легочной артерии
АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина
ВПС – врожденный порок сердца
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
ДЛА – давление в легочной артерии
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ЕЖС – единственный желудочек сердца
иФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5
ЛА – легочная артерия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ЛГ – легочная гипертензия
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
ОАП – открытый артериальный проток
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
СИ – сердечный индекс
Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы
ФК – функциональный класс
NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
 VO_{2peak} – пиковое потребление кислорода

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/137>. Ссылка активна на 19.08.2021 [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines. 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/137>. Accessed: 19.08.2021 (in Russian)].
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-124 [Chazova IE, Martyniuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Evrasiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;1:78-124 (in Russian)]. DOI:10.24411/2076-4766-2020-10002
3. Galié N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. DOI:10.1093/eurheartj/ehv317
4. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмалец А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016 [Bokeria LA, Gorbachevskii SV, Shmal'ts AA. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects in adults. Moscow: Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, 2016 (in Russian)].
5. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмалец А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых (клиническая рекомендация). *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;59(2):135-47 [Bokeria LA, Gorbachevskii SV, Shmal'ts AA. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects in adults (clinical recommendation). *Grudnaia i serdечно-sosudistaiia khirurgiia*. 2017;59(2):135-47 (in Russian)]. DOI:10.24022/0236-2791-2017-59-2-135-147
6. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. DOI:10.1183/13993003.01913-2018
7. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42(6):563-645. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa554
8. Kaemmerer H, Apitz C, Brockmeier K, et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:79-88. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.08.078
9. Dimopoulos K, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: a call for action. *Eur Heart J*. 2014;35(11):691-700. DOI:10.1093/eurheartj/eh437
10. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801916. DOI:10.1183/13993003.01916-2018
11. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(Suppl. 25):D34-41. DOI:10.1016/j.jacc.2013.10.029
12. D'Alto M, Diller GP. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current advanced management strategies. *Heart*. 2014;100(17):1322-8. DOI:10.1136/heartjnl-2014-305574
13. Brida M, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart*. 2018;104(19):1568-74. DOI:10.1136/heartjnl-2017-312106
14. Dimopoulos K, Diller GP, Opatowsky AR, et al. Definition and Management of Segmental Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14):e008587. DOI:10.1161/JAHA.118.008587
15. Galié N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al.; Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114(1):48-54. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715
16. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galié N, et al.; BREATHE-5 Investigators. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008;127(1):27-32. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.04.078
17. Gatzoulis MA, Rogers P, Li W, et al. Safety and tolerability of bosentan in adults with Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol*. 2005;98(1):147-51. DOI:10.1016/j.ijcard.2004.08.025
18. Kotlyar E, Sy R, Keogh AM, et al. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2006;16(3):268-74. DOI:10.1017/S1047951106000114
19. Kaya MG, Lam YY, Erer B, et al. Long-term effect of bosentan therapy on cardiac function and symptomatic benefits in adult patients with Eisenmenger syndrome. *J Card Fail*. 2012;18(5):379-84. DOI:10.1016/j.cardfail.2012.02.004
20. Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart*. 2011;97(22):1876-81. DOI:10.1136/heartjnl-2011-300344
21. Chau EM, Fan KY, Chow WH. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2007;120(3):301-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.10.018
22. Díaz-Caraballo E, González-García AE, Reñones M, et al. Long-term bosentan treatment of complex congenital heart disease and Eisenmenger's syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(9):1046-9. DOI:10.1016/s1885-5857(09)73271-2
23. Ibrahim R, Granton JT, Mehta S. An open-label, multicentre pilot study of bosentan in pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Can Respir J*. 2006;13(8):415-20. DOI:10.1155/2006/746176
24. Pointron D, Godart F, Duhamel A, et al. The effect of an endothelin receptor antagonist in Eisenmenger syndrome: a single-center experience of 11 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2006;99(5):457-62.
25. D'Alto M, Vizza CD, Romeo E, et al. Long term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical, and haemodynamic effect. *Heart*. 2007;93(5):621-5. DOI:10.1136/hrt.2006.097360
26. Monfredi O, Griffiths L, Clarke B, Mahadevan VS. Efficacy and safety of bosentan for pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(10):1483-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.07.006
27. Williams R, Houser L, Miner P, Aboulhosn J. Efficacy and safety of bosentan in adults with simple and complex Eisenmenger's syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2012;7(1):12-5. DOI:10.1111/j.1747-0803.2011.00606.x
28. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease and Down's syndrome. *Int J Cardiol*. 2013;164(3):323-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.07.009
29. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1381-5. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.12.051
30. Garg N, Sharma MK, Sinha N. Role of oral sildenafil in severe pulmonary arterial hypertension: clinical efficacy and dose response relationship. *Int J Cardiol*. 2007;120(3):306-13. DOI:10.1016/j.ijcard.2006.10.017
31. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1124-31. DOI:10.1093/eurheartj/ehq011
32. Zeng WJ, Lu XL, Xiong CM, et al.; Sildenafil Therapy on Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Different Types of Congenital Heart Disease Study Group. The efficacy and safety of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension associated with the different types of congenital heart disease. *Clin Cardiol*. 2011;34(8):513-8. DOI:10.1002/clc.20917
33. Abd El Rahman MY, Rentzsch A, Scherber P, et al. Effect of bosentan therapy on ventricular and atrial function in adults with Eisenmenger syndrome. A prospective, multicenter study using conventional and Speckle tracking echocardiography. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(9):701-10. DOI:10.1007/s00392-014-0703-5

34. Tay EL, Papaphylactou M, Diller GP, et al. Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *Int J Cardiol.* 2011;149(3):372-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2010.02.020
35. Sun YJ, Yang T, Zeng WJ, et al. Impact of sildenafil on survival of patients with Eisenmenger syndrome. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(6):611-8. DOI:10.1002/jcph.78
36. Chon MK, Cho KI, Cha KS, et al. Effects of long-term iloprost treatment on right ventricular function in patients with Eisenmenger syndrome. *J Cardiol.* 2017;69(5):741-6. DOI:10.1016/j.jjcc.2016.07.002
37. El-Kersh K, Suliman S, Smith JS. Selexipag in Congenital Heart Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension and Eisenmenger Syndrome: First Report. *Am J Ther.* 2018;25(6):e714-e715. DOI:10.1097/MJT.0000000000000727
38. Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, et al.; MAESTRO Study Investigators. Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome. *Circulation.* 2019;139(1):51-63. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033575
39. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2010;121(1):20-5. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.883876
40. Diller GP, Körten MA, Bauer UM, et al. German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J.* 2016;37(18):1449-55. DOI:10.1093/eurheartj/ehv743
41. Hascoet S, Fournier E, Jaïs X, et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(5):303-16. DOI:10.1016/j.acvd.2017.01.006
42. Li Q, Kuang HY, Wu YH, et al. What is the position of pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(20):e15632. DOI:10.1097/MD.00000000000015632
43. Varela DL, Teleb M, El-Mallah W. Advanced therapies for the management of adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: a systematic review. *Open Heart.* 2018;5(1):e000744. DOI:10.1136/openhrt-2017-000744
44. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol.* 2012;155(3):378-82. DOI:10.1016/j.ijcard.2010.10.051
45. Manes A, Palazzini M, Leci E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J.* 2014;35(11):716-24. DOI:10.1093/eurheartj/ehv072
46. Kijima Y, Akagi T, Takaya Y, et al. Treat and repair strategy in patients with atrial septal defect and significant pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2016;80:227-34. DOI:10.1253/circj.CJ-15-0599
47. Galiè N, Rubin LJ, Hooper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9630):2093-100. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60919-8
48. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:809-18. DOI:10.1056/NEJMoa1213917
49. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353:2148-57. DOI:10.1056/NEJMoa050010
50. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):330-40. DOI:10.1056/NEJMoa1209655
51. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J.* 2015;45(5):1303-13. DOI:10.1183/09031936.00090614
52. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2522-33. DOI:10.1056/NEJMoa1503184
53. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart.* 2015;101(22):1792-9. DOI:10.1136/heartjnl-2015-307832
54. Beghetti M, Channick RN, Chin KM, et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):352-9. DOI:10.1002/ehf.1375
55. Schulze-Neick I, Gilbert N, Ewert R, et al. Adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension: first open prospective multicenter study of bosentan therapy. *Am Heart J.* 2005;150(4):716. DOI:10.1016/j.ahj.2005.07.005
56. Sitbon O, Beghetti M, Petit J, et al. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(Suppl. 3):25-31. DOI:10.1111/j.1365-2362.2006.01685.x
57. Benza RL, Rayburn BK, Tallaj JA, et al. Efficacy of bosentan in a small cohort of adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Chest.* 2006;129(4):1009-15. DOI:10.1378/chest.129.4.1009
58. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Rammos S. Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. *Heart.* 2007;93(3):350-4. DOI:10.1136/hrt.2006.100388
59. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Rammos S. Effect of the oral endothelin antagonist bosentan on the clinical, exercise, and haemodynamic status of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Heart.* 2005;91(11):1447-52. DOI:10.1136/hrt.2004.051961
60. Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart.* 2007;93(8):974-6. DOI:10.1136/hrt.2006.089185
61. Durongpisitkul K, Jakrapanichakul D, Sompradikul S. A retrospective study of bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *J Med Assoc Thai.* 2008;91(2):196-202
62. Duffels MG, Vis JC, van Loon RL, et al. Effect of bosentan on exercise capacity and quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with and without Down's syndrome. *Am J Cardiol.* 2009;103(9):1309-15. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.01.021
63. Vis JC, Duffels MG, Mulder P, et al. Prolonged beneficial effect of bosentan treatment and 4-year survival rates in adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;164(1):64-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.06.064
64. Baptista R, Castro G, da Silva AM, et al. Long-term effect of bosentan in pulmonary hypertension associated with complex congenital heart disease. *Rev Port Cardiol.* 2013;32(2):123-9. DOI:10.1016/j.repc.2012.02.023
65. Ye W, Li B, Sheng W, et al. Efficacy of oral bosentan for treatment of congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2014;34(12):1846-8.
66. Herbert S, Gin-Sing W, Howard L, Tulloh RMR. Early Experience of Macitentan for Pulmonary Arterial Hypertension in Adult Congenital Heart Disease. *Heart Lung Circ.* 2017;26(10):1113-6. DOI:10.1016/j.hlc.2016.12.011
67. Blok IM, van Riel ACMJ, van Dijk APJ, et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? *Int J Cardiol.* 2017;227:51-2. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.211
68. Lu XL, Xiong CM, Shan GL, et al. Impact of sildenafil therapy on pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Cardiovasc Ther.* 2010;28(6):350-5. DOI:10.1111/j.1755-5922.2010.00213.x
69. Cha KS, Cho KI, Seo JS, et al. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol.* 2013;112(11):1834-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.08.003
70. Kuang HY, Wu YH, Yi QJ, et al. The efficiency of endothelin receptor antagonist bosentan for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(10):e0075. DOI:10.1097/MD.00000000000010075
71. Schuurin MJ, Bouma BJ, Cordina R, et al. Treatment of segmental pulmonary artery hypertension in adults with

- congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;164(1):106-10. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.06.084
72. Lim ZS, Vettukattill JJ, Salmon AP, Veldtman GR. Sildenafil therapy in complex pulmonary atresia with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2008;129(3):339-43. DOI:10.1016/j.ijcard.2007.08.016
 73. Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, et al. Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study. *Circulation.* 2014;130(23):2021-30. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008441
 74. Bowater SE, Weaver RA, Thorne SA, Clift PF. The safety and effects of bosentan in patients with a Fontan circulation. *Congenit Heart Dis.* 2012;7(3):243-9. DOI:10.1111/j.1747-0803.2012.00635.x
 75. Derk G, Houser L, Miner P, et al. Efficacy of endothelin blockade in adults with Fontan physiology. *Congenit Heart Dis.* 2015;10(1):E11-6. DOI:10.1111/chd.12189
 76. Shang XK, Lu R, Zhang X, et al. Efficacy of Bosentan in patients after Fontan procedures: a double-blind, randomized controlled trial. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2016;36(4):534-40. DOI:10.1007/s11596-016-1621-8
 77. Schuurin MJ, Vis JC, van Dijk AP, et al. Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(6):690-8. DOI:10.1093/eurjhf/hft017
 78. Agnoletti G, Gala S, Ferroni F, et al. Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(6):1468-75. DOI:10.1016/j.jtcvs.2017.01.051
 79. Cedars AM, Saef J, Peterson LR, et al. Effect of Ambrisentan on Exercise Capacity in Adult Patients After the Fontan Procedure. *Am J Cardiol.* 2016;117(9):1524-32. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.02.024
 80. Giardini A, Balducci A, Specchia S, et al. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J.* 2008;29(13):1681-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehn215
 81. Van De Bruaene A, La Gerche A, Claessen G, et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics in Fontan patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(2):265-73. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.113.001243
 82. Rhodes J, Ubeda-Tikkanen A, Clair M, et al. Effect of inhaled iloprost on the exercise function of Fontan patients: a demonstration of concept. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2435-40. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.03.014
 83. Mori H, Park IS, Yamagishi H, et al. Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology. *Int J Cardiol.* 2016;221:122-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.06.322
 84. Hirono K, Yoshimura N, Taguchi M, et al. Bosentan induces clinical and hemodynamic improvement in candidates for right-sided heart bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:346-51. DOI:10.1016/j.jtcvs.2010.03.023
 85. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2015;46(2):405-13. DOI:10.1183/13993003.02044-2014
 86. Beghetti M. Fontan and the pulmonary circulation: a potential role for new pulmonary hypertension therapies. *Heart.* 2010;96:911-6. DOI:10.1136/hrt.2010.193912

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

Оптимизация специфической терапии легочной гипертензии: возможности риоцигуата

Т.В. Мартынюк^{1,2}, А.А. Шмальц^{3,4}, С.В. Горбачевский^{3,4}, И.Е. Чазова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Легочная гипертензия (ЛГ) – тяжелое и часто быстро прогрессирующее заболевание с фатальным исходом. Эндотелиальная дисфункция при ЛГ сопровождается снижением продукции оксида азота. После рассмотрения механизмов действия и доказательной базы специфической терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5 (иФДЭ-5) и стимуляторами растворимой гуанилатциклазы проводится обзор исследований по переключению с иФДЭ-5 на риоцигуат. Потенциальным преимуществом риоцигуата является независимость от эндогенного оксида азота и других (помимо ФДЭ-5) изоферментов фосфодиэстераз. Благоприятный профиль эффективности sildenafil доказан для основных форм легочной артериальной гипертензии, риоцигуата – для основных форм легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической ЛГ. Клиническая эффективность замены иФДЭ-5 на риоцигуат показана в неконтролируемых исследованиях и рандомизированном контролируемом исследовании REPLACE. Возможность оптимизации терапии за счет переключения с иФДЭ-5 на риоцигуат закреплена в российских (класс и уровень доказательности В-3) и евразийских (класс и уровень доказательности IIb-B) клинических рекомендациях, а также в материалах Кельнского консенсуса экспертов. Дополнительным аргументом за переключение в условиях Российской Федерации служит меньшая стоимость по сравнению с комбинированной терапией. Согласно российским и евразийским рекомендациям по ЛГ и российской инструкции по применению риоцигуата его прием следует начинать не ранее чем через 24 ч после отмены sildenafil.

Ключевые слова: легочная гипертензия, специфическая терапия, sildenafil, риоцигуат, оптимизация терапии

Для цитирования: Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Горбачевский С.В., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной гипертензии: возможности риоцигуата. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1117–1124. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201014

REVIEW

Optimization of specific therapy for pulmonary hypertension: the possibilities of riociguat

Tamila V. Martynyuk^{1,2}, Anton A. Shmalts^{3,4}, Sergey V. Gorbachevsky^{3,4}, Irina E. Chazova¹

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Bakoulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a severe and often rapidly progressive disease with fatal outcome. Endothelial dysfunction in PH is associated with decreased nitric oxide production. After reviewing the mechanisms of action and the evidence base for specific therapy with phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE-5) and soluble guanylate cyclase stimulators, a research review on switching from PDE-5 to riociguat is conducted. A potential advantage of riociguat is its independence from endogenous nitric oxide and from the other (besides PDE-5) isoenzymes of phosphodiesterases. The favorable efficacy profile of sildenafil has been proven for the main forms of pulmonary arterial hypertension, of riociguat – for the main

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мартынюк Тамила Витальевна** – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»; проф. каф. кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(495)414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9022-8097

Шмальц Антон Алексеевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»; доц. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-8937-1796

Горбачевский Сергей Валерьевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»; проф. каф. сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4193-3320

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9822-4357

✉ **Tamila V. Martynyuk.** E-mail: trukhiniv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9022-8097

Anton A. Shmalts. ORCID: 0000-0001-8937-1796

Sergey V. Gorbachevsky. ORCID: 0000-0002-4193-3320

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

forms of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic PH. The clinical efficacy of replacing PDE-5 with riociguat has been demonstrated in uncontrolled trials and in the randomized controlled study REPLACE. The possibility of therapy optimization by switching from IFDE-5 to riociguat is fixed in the Russian (class and level of evidence B-3) and Eurasian (class and level of evidence IIb-B) clinical guidelines, as well as in the materials of the Cologne Expert Consensus. An additional argument for switching is the lower cost as compared to combination therapy in the Russian Federation. According to the Russian and Eurasian guidelines for PH and the Russian instructions for the use of riociguat, the drug should be taken at least 24 hours after sildenafil discontinuation.

Keywords: pulmonary hypertension, specific therapy, sildenafil, riociguat, therapy optimization

For citation: Martynyuk TV, Shmalts AA, Gorbachevsky SV, Chazova IE. Optimization of specific therapy for pulmonary hypertension: the possibilities of riociguat. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (9): 1117–1124. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201014

Оксид азота... – это платформа для открытий, которые обязательно сделают будущее лучше.*

Легочная гипертензия (ЛГ) – тяжелое и часто быстро прогрессирующее заболевание с фатальным исходом [1–6]. Морфологический субстрат ЛГ – прогрессирующая облитерация легочного сосудистого русла с плексогенной артериопатией – развивается за счет эндотелиальной дисфункции, гипертрофии меди, пролиферации и фиброза интимы, воспаления и локальных микротромбозов сосудов [2–6]. Как причиной, так и следствием этих патологических процессов служит дисбаланс между эндогенными медиаторами, препятствующими развитию легочной сосудистой болезни (оксид азота, простагландин и др.) и потенцирующими ее (эндотелин, тромбоксан A_2 , серотонин и др.). Медикаментозное воздействие на некоторые из указанных мишеней лежит в основе современной специфической терапии ЛГ простаноидами, антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторами фосфодиэстеразы 5 (иФДЭ-5), стимуляторами растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) и агонистами рецепторов простагландина [2–6].

Роль эндогенного оксида азота (NO) в патогенезе ЛГ чрезвычайно высока. Убедительно показано, что эндотелиальная дисфункция у больных ЛГ сопровождается уменьшением продукции NO [1–10]. Составляющие биохимического пути оксида азота (**рис. 1**) в организме человека открыты во второй половине XX в. [11–14].

Оксид азота – короткоживущий реактивный газ с высокой проникающей способностью, вырабатываемый из L-аргинина NO-синтазой с попутным высвобождением L-цитруллина. Роль газообразного NO в управлении функциями клеток и органов человека доказана в 1986 г., в 1992 г. журнал «Science» назвал NO «молекулой года», а в 1998 г. R.F. Furchgott, L.J. Ignarro и F. Murad удостоены Нобелевской премии «за открытие оксида азота, сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы» [1, 11–15].

Асимметричный диметиларгинин (ADMA) – наиболее значимый ингибитор NO-синтазы. В легких больных ЛГ концентрация ADMA существенно повышена [16], а экспрессия NO-синтазы понижена [10], что может объяснять снижение содержания эндогенного NO.

Растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) – ключевой фермент, рецептор эндогенного NO, при воздействии которого рГЦ синтезирует циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) из гуанозинтрифосфата (ГТФ) [11, 13, 14]; цГМФ – сигнальная молекула, регулирует многие физиологические и патофизиологические функции сосудов, в том числе вызывает вазодилатацию (из-за релаксации гладкомышечных клеток средней оболочки), ингибирует пролиферацию, фиброз и воспаление [11, 13, 14]. Молекула цГМФ, открытая

в 1960-х годах, долгое время оставалась «спящей принцессой», поскольку ее биологическая роль не была известна вплоть до 1980-х годов [13].

И, наконец, фосфодиэстеразы (ФДЭ) – семейство ферментов, осуществляющих инактивацию цГМФ. В органах и тканях человека представлены разные изоферменты ФДЭ. В легких локализуется преимущественно ФДЭ-5, но присутствуют и другие типы ФДЭ [11, 13, 14].

Нарушение биохимического пути NO–рГЦ–цГМФ со снижением концентрации эндогенного NO при ЛГ объясняется:

- повреждением эндотелиальных клеток;
- увеличением концентрации АДМА;
- снижением содержания L-аргинина за счет повышения активности аргиназы, способствующей переходу L-аргинина в L-орнитин без образования NO;
- инактивацией NO супероксид анионом при оксидативном стрессе [7–9] (**рис. 1, 2**).

Кроме того, при ЛГ из-за нарушения окислительно-восстановительного потенциала простетической части гема нарушается связывание NO с рГЦ и снижается активация рГЦ [7–9].

Ингибиторы ФДЭ-5 увеличивают содержание цГМФ в легочных сосудах, что приводит к вазодилатации, подавлению пролиферации и прочим специфическим эффектам. Однако наличие в легких других изоферментов ФДЭ, в отношении которых активность иФДЭ-5 невелика или отсутствует, может стать причиной снижения концентрации цГМФ [7, 17].

Наиболее хорошо изученным иФДЭ-5 является sildenafil. Клиническая эффективность sildenafil при основных формах легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) – улучшение теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ), функционального класса (ФК), качества жизни, гемодинамических показателей и удлинение времени до клинического ухудшения – показана в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) SUPER-1 [18], PACES [19], B. Sastry и соавт. [20] и T. Singh и соавт. [21]. Sildenafil – единственный препарат своего класса, зарегистрированный для лечения ЛГ в Российской Федерации**.

Однако к настоящему времени показано, что часть пациентов с ЛАГ (по некоторым данным – до 60%) недостаточно отвечают на терапию иФДЭ-5 [7, 22–24]. В исследовании SERAPHIN (в контрольной группе) лишь у 1/2 пациентов, получавших монотерапию иФДЭ-5 в течение 3 лет, не отмечалось прогрессирования заболевания [25]. Причины этого могут крыться в пониженной концентрации эндоген-

*Koshland DE. The Molecule of the Year. *Science*. 1992;258:1861.

**Ревацио®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-000197-13052014. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=59d051ad-f651-452e-acbd-aaae0b671b74&t=96e8cd08-f9fc-4471-a60b-303dc92f2b5a.

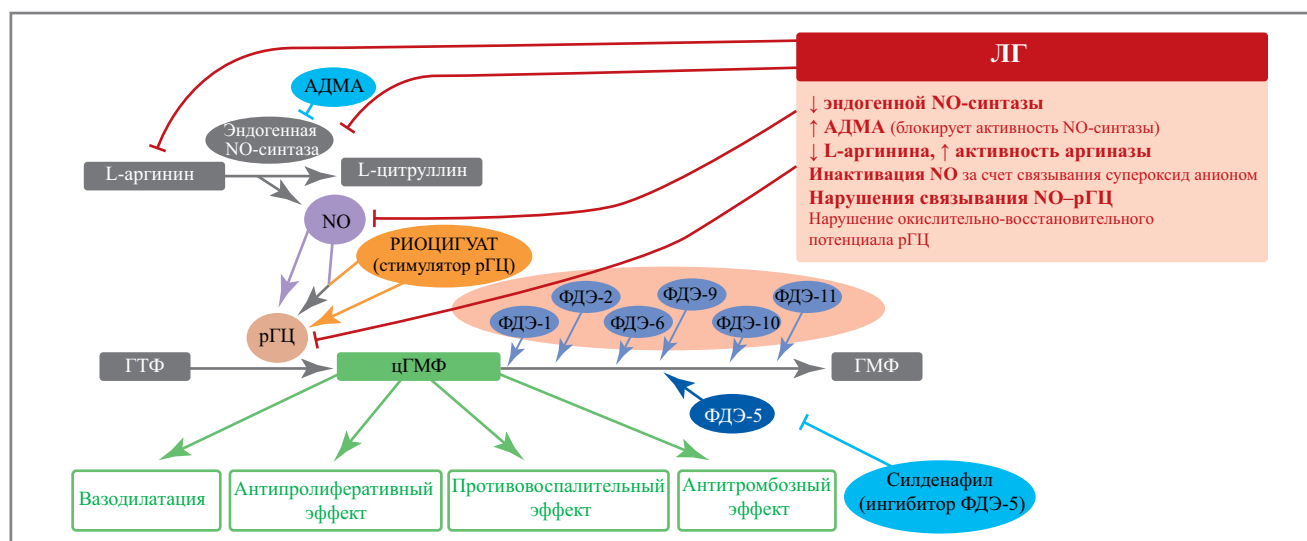


Рис. 1. Биохимический путь NO в норме и при ЛГ. Преимущества NO-независимого действия стимуляторов рГЦ перед иФДЭ-5 (модифицировано по J. Stasch и соавт. [7], J. Schlossmann, E. Schuner [8] и O. Evgenov и соавт. [9]).

Fig. 1. Biochemical pathway of nitric oxide (NO) in health and in pulmonary hypertension (PH). Advantages of NO-independent action of soluble guanylate cyclase (sGC) stimulants over phosphodiesterase type 5 inhibitors (iPDE-5) (modified according to J. Stasch et al. [7], J. Schlossmann, E. Schuner [8] and O. Evgenov et al. [9]).

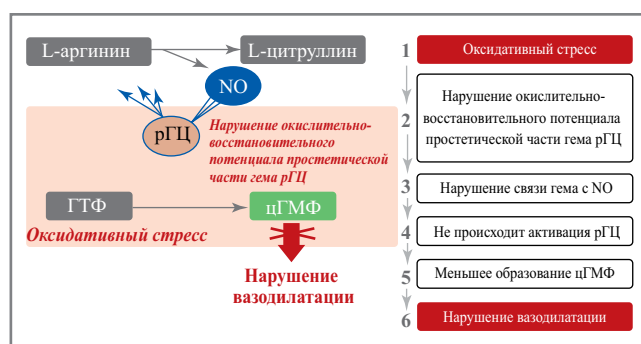


Рис. 2. Отрицательное влияние окислительного стресса на вазодилатацию (модифицировано по J. Stasch и соавт. [7]). При ЛГ нарушение вазодилатации может наблюдаться и при достаточном количестве эндогенного NO.

Fig. 2. The negative effect of oxidative stress on vasodilation (modified according to J. Stasch et al. [7]). In PH, impaired vasodilation can also be seen even with a sufficient amount of endogenous NO.

ного NO в стенке легочных сосудов больных ЛАГ, а также в разрушении цГМФ изоферментами ФДЭ, в отношении которых активность силденафила невелика или отсутствует [7, 17, 22]. В связи с этим высказано предположение, что хорошей альтернативой для больных ЛАГ, не отвечающих на терапию иФДЭ-5, могли бы стать стимуляторы рГЦ [22].

Риоцигуат обладает двойным механизмом действия: во-первых, способствует повышению синтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ подобно NO и независимо от него; во-вторых, сенситизирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ*** [9, 14, 22, 23, 26, 27]. Восстановление естественного метаболического пути NO-рГЦ-цГМФ вызывает увеличение продукции цГМФ. Способность риоцигуата стимулировать синтез цГМФ в условиях дефицита оксида азота, часто наблю-

даемого при ЛАГ, – потенциальное преимущество перед иФДЭ-5 [22].

Клинический профиль эффективности риоцигуата при основных формах ЛАГ – улучшение Т6МХ, ФК, гемодинамических и биохимических показателей, качества жизни и увеличение времени до клинического ухудшения – показан в РКИ PATENT-1 и его продленной фазе PATENT-2 [27, 28]. В РКИ CHEST-1 выявлено улучшение Т6МХ, ФК, гемодинамических, биохимических показателей и качества жизни у больных с неоперабельной и персистирующей/рецидивирующей хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) при терапии риоцигуатом [29]. РКИ PATENT PLUS, в котором изучалась терапия риоцигуатом на фоне силденафила, досрочно прекращено из-за высокой частоты нежелательных явлений (НЯ), главным образом системной гипотонии [30].

Стратегической целью лечения больных ЛГ согласно российским, евразийским и европейским рекомендациям является достижение и длительное сохранение статуса низкого риска [2–6, 31–35]. При этом традиционный подход к повышению эффективности специфической терапии при прогрессировании легочной сосудистой болезни – добавление новых препаратов с сохранением предыдущих (так называемая последовательная комбинированная терапия) – в наши дни пересматривается [31, 34–39].

В 2014 г. в рекомендациях по фармакотерапии ЛАГ Американского торакального общества [39] подчеркнуто, что «...в исследованиях по комбинированной терапии второй ЛАГ-специфический препарат добавлялся к фоновому с обязательным сохранением самого фонового препарата; при этом информация об эффективности фонового препарата ни в одном из исследований не содержалась, обычно указывалось лишь, что состояние пациентов было стабильным», а «отсутствие улучшения или ухудшение состояния больных на фоне терапии может крыться не только в прогрессировании заболевания, но и в отсутствии клинической

***Адемпас. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-002639-250914. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=Vneseno_v_Grls\441575\IP&idReg=86125&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2. Ссылка активна на 18.08.2021.

Таблица 1. Эффективность перевода с иФДЭ-5 на риноцигуат у пациентов с ЛГ**Table 1. Efficiency of transfer from iPDE-5 to Riociguat in patients with PH**

Исследование, автор, год публикации, дизайн	Число пациентов	Формы ЛГ	ФК ЛГ до перевода	Продолжительность терапии	Эффективность перевода
RESPITE, M. Hoerper и соавт., 2017 [45], проспективное	61	ЛАГ – 100%	III – 100%	24 нед	Улучшились Т6МХ, ФК, NT-proBNP, ЛСС и СИ
СТЕРН EAS, V. McLaughlin и соавт., 2017 [47], проспективное	58 (69%)*	ХТЭЛГ – 100%	II – 37% III – 61% IV – 2%	47 нед	Улучшился Т6МХ
R. Davey и соавт., 2017 [48], ретроспективное	12	ЛАГ – 75%, ХТЭЛГ – 25%	2,8±0,1	Минимум 12 нед	Улучшились ФК, ЛСС и СИ
A. Andersen и соавт., 2017 [49], ретроспективное	3	ЛАГ – 33%, ХТЭЛГ – 67%	III – 100%	5–9 мес	У 2 пациентов улучшился Т6МХ, у 1 – ФК, 1 вновь переведен на силденафил
K. Raina и соавт., 2017 [50], ретроспективное	3	ЛАГ–СЗСТ – 100%	III – 100%	3–17 мес	Улучшились ФК, ЛСС и СИ
K. Yamamoto и соавт., 2017 [51], проспективное	8	ХТЭЛГ – 100%	II – 87% III – 13%	6–12 мес	Улучшился BNP
S. Darocha и соавт., 2018 [52], ретроспективное	28	ХТЭЛГ – 100%	II – 18% III – 71% IV – 11%	3–6 мес	Дополнительно улучшились среднее ДЛА, ЛСС, улучшились СВ и УО, снизилось число пациентов с III–IV ФК
I. Taran и соавт., 2018 [46], проспективное	8	иЛАГ – 100%	II – 35% III – 65%	12 нед	Улучшились ФК, Т6МХ, систолическая функция ПЖ и сопряжение ПЖ и легочной артерии
K. Kuroda и соавт., 2020 [53], проспективное	7	ЛАГ – 86% ХТЭЛГ – 14%	II – 71% III – 29%	Непосредственно после замены	Улучшилось ЛСС
REPLACE, 2021 [57], РКИ	226	ЛАГ – 100%	III – 100%	24 нед	Увеличилась пропорция пациентов с клиническим улучшением** и время до первого события клинического ухудшения, улучшились ФК и статус риска по шкалам COMPERA и FPHN

*Процент переведенных на риноцигуат с иФДЭ-5 (если в исследование включались пациенты, переведенные с других препаратов); **первичные конечные точки исследований (при наличии); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, СИ – сердечный индекс, BNP – мозговой натрийуретический пептид, ДЛА – давление в легочной артерии, СВ – сердечный выброс, УО – ударный объем.

эффективности препарата или даже в его отрицательном воздействии, а также в комбинации этих факторов. Для обоснованного утверждения, что терапию действительно следует продолжить с сохранением фонового препарата, данных в настоящее время недостаточно». И далее: «возможно, целесообразно заменить фоновый препарат на новый, как в недавно опубликованном открытом исследовании RESPITE; ...поскольку все ЛАГ-специфические препараты имеют потенциальные побочные эффекты и дорогостоящи, вопрос комбинированной терапии до сих пор остается пробелом научных знаний и клинической практики» [39].

По данным нескольких метаанализов регистрационных РКИ ЛАГ-специфических препаратов комбинированная терапия в сравнении с монотерапией улучшала толерантность к физической нагрузке, ФК, гемодинамические показатели и снижала риск прогрессирования ЛАГ при отсутствии влияния на смертность, а также сопровождалась большей частотой прекращения из-за НЯ [40–42].

В 2017 г. A. Sofer и соавт. [43] в систематическом обзоре 41 клинического исследования пришли к выводу, что замена различных ЛАГ-специфических препаратов может быть успешна, а C. Dos Santos Fernandes и соавт. [44] предложили схему лечения ЛАГ, основанную на замене препаратов еще до эскалации терапии. Завершенные исследования по переключению с иФДЭ-5 на риноцигуат, за исключением описаний отдельных случаев, приведены в табл. 1.

В 2017 г. в проспективном исследовании RESPITE [45] показано, что замена иФДЭ-5 на риноцигуат у больных ЛАГ III ФК с или без сопутствующей терапии АРЭ сопровождалась улучшением показателей Т6МХ, ФК, N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), легочного сосудистого сопротивления и сердечного индекса; также имелась тенденция к улучшению комбинированной конечной точки и снижению риска ЛАГ. Сильные стороны исследования RESPITE – проспективный и многоцентровый дизайн, однородная популяция

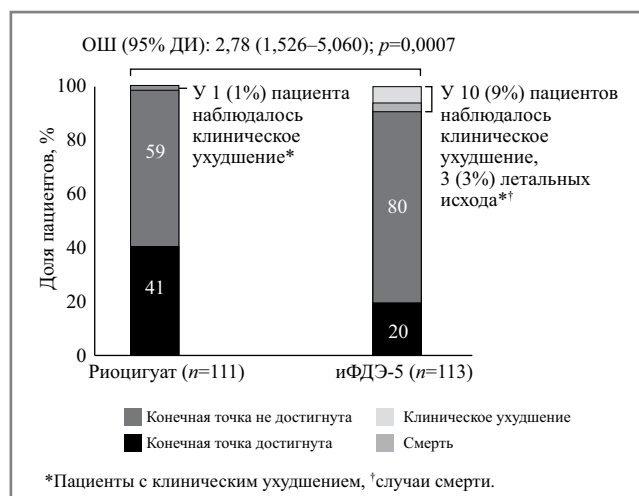


Рис. 3. Пропорция пациентов, достигших комбинированной первичной конечной точки в РКИ REPLACE [57].

Fig. 3. Proportion of patients who achieved the combined primary endpoint in the REPLACE RCT [57].

пациентов, использование катетеризации правых отделов сердца и независимая оценка случаев клинического ухудшения. К недостаткам следует отнести отсутствие контрольной группы, небольшое число пациентов, открытый дизайн, относительно высокий (16%) показатель незавершивших исследование и отсутствие продленной фазы.

При замене силденафила на риоцигуат у пациентов с идиопатической ЛАГ в проспективном исследовании I. Taran и соавт., 2018 г. [46], выявлено улучшение ФК, Т6МХ, систолической функции правого желудочка (ПЖ) и сопряжения ПЖ и легочной артерии за счет уменьшения жесткости последней.

Эффективность замены иФДЭ-5 на риоцигуат подтверждена также в неконтролируемых исследованиях STERN EAS [47], R. Davey и соавт. [48], A. Andersen и соавт. [49], A. Raina и соавт. [50], K. Yamamoto и соавт. [51], S. Darocha и соавт. [52] и K. Kuroda и соавт. [53], 2017–2020 гг. (см. табл. 1). По данным этих работ [45–53], а также ретроспективного исследования CAPTURE, 2018 г. [54], и регистра EXPERT, 2018 г. [55], основными причинами переключения на риоцигуат служили недостаточная эффективность иФДЭ-5 и вызванные ими НЯ. Профиль безопасности риоцигуата в целом схож с регистрационными исследованиями PATENT и CHEST [27, 28, 29, 45–55].

В обзоре по переключению на риоцигуат R. Benza и соавт., 2019 г. [56], сделали вывод, что «...переключение может быть переносимым, безопасным и полезным у пациентов с ЛАГ и недостаточным ответом на иФДЭ-5, а также у пациентов с ХТЭЛГ, получающих off-label терапию».

В июне 2021 г. опубликованы результаты первого открытого РКИ REPLACE (Riociguat replacing PDE5i therapy evaluated Against Continued PDE5i therapy, NCT02891850, 81 центр из 22 стран), изучавшего замену иФДЭ-5 на риоцигуат в сравнении с продолжением иФДЭ-5 у больных ЛАГ промежуточного риска [57]. При отсутствии классического двойного слепого формата дизайн PROBE (Prospective Randomized Open, Blinded End-point) [58] открытого РКИ REPLACE имел и некоторые преимущества – оценку конечных точек независимым комитетом и большее соответствие стандартам клинической практики.

Дизайн РКИ REPLACE блестяще реализовал положение 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ [59] о преимуще-

стве времени до клинического улучшения перед временем до клинического ухудшения в качестве первичной конечной точки исследований ЛАГ-специфических препаратов. Любопытно, что концепция клинического улучшения (снижение ФК, прирост Т6МХ $\geq 10\%$ при отсутствии клинического ухудшения/смерти) в качестве первичной конечной точки впервые применена в РКИ ингаляционного илопроста AIR-1, 2002 г. [60].

В РКИ REPLACE клиническое улучшение (первичная конечная точка) включала достижение как минимум 2 из 3 параметров: прирост дистанции Т6МХ $\geq 10\%$ ≥ 30 м, достижение I/II ФК и снижение NT-proBNP $\geq 30\%$ по сравнению с исходным при отсутствии клинического ухудшения. К клиническому ухудшению относили смерть по любой причине, госпитализацию по поводу ЛАГ и прогрессирование заболевания – снижение дистанции Т6МХ $\geq 15\%$ при двукратном измерении в разные дни в сочетании с ухудшением ФК, эскалацией ЛАГ-специфической терапии или декомпенсацией правожелудочковой недостаточности. Вторичные конечные точки – дистанция Т6МХ, NT-proBNP, ФК и время до первого события клинического ухудшения исследовались иерархически [57].

Критериями включения в РКИ REPLACE были возраст 18–75 лет и ЛАГ промежуточного риска (III ФК и дистанция Т6МХ 165–440 м) несмотря на прием иФДЭ-5 в стабильных дозах в виде монотерапии или в комбинации с АРЭ как минимум в течение 6 нед. Критериями исключения были предшествующая терапия риоцигуатом, аналогами простациклина или агонистами его рецепторов, а также клинически значимые заболевания легких и левых отделов сердца. Исследование состояло из 14-дневного периода скрининга, 24 нед терапии и последующего 30-дневного наблюдения за безопасностью. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группу иФДЭ-5 (продолжался прием силденафила ≥ 60 мг или тадалафила 20–40 мг/сут) или в группу риоцигуата (иФДЭ-5 отменялись, и титровался риоцигуат). «Отмывочный» период для силденафила равнялся 24 ч, для тадалафила – 48 ч. Начальная доза риоцигуата составляла 1 мг 3 раза в сутки и увеличивалась согласно схеме титрования в течение 8 нед до максимальной дозы 2,5 мг 3 раза в сутки; следующие 16 нед принималась индивидуально подобранная доза. Независимо от рандомизации продолжался прием АРЭ, и была возможна эскалация терапии. Эффективность лечения оценивалась на 8, 16 и 24-й неделях, НЯ – в те же сроки и при 30-дневном наблюдении за безопасностью [57].

Всего рандомизированы 226 пациентов: 111 – в группу риоцигуата и 115 – в группу иФДЭ-5. Полный анализ выполнен для 224 больных, 67% из которых имели идиопатическую или наследуемую ЛАГ, 2% – ассоциированную с приемом лекарств и токсинов, 19% – ассоциированную с заболеваниями соединительной ткани (ЗСТ) и по 6% – ассоциированную с врожденными пороками сердца (ВПС) и портальной гипертензией ЛАГ [57]. Максимальной дозы риоцигуата 2,5 мг 3 раза в сутки достигли 78% больных, дозы 2,0 мг 3 раза в сутки – 8% и меньших (0,5–1,5 мг 3 раза в сутки) поддерживавших доз – 14%.

К 24-й неделе терапии первичная конечная точка достигнута у 45 (41%) пациентов в группе риоцигуата и у 23 (20%) – в группе иФДЭ-5 [отношение шансов (ОШ) 2,78, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,53–5,06, $p=0,0007$; рис. 3 [57]. Благоприятный профиль эффективности риоцигуата наблюдался в подгруппах идиопатической, наследуемой и ассоциированной с приемом лекарств и токсинов ЛАГ (ОШ 2,63, 95% ДИ 1,32–5,23), ассоциированной с ЗСТ ЛАГ (ОШ

1,78, 95% ДИ 0,38–8,30) и ассоциированной с ВПС или портальной гипертензией ЛАГ (ОШ 10,29, 95% ДИ 1,02–103,95). Следует отметить, что в РФ для ассоциированной с приемом лекарств и токсинов, с ВПС и портальной гипертензией ЛАГ риоцигуат не зарегистрирован***. Клиническое ухудшение наблюдалось у 1 (1%) пациента в группе риоцигуата и у 10 (9%) – в группе иФДЭ-5 (см. рис. 3). Время до первого события клинического ухудшения в группе риоцигуата было больше (отношение рисков 0,10, 95% ДИ 0,01–0,79, $p=0,007$). Эскалация терапии потребовалась 2 (2%) пациентам в группе риоцигуата и 9 (8%) больным в группе иФДЭ-5. В группе иФДЭ-5 умерли 3 больных, еще 1 пациент в группе иФДЭ-5 умер в период наблюдения за безопасностью.

Иерархический анализ вторичных конечных точек при терапии риоцигуатом по сравнению с иФДЭ-5 выявил тенденцию к увеличению дистанции Т6МХ (+23 м, $p=0,054$), снижению NT-proBNP (-170 пг/мл, $p=0,11$) и достоверное улучшение ФК (-0,26, $p=0,0007$). При терапии риоцигуатом большее число больных, чем при терапии иФДЭ-5, достигли статуса низкого риска по шкалам COMPERA и FRHN: $p=0,05$ и 0,017 соответственно [57].

Общее число пациентов с теми или иными НЯ в группах риоцигуата и иФДЭ-5 было идентичным – 71 и 66% соответственно. В группе риоцигуата наиболее часто отмечались гипотония (14%), головная боль (13%) и диспепсия (9%), в группе иФДЭ-5 – головная боль (7%), кашель (6%) и инфекция верхних дыхательных путей (6%). Серьезные НЯ зарегистрированы у 7% пациентов в группе риоцигуата и у 17% больных в группе иФДЭ-5. НЯ, потребовавшие прекращения терапии, имели место у 5% пациентов в группе риоцигуата и у 1% больных в группе иФДЭ-5 [57].

Таким образом, РКИ REPLACE убедительно продемонстрировало, что переключение с иФДЭ-5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ промежуточного риска сопровождалось

клиническим улучшением при снижении риска клинического ухудшения, а профиль безопасности риоцигуата при переключении соответствовал его регистрационным исследованиям [57].

По данным post-hoc-анализа G. Simonneau и соавт., 2020 [61], комбинированная первичная конечная точка РКИ REPLACE (достижение клинического улучшения) также достигнута и в регистрационных РКИ риоцигуата PATENT-1 и PATENT-2.

Скованные одной биохимической цепью и связанные одной клинической целью риоцигуат и силденафил действуют на разные участки пути NO. Потенциальным преимуществом риоцигуата является независимость от эндогенного NO и от других (помимо ФДЭ-5) изоферментов ФДЭ. Благоприятный профиль эффективности силденафила доказан для основных форм ЛАГ, риоцигуата – для основных форм ЛАГ и ХТЭЛГ. Клиническая эффективность замены иФДЭ-5 на риоцигуат показана в неконтролируемых исследованиях и РКИ REPLACE. Возможность оптимизации закреплена в российских (класс и уровень доказательности В-3) и евразийских (класс и уровень доказательности Пб-В) клинических рекомендациях, а также в материалах Кельнского консенсуса экспертов [3–5, 62]. Дополнительным аргументом за переключение в условиях РФ служит меньшая стоимость по сравнению с комбинированной терапией. Согласно российским и евразийским рекомендациям по ЛГ и российской инструкции по применению риоцигуата его прием следует начинать не ранее чем через 24 ч после отмены силденафила*** [3–5].

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке АО «Байер», PP-ADE-RU-0148-1.

Conflict of interests. The article was prepared with the support of Bayer AG, PP-ADE-RU-0148-1.

Список сокращений

АДМА – асимметричный диметиларгинин
АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина
ВПС – врожденный порок сердца
ГМФ – гуанозинмонофосфат
ГТФ – гуанозинтрифосфат
ДИ – доверительный интервал
ЗСТ – заболевания соединительной ткани
иЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия
иФДЭ-5 – ингибитор фосфодиэстеразы 5
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия
НЯ – нежелательные явления

ОШ – отношение шансов
ПЖ – правый желудочек
рГЦ – растворимая гуанилатциклаза
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы
ФДЭ – фосфодиэстераза
ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5
ФК – функциональный класс
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид
NO – оксид азота

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Koshland DE. The Molecule of the Year. *Science*. 1992;258:1861.
- Легочная гипертензия. Под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика, 2015; с. 55-103 [Pulmonary hypertension. Ed. IE Chazova, TV Martyniuk. Moscow: Practice, 2015; p. 55-103 (in Russian)].
- Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/159_1. Ссылка активна на 18.08.2021 [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/159_1. Accessed: 18.08.2021 (in Russian)].
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2019). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-124 [Chazova IE, Martyniuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian
- clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2019). *Eurasian Journal of Cardiology*. 2020;1:78-124 (in Russian)]. DOI:10.24411/2076-4766-2020-10002
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;1:6-43 [Chazova IE, Martyniuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian Journal of Cardiology*. 2021;1:6-43 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43
- Galié N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respira-

- tory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. DOI:10.1093/eurheartj/ehv317
7. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. 2011;123:2263-73.
 8. Schlossmann J, Schinner E. cGMP becomes a drug target. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2012;385(3):243-52. DOI:10.1007/s00210-012-0730-6
 9. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(9):755-68. DOI:10.1038/nrd2038
 10. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995;333(4):214-21. DOI:10.1056/NEJM199507273330403
 11. Ignarro LJ. NO More Heart Disease: How Nitric Oxide Can Prevent – Even Reverse – Heart Disease and Strokes. New York: St. Martin's Press, 2005.
 12. Lundberg JO, Gladwin MT, Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(9):623-41.
 13. cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications. Handbook of Experimental Pharmacology 191. Ed. HH Schmidt, F Hofmann, JP Stasch. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009.
 14. Stasch JP, Evgenov OV. Soluble Guanylate Cyclase Stimulators in Pulmonary Hypertension. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:279-313. DOI:10.1007/978-3-642-38664-0_12
 15. Cooper CJ, Landzberg MJ, Anderson TJ, et al. Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. *Circulation*. 1996;93:266-71.
 16. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Hesse G, et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(7):1414-8.
 17. Hemnes AR, Champion HC. Sildenafil, a PDE5 inhibitor, in the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006;4(3):293-300. DOI:10.1586/14779072.4.3.293
 18. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med*. 2005;353(20):2148-57. DOI:10.1056/NEJMoa050010
 19. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(8):521-30. DOI:10.7326/0003-4819-149-8-200810210-00004
 20. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1149-53. DOI:10.1016/j.jacc.2003.10.056
 21. Singh TP, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*. 2006;151(4):851.e1-5. DOI:10.1016/j.ahj.2005.09.006
 22. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nat Biotechnol*. 2013;31(12):1064. DOI:10.1038/nbt1213-1064b
 23. Ghofrani HA, Voswinckel R, Gall H, et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol*. 2010;6(2):155-66. DOI:10.2217/fca.10.5
 24. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20(4):567-76. DOI:10.1517/13543784.2011.565048
 25. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18. DOI:10.1056/NEJMoa1213917
 26. Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alija C, et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *Chem Med Chem*. 2009;4(5):853-65. DOI:10.1002/cmdc.200900014
 27. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40. DOI:10.1056/NEJMoa1209655
 28. Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1303-13. DOI:10.1183/09031936.00090614
 29. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29.
 30. Galie N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1314-22. DOI:10.1183/09031936.00105914
 31. Чазова И.Е., Яровой С.Ю., Данилов Н.М. Эволюция патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):4-9 [Chazova IE, Yarovoy SYu, Danilov NM. Evolution of pathogenetic therapy of pulmonary arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(12):4-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.12.000475
 32. Шмалц А.А., Горбачевский С.В. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):80-5 [Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Advantages and limitations of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension patients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):80-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.000840
 33. Шмалц А.А., Горбачевский С.В. Систематический обзор как основа клинических рекомендаций: рекомендации CHEST-2019 по терапии легочной артериальной гипертензии у взрослых. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):105-14 [Shmalts AA, Gorbachevsky SV. A systematic review as a method of gathering scientific evidence into clinical guidelines: CHEST-2019 guideline for the therapy pulmonary arterial hypertension in adults. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(12):105-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.12.000468
 34. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Актуальные вопросы современной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии: за и против. *Медицинский совет*. 2017;5:10-8 [Martyniuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Aktual'nye voprosy sovremennoi kombinirovannoi spetsificheskoi terapii legochnoi arterial'noi gipertenzii: za i protiv. *Meditsinskii sovet*. 2017;5:10-8 (in Russian)].
 35. Грацианская С.Е., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Достижения современной специфической терапии легочной артериальной и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: фокус на стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. *Терапевтический архив*. 2020;92(9):77-84 [Gratsianskaya SE, Valieva ZS, Martyniuk TV. The achievements of the modern specific therapy of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: focus on the stimulator of soluble guanylate cyclase riociguat. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(9):77-84 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000717
 36. Валиева З.С., Таран И.Н., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Современный взгляд на место риоцигуата в лечении легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2018;90(4):55-9 [Valieva ZS, Taran IN, Martyniuk TV, Chazova IE. Modern view on the place of riociguat in the treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(4):55-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890455-59
 37. Шмалц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и sildenafil в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. *Пульмонология*. 2016;26(1):85-91 [Shmalts AA, Gorbachevskii SV. Riotsiguat i sildenafil v lechenii legochnoi gipertenzii: skhodstva i razlichia. *Pul'monologiya*. 2016;26(1):85-91 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91
 38. Шмалц А.А., Горбачевский С.В. Биохимический путь оксида азота в терапии легочной артериальной гипертензии и результаты исследования RESPITE. *Системные гипертензии*. 2018;15(2):72-6 [Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Nitrogen oxide biochemical pathway in pulmonary arterial hypertension therapy and REPLACE trial results. *Systemic Hypertension*. 2018;15(2):72-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-082X_2018.2.72-76
 39. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2014;146(2):449-75.
 40. Liu HL, Chen XY, Li JR, et al. Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest*. 2016;150(2):353-66. DOI:10.1016/j.chest.2016.03.031

41. Fox BD, Shtraichman O, Langleben D, et al. Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2016;32(12):1520-30. DOI:10.1016/j.cjca.2016.03.004
42. Lajoie AC, Lauzière G, Lega J-C, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):291-305. DOI:10.1016/S2213-2600(16)00027-8
43. Sofer A, Ryan MJ, Tedford RJ, et al. A systematic review of transition studies of pulmonary arterial hypertension specific medications. *Pulm Circ*. 2017;7(2):326-38. DOI:10.1177/2045893217706357
44. Dos Santos Fernandes CJC, Humbert M, Souza R. Challenging the concept of adding more drugs in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50:1701527. DOI:10.1183/13993003.01527-2017
45. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1602425. DOI:10.1183/13993003.02425-2016
46. Taran IN, Belevskaya AA, Saidova MA, et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling. *Lung*. 2018;196(6):745-53. DOI:10.1007/s00408-018-0160-4
47. McLaughlin VV, Jansa P, Nielsen-Kudsk JE, et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):216. DOI:10.1186/s12890-017-0563-7
48. Davey R, Benza RL, Murali S, Raina A. Phosphodiesterase type 5 inhibitor to riociguat transition is associated with hemodynamic and symptomatic improvement in pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2017;7(2):539-42. DOI:10.1177/2045893217708566
49. Andersen A, Korsholm K, Mellemkjær S, Nielsen-Kudsk JE. Switching from sildenafil to riociguat for the treatment of PAH and inoperable CTEPH: Real-life experiences. *Respir Med Case Rep*. 2017;22:39-43. DOI:10.1016/j.rmcr.2017.06.005
50. Raina A, Benza RL, Farber HW. Replacing a phosphodiesterase-5 inhibitor with riociguat in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a case series. *Pulm Circ*. 2017;7(3):741-6. DOI:10.1177/2045893217721694
51. Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, et al. Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Respiratory Investigation*. 2017;55(4):270-5. DOI:10.1016/j.resinv.2017.04.004
52. Darocha S, Banaszkiewicz M, Pietrasik A, et al. Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and pulmonary hemodynamics. *Int J Cardiol*. 2018;269:283-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.07.015
53. Kuroda K, Akagi S, Nakamura K, et al. Successful Transition From Phosphodiesterase-5 Inhibitors to Riociguat Without a Washout Period in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Pilot Cohort Study. *Heart Lung Circ*. 2020;29(3):331-6. DOI:10.1016/j.hlc.2019.01.013
54. Gall H, Vachiéry JL, Tanabe N, et al. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. *Lung*. 2018;196(3):305-12. DOI:10.1007/s00408-018-0100-3
55. Grunig E, Gall H, Ghofrani HA, et al. Safety of switching to riociguat for the treatment of pulmonary hypertension: data from the EXPERT registry. World Symposium on Pulmonary Hypertension. Nice. 2018.
56. Benza R, Corris P, Ghofrani A, et al. EXPRESS: Switching to riociguat: A potential treatment strategy for the management of CTEPH and PAH. *Pulm Circ*. 2019;10(1):2045894019837849. DOI:10.1177/2045894019837849
57. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):573-84. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30532-4
58. Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. Prospective Randomized Open Blinded End-Point. *Blood Press*. 1992;1(2):113-9. DOI:10.3109/08037059209077502
59. Sitbon O, Gomberg-Maitland M, Granton J, et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801908. DOI:10.1183/13993003.01908-2018
60. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-9. DOI:10.1056/NEJMoa020204
61. Simonneau G, Ghofrani HA, Corris PA, et al. Assessment of the REPLACE study composite endpoint in riociguat-treated patients in the PATENT study. *Pulm Circ*. 2020;10(4):2045894020973124. DOI:10.1177/2045894020973124
62. Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:37-45. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.08.082

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Тактика антигипертензивной терапии в период пандемии COVID-19

В.И. Подзолков, А.Е. Брагина[✉], Ю.Н. Родионова, Г.И. Брагина, Е.Е. Быкова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Данные зарубежных и российских исследований свидетельствуют о более высокой смертности пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями вследствие новой коронавирусной инфекции COVID-19. Доказано, что артериальная гипертензия как один из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний связана с более тяжелым прогнозом COVID-19. В статье представлены результаты современных исследований и крупных метаанализов о необходимости и безопасности применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19. Приведены данные, свидетельствующие о том, что патогенетически оправданной рациональной комбинацией является сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и тиазидоподобного диуретика. Данная комбинация препаратов реализует различные пути снижения артериального давления посредством уменьшения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которое достигается применением ИАПФ, и натрийуреза за счет диуретиков. В качестве примера рассматривается высокоэффективная фиксированная комбинация препаратов, характеризующаяся хорошей переносимостью, которая состоит из ИАПФ лизиноприла и тиазидоподобного диуретика индапамида пролонгированного действия. Авторами высказано мнение, что назначение фиксированного комбинированного препарата Диротон® Плюс (компания «Гедеон Рихтер») будет способствовать эффективному контролю уровня артериального давления и органопroteкции в условиях повышения тромботического и прооксидативного потенциала, свойственного COVID-19 как в острой стадии, так и в рамках постковидного синдрома.

Ключевые слова: COVID-19, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, лизиноприл, диуретики, индапамид, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Для цитирования: Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Брагина Г.И., Быкова Е.Е. Тактика антигипертензивной терапии в период пандемии COVID-19. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1125–1131. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201015

REVIEW

Tactics of antihypertensive therapy during COVID-19 pandemic

Valery I. Podzolkov, Anna E. Bragina[✉], Yulia N. Rodionova, Galina I. Bragina, Ekaterina E. Bykova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Results of foreign and Russian studies indicate a higher mortality rate of patients with concomitant cardiovascular diseases (CVD) due to the new coronavirus infection COVID-19. It has been proven that arterial hypertension, as one of the significant risk factors for the development of concomitant cardiovascular diseases, is associated with a more severe prognosis of COVID-19. This article presents the results of modern studies and large meta-analyses of necessity and safety of the use of blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with arterial hypertension and COVID-19. The data of studies show that an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) and a thiazide-like diuretic is a pathogenetically rational combination. It realizes various ways of lowering blood pressure by reducing the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, which is achieved by using an ACE inhibitor, and natriuresis due to diuretics. As an example, a highly effective fixed combination of drugs is considered, characterized by good tolerance, which consists of an ACE inhibitor lisinopril and a thiazide-like diuretic indapamide of prolonged action. The authors expressed the opinion that the appointment of the fixed combination drug Diron® Plus (Gedeon Richter) will contribute to effective control of blood pressure and organoprotection in conditions of increased thrombotic and prooxidative potential, characteristic of COVID-19 both in the acute stage and within the post-COVID Syndrome.

Keywords: COVID-19, cardiovascular diseases, hypertension, angiotensin-converting enzyme inhibitors, lisinopril, diuretics, indapamide, renin-angiotensin-aldosterone system

For citation: Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova YuN, Bragina GI, Bykova EE. Tactics of antihypertensive therapy during COVID-19 pandemic. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (9): 1125–1131. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201015

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Брагина Анна Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та. Тел.: 8(903)628-94-67; e-mail: anna.bragina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2699-1610

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та, дир. факультетской терапевтической клиники. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Родионова Юлия Нурисламовна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та. ORCID: 0000-0003-3461-6703

Брагина Галина Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии. ORCID: 0000-0002-0558-7096

Быкова Екатерина Евгеньевна – аспирант каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-4830-624X

[✉]**Anna E. Bragina.** E-mail: anna.bragina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2699-1610

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Yulia N. Rodionova. ORCID: 0000-0003-3461-6703

Galina I. Bragina. ORCID: 0000-0002-0558-7096

Ekaterina E. Bykova. ORCID: 0000-0002-4830-624X

Введение

Заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), привело к возникновению пандемии в 2020–2021 гг., всплеску избыточной заболеваемости и смертности, введению тотальных карантинных мер, глобальным экономическим и социальным потрясениям. Новая коронавирусная инфекция 2019 г., обозначаемая как COVID-19, затронула все континенты, страны и национальности. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии 25 марта 2020 г. Уже к концу весны 2020 г. стало очевидным, что наиболее неблагоприятные последствия и исходы наблюдаются среди лиц старших возрастных групп. В китайском метаанализе 13 исследований, объединившем данные 3027 пациентов, показано, что у лиц старше 65 лет отношение шансов (ОШ) прогрессирования COVID-19 составляет 6,06 (95% доверительный интервал – ДИ 3,98–9,22) [1]. Ретроспективный анализ данных 1591 госпитализированного пациента с COVID-19 в Ломбардии (Италия) показал существенно более частый летальный исход среди лиц 64 лет и старше: 36% по сравнению с 15% в более молодой группе, разница составила 24% (95% ДИ 17–26%) [2]. При анализе баз данных 169 больниц Азии, Европы и Северной Америки, объединившем информацию о 8910 пациентах, получены сходные результаты о более высокой вероятности смертельного исхода у лиц старших возрастных групп: ОШ смерти у пациентов старше 65 лет составило 1,93 (95% ДИ 1,6–2,4) [3]. Более высокая летальность регистрировалась и среди пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Больные с ишемической болезнью сердца имели ОШ летального исхода 2,7 (95% ДИ 2,08–3,51), хронической сердечной недостаточностью – 2,48 (95% ДИ 1,62–3,79), аритмией – 1,95 (95% ДИ 1,33–2,86) [3].

Наравне с ССЗ среди пациентов с COVID-19 чаще выявляются лица с сердечно-сосудистыми факторами риска. Ретроспективная оценка 5700 историй болезни лиц, госпитализированных с COVID-19 в 12 больниц Нью-Йорка (США), показала, что ожирение встречается с частотой 41,7%, сахарный диабет (СД) – 33,8% [4]. В уже названном китайском метаанализе показано, что доля пациентов с СД достоверно выше среди пациентов в критическом состоянии и умерших (ОШ 3,68, 95% ДИ 2,68–5,03) [1].

В отличие от метаболических факторов риска вопрос значения артериальной гипертензии (АГ) как усугубляющего течение COVID-19 фактора был предметом обсуждения. С одной стороны, начиная с первых месяцев пандемии была очевидна высокая частота АГ среди больных COVID-19: 49% в Ломбардии [2], 56,6% в Нью-Йорке [4]. По данным метаанализа G. Lipri и соавт. (13 исследований, 2893 пациента), АГ была связана с увеличением риска развития тяжелого COVID-19 и смертности от него практически в 2,5 раза (ОШ 2,49, 95% ДИ 1,98–3,12) [5]. С другой стороны, в более поздних публикациях высказывалась критика методов статистической обработки, примененных в данных работах, а именно отсутствие поправки на возрастной фактор. Тем не менее последующие метаанализы подтвердили связь АГ с более тяжелым прогнозом COVID-19. По данным китайских исследователей, среди критически больных и умерших доля пациентов с АГ была достоверно выше (ОШ 2,72, 95% ДИ 1,6–4,64) [1]. Еще в одном метаанализе результатов 34 исследований также подтверждена роль АГ в развитии более тяжелых форм COVID-19 – ОШ 3,17 (95% ДИ 2,46–4,08) [6]. Таким образом, на сегодняшний момент АГ включена в перечень факторов риска более тяжелого течения коронавирусной инфекции в рекомендациях ВОЗ [7].

Применение блокаторов РААС у пациентов с АГ и COVID-19

Актуальность связи COVID-19 и АГ обусловлена патогенезом самой коронавирусной инфекции. Основным путем проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) 2-го типа (АПФ-2). В связи с этим в начале пандемии возникла дискуссия о влиянии ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (АТ II) на риск заражения и течение COVID-19. Результаты проведенных за последний год исследований не подтвердили опасений по поводу этих распространенных классов сердечно-сосудистых препаратов. В итальянском метаанализе (10 исследований, 9890 пациентов) неблагоприятное влияние ИАПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) на течение COVID-19 отсутствовало: ОШ тяжелого/летального заболевания составило 0,9 (95% ДИ 0,65–1,26) для ИАПФ и 0,92 (95% ДИ 0,75–1,12) для БРА [8].

В одном из наиболее масштабных систематических обзоров и метаанализе 52 исследований и в общей сложности результатов 101 949 пациентов, проведенном R. Baral и соавт., высказано предположение о протективном действии ИАПФ/БРА при COVID-19 на основании достоверно более низкого риска летального и тяжелого течения заболевания у лиц, получающих данные группы препаратов: ОШ смертельного исхода – 0,66 (95% ДИ 0,49–0,91), тяжелого течения – 0,7 (95% ДИ 0,54–0,91) [9].

Проникновение вируса в организм человека осуществляется через рецепторы АПФ-2 с участием сериновой протеазы мембранного типа II. АПФ-2 участвует в расщеплении АТ II (1–8) с образованием АТ (1–7), обладающего свойствами вазодилатора и функционального антагониста АТ II. Снижение активности АПФ-2 вследствие различных причин (блокады вирусными частицами, снижения экспрессии, расщепления трансмембранной металлопротеазой 17) приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) со всеми ее патологическими последствиями в виде активации воспаления, тромбогенного потенциала, окислительных процессов [10]. В качестве иллюстрации этого могут служить результаты работы G. Yang и соавт., выявившие в группе, получавшей ИАПФ/БРА, достоверно более низкий уровень С-реактивного белка и прокальцитонина по сравнению с группой сравнения [11]. В работе M. Mehra и соавт. также описан протективный эффект ИАПФ: ОШ смерти – 0,33 (95% ДИ 0,2–0,54), при применении БРА – 1,23 (95% ДИ 0,87–1,74) [3].

Эти соображения легли в основу документа, опубликованного на сайте Европейского кардиологического общества в марте 2020 г., подчеркивающего необходимость продолжать лечение ИАПФ и БРА у пациентов во время коронавирусной инфекции [12], за исключением случаев гипотонии, гиперкалиемии и острой почечной недостаточности при COVID-19. В действующих рекомендациях ВОЗ от января 2021 г. также указывается на возможность и необходимость применения этих фармакологических групп для лечения пациентов с ССЗ и COVID-19 [7].

Обоснование выбора комбинации АГТ

Таким образом, блокаторы РААС могут и должны входить в спектр препаратов для лечения АГ, в том числе у пациентов с COVID-19, что согласуется с рекомендациями по лечению АГ European Society of Cardiology/European Hypertension Society (ESC/EHS) 2018 г. [13] и Российского кардиологического общества [14]. Действующие руководства указывают на необходимость применения двойной комбинации антигипертензивных препаратов (АГП) на

1-й ступени терапии АГ. К преимуществам комбинированной терапии, которые хорошо известны клиницистам, относятся воздействие на различные механизмы поддержания высокого артериального давления (АД), компенсация контррегуляторных механизмов, характерных для всех групп АГП, усиление органопротективных свойств, возможность применения каждого из АГП в меньших дозах, что способствует снижению риска развития и выраженности дозозависимых побочных реакций.

Основой современной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) является применение блокаторов РААС в сочетании с диуретиками или антагонистами кальция. Комбинация ИАПФ с диуретиком представляет собой патогенетически оправданную рациональную комбинацию, которая реализует различные пути снижения АД, а именно уменьшение активности РААС, которое достигается применением ИАПФ, и натриуреза за счет диуретиков. Оба компонента этой комбинации нейтрализуют контррегуляторные эффекты друг друга. Так, прием ИАПФ может сопровождаться гиперкалиемией, которая устраняется салуретическим действием диуретиков. С другой стороны, ИАПФ подавляют компенсаторную активацию РААС, развивающуюся на фоне приема диуретиков, и такие неблагоприятные метаболические последствия, как гипокалиемию, гипомagneмию, нарушения углеводного и липидного обмена. Применение ИАПФ позволяет усилить натрийуретическую активность диуретиков за счет опосредованной через подавление образования АТ II блокады синтеза альдостерона. Все это определяет высокую востребованность комбинации ИАПФ и диуретика, которая в России назначается чаще всего (39,4%) [15].

Помимо этого широкое распространение комбинации ИАПФ с диуретиком клинически обосновано. Типичный представитель популяции пациентов с АГ имеет метаболически нездоровый фенотип избыточной массы тела или ожирение. Распространенность метаболического синдрома (МС) среди россиян превышает 40% у лиц в возрасте 55–64 лет и 50% – в группе старше 64 лет [16], а в некоторых регионах страны эти показатели достигают уровня свыше 60%. При определении тактики АГТ имеют значение и гендерные особенности. Исходя из данных Росстата, соотношение женщин/мужчин составляет 1,595 в возрастной группе 65–69 лет и 3,041 – у лиц 80 лет и более. Из этого следует вывод, что среди пациентов с АГ 65 лет и более преобладают женщины, находящиеся в постменопаузе. Имеются данные о том, что для указанных категорий пациентов, в том числе лиц пожилого и старческого возраста, женщины после наступления менопаузы, больных с избыточной массой тела/ожирением, а также при СД, изолированной систолической гипертензии и хронической болезни почек характерна повышенная солечувствительность [17]. Для многих регионов мира типично избыточное потребление поваренной соли, в том числе для России. По данным исследования ЭССЕ-РФ, избыточное количество соли потребляет 54,2% мужчин и 47,1% женщин [18]. Высказывается мнение о том, что воздействие соли на уровень АД зависит не только от активности ее потребления, но и от индивидуальной чувствительности к ней, которая может рассматриваться и как независимый фактор риска поражения органов-мишеней при АГ, и как фактор риска неблагоприятного течения ССЗ [19]. Исходя из этого диуретики представляют собой незаменимый класс АГП при лечении широкого спектра пациентов с АГ, в особенности при наличии у них ожирения, а также у лиц старших возрастных групп [20].

Еще одним компонентом комбинированной АГТ 1-го ряда являются антагонисты кальция дигидропиридинового ряда. Существенным ограничением их применения

является тахикардия, развивающаяся из-за компенсаторной активации симпатoadренальной системы при приеме этих АГП. Этот фактор следует учитывать с нескольких позиций. Во-первых, высокая активность симпатической нервной системы свойственна МС. На примере большой когорты (более 7700 пациентов) показано увеличение частоты МС при нарастании квинтиля частоты сердечных сокращений (ЧСС) [21]. Во-вторых, наличие тахикардии при АГ способствует более раннему развитию поражений органов-мишеней, рассматривается в качестве независимого предиктора наступления неблагоприятных событий, в связи с чем рекомендациями ESC/EHS 2018 г. ЧСС > 80 уд/мин включена в перечень независимых факторов риска развития ССЗ [13]. При этом необходимо отметить, что такая ЧСС часто встречается в популяции, выявляясь почти у 30% пациентов с АГ независимо от пола и возраста [22]. И, наконец, проблема тахикардии крайне важна в период пандемии COVID-19. Исходя из наших данных, у каждого 5-го больного COVID-19 регистрируется синусовая тахикардия. В период с марта по август 2020 г. в ковидный госпиталь, функционировавший на базе Университетской клинической больницы №4 при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), госпитализирован 1641 человек с диагнозом «коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19)». Из них у 19,75% выявлена синусовая тахикардия (95% ДИ 17,35%, 22,15%). Высокая ЧСС регистрировалась не только у пациентов с АГ, но и с несколько большей частотой – среди лиц с нормальным уровнем АД: 18,03% (95% ДИ 14,92%, 21,14%) и 21,91% (95% ДИ 18,17%, 25,65%) соответственно [23]. В рамках постковидного синдрома, который в сентябре 2020 г. включен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра [24], тахикардия встречается в 9–30% случаев [25]. В литературе клинические проявления постковидного синдрома все чаще описываются как синдром постуральной ортостатической тахикардии, что требует назначения пульсурежающих препаратов [23] и, соответственно, препятствует применению дигидропиридиновых антагонистов кальция.

Еще одним существенным побочным эффектом всех антагонистов кальция является развитие периферических отеков. Результаты метаанализа 106 исследований (около 100 тыс. пациентов) продемонстрировали нарастание частоты периферических отеков при использовании антагонистов кальция с 2,3% через 4 нед лечения до 6% через 5–12 нед, 10,8% через 13–26 нед и до 23,8% при длительности приема более 26 нед [26]. Отеки реже развиваются и менее выражены у недигидропиридиновых антагонистов кальция и современных липофильных дигидропиридиновых антагонистов кальция, тем не менее их наличие может ограничивать переносимость этих препаратов. Таким образом, диуретик, безусловно, имеет существенные преимущества в качестве 2-го препарата при назначении комбинированной терапии АГ.

Обоснование выбора диуретика при проведении АГТ

В европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ ESC/EHS 2018 г. впервые выделена подгруппа тиазидоподобных диуретиков (ТПД), которые в предыдущих версиях указывались совместно с тиазидными диуретиками [13]. Как препятствия к назначению диуретиков приводятся их метаболические побочные эффекты. Однако имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о существенных различиях классических тиазидных диуретиков и ТПД. К 1-й группе относятся гидрохлоротиазид (ГХТ) и бендрофлуметиазид, а ко 2-й – индапамид

и хлорталидон или нетиазидные сульфонамидные диуретики [17]. Существует распространенное мнение, что неблагоприятные метаболические эффекты в основном встречаются на фоне применения классических тиазидных диуретиков, в то время как протективные больше характерны ТПД.

Исходя из данных фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV, один из представителей ТПД – индапамид – является наиболее широко используемым диуретиком в России [15]. Его отличное от классических тиазидных диуретиков химическое строение определяет высокую липофильность препарата. Это свойство делает его предпочтительным при лечении АГ у пациентов с МС. Диуретический эффект индапамида определяется уменьшением обратной абсорбции ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона и, как следствие, снижением концентрации натрия и циркулирующего объема, что способствует устранению задержки натрия в организме, который представляет собой один из ведущих механизмов повышения АД. Вторым существенным для борьбы с АГ эффектом индапамида является его прямая вазодилатирующая активность, которая связана со снижением внутриклеточного уровня кальция. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о наличии у индапамида кардиопротективной эффективности, которая реализуется посредством простагландин-опосредованных антитромботических эффектов и вазодилатации, подавления синтеза свободных радикалов [27].

Индапамид и в особенности его пролонгированная форма отличаются нейтральностью по отношению к обмену веществ. Это нашло подтверждение в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях с участием пациентов с АГ [28] и СД 2-го типа [29]. Это дает индапамиду преимущества при лечении больных с МС, а также его компонентами: дислипидемией, ожирением и нарушениями углеводного обмена.

Имеются данные о дополнительных благоприятных свойствах индапамида, в том числе продемонстрирована его способность контролировать мочевую экскрецию кальция у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и почечной гиперкальциемией [30]. Описаны экспериментальные данные об увеличении массы костной ткани и снижении ее резорбции на фоне индапамида, что может быть определенным преимуществом этого препарата при лечении больных АГ и остеопорозом [31].

Для индапамида пролонгированного действия характерен более выраженный и устойчивый антигипертензивный

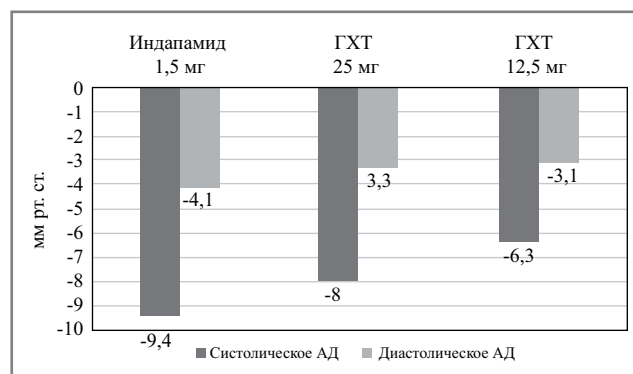


Рис. 1. Данные метаанализа Кокрановской базы данных: 10 исследований, 2075 человек, исходное АД 161/98 мм рт. ст., средняя продолжительность наблюдения 10 нед (адаптировано [32]).

Fig. 1. Cochrane database meta-analysis data: 10 studies, 2075 people, baseline BP 161/98 mm Hg, mean follow-up 10 weeks (adapted from [32]).

эффект по сравнению с классическими тиазидными диуретиками. По данным метаанализа Кокрановской базы (10 исследований, более 2 тыс. пациентов), индапамид пролонгированного действия в дозе 1,5 мг обладает более выраженной антигипертензивной эффективностью по сравнению с ГХТ в стандартных терапевтических дозах 12,5–25 мг (рис. 1) [32].

Органопротективные свойства индапамида пролонгированного действия, в том числе нефро-, кардио-, вазопротективность, продемонстрированы в крупных исследованиях с участием широкого спектра пациентов [33, 34].

Все эти соображения нашли отражение в международных и национальных рекомендательных документах, многие из которых указывают на предпочтение ТПД при лечении АГ (табл. 1).

Обоснование применения фиксированных комбинаций АГП

При выборе тактики АГТ рекомендации ESC/EHS 2018 г. однозначно отдают предпочтение фиксированным комбинациям АГП [13]. Помимо уже перечисленных преимуществ свободных комбинаций фиксированные имеют ряд дополнительных. К ним можно отнести возможность уменьшения количества принимаемых пациентом таблеток, снижение сто-

Таблица 1. Позиции тиазидных диуретиков и ТПД в рекомендациях

Table 1. Positions of thiazide and thiazide-like diuretics in guidelines

Рекомендации	Позиции диуретиков в лечении АГ
National Clinical Guidelines Centre (Великобритания, 2011 г.) [35]	ТПД предпочтительнее классических тиазидных диуретиков
National Heart Foundation of Australia (2016 г.) [36]	Тиазидные диуретики (хлорталидон, ГХТ или индапамид)
Hypertension Canada (2016 г.) [37]	ТПД пролонгированного действия предпочтительнее классических тиазидных диуретиков
Latin America Society of Hypertension (2017 г.) [38]	Тиазидные диуретики, индапамид, хлорталидон
American College of Cardiology/American Heart Association (2017 г.) [39]	ТПД предпочтительнее классических тиазидных диуретиков
European Society of Cardiology and the European Hypertension Society (2018 г.) [13]	Тиазидные диуретики/ТПД
Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» [40]	Тиазидные диуретики/ТПД

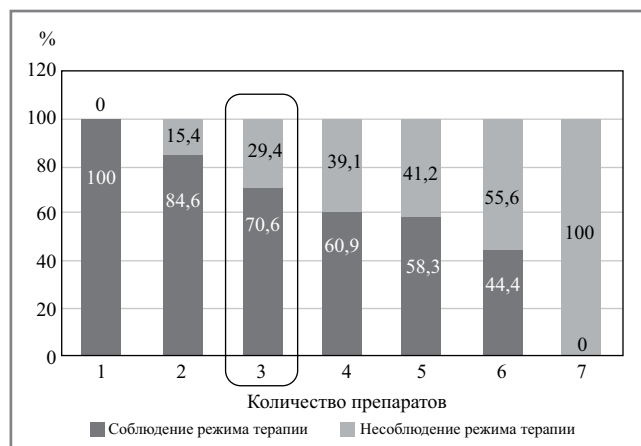


Рис. 2. Увеличение количества АГП снижает приверженность терапии (адаптировано [41]).

Fig. 2. Increasing the number of antihypertensive drugs decreases adherence to therapy (adapted from [41]).

имости комбинации «в одной таблетке», увеличение приверженности пациентов врачебным рекомендациям вследствие как большего доверия эффективному препарату, так и улучшения качества жизни и экономической выгоды. Повышение приверженности и степени контроля уровня АД при уменьшении количества принимаемых таблеток показано в работе М. Tomaszewski и соавт. [41] (рис. 2), а также в метаанализе А. Gupta и соавт., объединившем данные лечения, в котором на примере результатов почти 18 тыс. пациентов продемонстрированы достоверно более высокие показатели приверженности на фоне применения фиксированных комбинаций АГП (ОШ 1,21, 95% ДИ 1,03–1,43, $p=0,02$) [42].

Примером подобной высокоэффективной фиксированной комбинации препаратов 1-го ряда, характеризующейся хорошей переносимостью, является комбинация одного из наиболее распространенных ИАПФ лизиноприла и индапамида пролонгированного действия. Исходя из результатов фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV, фиксированная комбинация ИАПФ + диуретик является самой востребованной, а лизиноприл занимает 2-е место в России по частоте назначения после эналаприла [15].

Эффективность лизиноприла в плане достижения и поддержания целевых цифр АД продемонстрирована в крупномасштабных исследованиях в сравнении с другими АГП [43, 44]. Протективные свойства лизиноприла также подтверждены в ряде клинических исследований [45, 46].

И лизиноприл, и индапамид пролонгированного действия обладают органопротективным потенциалом и метаболической нейтральностью, что делает их крайне привлекательными при лечении АГ в период пандемии COVID-19, тяжелое течение которого наиболее характерно для пациентов с метаболическими нарушениями и пожилого возраста. Для индапамида характерна высокая биодоступность (90–95%), длительный период полувыведения (15–25 ч, в сред-

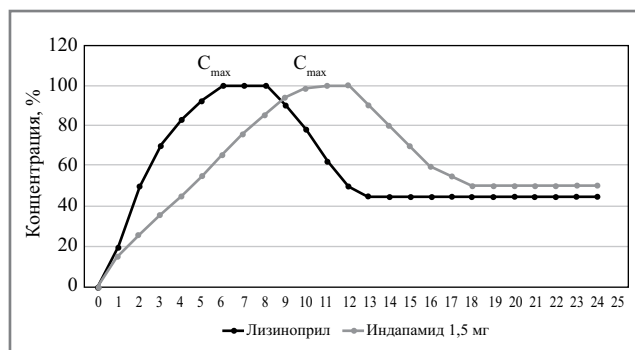


Рис. 3. Фармакокинетика компонентов в фиксированной комбинации лизиноприла с индапамидом.

Fig. 3. Pharmacokinetics of components in a fixed combination of lisinopril with indapamide.

нем 18 ч), что обеспечивает стабильную антигипертензивную эффективность на протяжении суток. В свою очередь, лизиноприл начинает действовать через 1–3 ч после приема, достигает пика концентрации через 6 ч и сохраняет адекватную для контроля АД концентрацию на протяжении 24 ч, что обеспечивает длительный период полувыведения 12,6 ч. Таким образом, оба препарата, входящие в состав данной комбинации, обладают длительным взаимодополняющим действием, обеспечивающим надежный суточный контроль АД (рис. 3), что подтверждено результатами отечественного исследования ФИКСЛИНДА [47].

Заключение

Пандемия COVID-19 поставила вопросы лечения не только самой новой коронавирусной инфекции, но и сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений, часто сопутствующих данному инфекционному процессу. Высокая частота поражения сосудистой стенки, повышение тромбогенного и прооксидативного потенциала, представляющие компоненты сердечно-сосудистого континуума, свойственны COVID-19 как в острой стадии, так и в рамках постковидного синдрома. Это подчеркивает особую актуальность применения в данных обстоятельствах препаратов с выраженными органопротективными свойствами. Примером такого подхода является использование при лечении АГ высокоэффективного фиксированного комбинированного препарата Диротон® Плюс (компания «Гедеон Рихтер»), что может обеспечить эффективный контроль уровня АД и органопroteкцию, актуальность которой особо высока в период текущей инфекционной пандемии.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией «Гедеон Рихтер», что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Conflict of interests. The publication of the article is supported by Gedeon Richter, but it did not affect his own opinion of the authors.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
 АГП – антигипертензивный препарат
 АГТ – антигипертензивная терапия
 АД – артериальное давление
 АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
 АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа
 АТ II – ангиотензин II
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ГХТ – гидрохлоротиазид

ДИ – доверительный интервал
 ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
 МС – метаболический синдром
 ОШ – отношение шансов
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 СД – сахарный диабет
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТПД – тиазидоподобный диуретик
 ЧСС – частота сердечных сокращений

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;2:e16-e25. DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.021
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574-81. DOI:10.1001/jama.2020.5394
- Mehra MR, Desai SS, Kuy SR, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Eng J Med.* 2020;382:e102. DOI:10.1056/NEJMoa2007621
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9. DOI:10.1001/jama.2020.6775
- Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(4):304-9. DOI:10.20452/pamw.15272
- Zhou Y, Yang Q, Chi J, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;99:47-56. DOI:10.1016/j.ijid.2020.07.029
- COVID-19. Clinical management. Living guidelines 25 January 2021. World Health Organization. Available at: <https://app.magicapp.org/#/guideline/j1WBYn>. Accessed: 09.06.2021.
- Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart.* 2020;106:1519-24.
- Baral R, Tsampasian V, Debski M, et al. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network.* 2021;4(3):e213594. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.3594
- Liu PP, Blet A, Smyth D, et al. The Science Underlying COVID-19 Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020;142(1):68-78. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
- Yang G, Tan Z, Zhou L, et al. Angiotensin II Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Usage is Associated with Improved Inflammatory Status and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients With Hypertension. *MedRxiv.* 2020. DOI:10.1101/2020.03.31.20038935
- De Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Available at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang). Accessed: 24.08.2021.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/687>. Ссылка активна на 24.08.2021 [Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/687>. Accessed: 24.08.2021 (in Russian)].
- Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б., и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. *Российский кардиологический журнал.* 2015;1:59-66 [Leonova MV, Steinberg LL, Belousov YB, et al. Results of pharmacoepidemiologic study of arterial hypertension PIFAGOR IV: physicians compliance. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;1:59-66 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66
- Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. *Российский кардиологический журнал.* 2012;2:55-62 [Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Russian Journal of Cardiology.* 2012;2:55-62 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2012-2-55-62
- Burniera M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens.* 2019;37:1574-86. DOI:10.1097/HJH.0000000000002088
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(6):4-11 [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):4-11 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
- Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Георгадзе З.О. Современные принципы лечения неконтролируемой артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019;15(5):736-41 [Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Georgadze ZO. Modern Principles of Treatment of Uncontrolled Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(5):736-41 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-736-741
- Qi H, Liu Z, Cao H, et al. Comparative efficacy of antihypertensive agents in salt-sensitive hypertensive patients: a network meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2018;31:835-46. DOI:10.1093/ajh/hpy027
- Rogowski O, Steinvil A, Berliner S, et al. Elevated resting heart rate is associated with the metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabet.* 2009;8:55. DOI:10.1186/1475-2840-8-55
- Palatini P, Dorigatti F, Zaetta V, et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage I hypertension: the HARVEST Study. *J Hypertens.* 2006;24(9):1873-80. DOI:10.1097/01.hjh.0000242413.96277.5b
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзимова А.И., и др. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(2):256-62 [Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(2):256-62 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-08
- WHO. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. Available at: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>. Accessed: 24.08.2021.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601-15. DOI:10.1038/s41591-021-01283-z
- Makani H, Bangalore S, Romero J, et al. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate – a meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2011;29(7):1270-80. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283472643
- Cavalieri L, Cremonesi G. Delapril plus Indapamide: A Review of the Combination in the Treatment of Hypertension. *Clin Drug Invest.* 2007;27(6):367-80. DOI:10.2165/00044011-200727060-00001
- Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomized double-blind studies. *Drug Saf.* 2001;24(15):1155-65. DOI:10.2165/00002018-200124150-00006
- Kuo SW, Pei-Dee, Hung YJ, et al. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2003;16(8):623-28. DOI:10.1016/s0895-7061(03)00896-3
- Martins MC, Meyers AM, Whalley NA, et al. Indapamide (NatriliX): the agent of choice in the treatment of recurrent renal calculi associated with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol.* 1996;78(2):176-80. DOI:10.1046/j.1464-410x.1996.00633.x
- Lalande A, Roux S, Denne MA, et al. Indapamide, a thiazide-like diuretic, decreases bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res.* 2001;16(2):361-70. DOI:10.1359/jbmr.2001.16.2.361
- Musini VM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;29(5):CD003824. DOI:10.1002/14651858.CD003824.pub2
- Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with

- type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens.* 2004;22:1613-22. DOI:10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09
34. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-98. DOI:10.1056/NEJMoa0801369
 35. National Clinical Guideline Centre. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults (NICE clinical guideline 127). London, United Kingdom. 2011. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>. Accessed: 24.08.2021.
 36. Gabb GM, Mangoni AA, Anderson CS, et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults – 2016. *Med J.* 2016;205:85-9.
 37. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. *Can J Cardiol.* 2017;33:557-76. DOI:10.1016/j.cjca.2017.03.005
 38. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J Hypertens.* 2017;35:1529-45. DOI:10.1097/HJH.0000000000001418
 39. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2199-269. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.005
 40. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):6-31 [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179
 41. Tomaszewski M, White C, Patel P, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart.* 2014;100(11):855-61. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305063
 42. Gupta A, Poulter N. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010;55:399-407. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816
 43. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981-97. DOI:10.1001/jama.288.23.2981
 44. Malacco E, Santonastaso M, Vari NA, et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther.* 2004;26(6):855-65. DOI:10.1016/s0149-2918(04)90129-4
 45. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens.* 2001;19(2):303-9. DOI:10.1097/00004872-200102000-00018
 46. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ.* 2000;321(7274):1440-4. DOI:10.1136/bmj.321.7274.1440
 47. Савенков М.П., Иванов С.Н., Михайлузова М.П., и др. Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида пролонгированного действия (ФИКС-ЛИНДА) с помощью суточного контроля артериального давления и диуреза у пациентов с артериальной гипертонией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2019;15(4):510-17 [Savenkov MP, Ivanov SN, Mikhaylusova MP, et al. The Study of the Fixed Dose Combination of Lisinopril with Prolonged Indapamide (FIXLINDA) with Daily Blood Pressure Monitoring and Diuresis in Hypertensive Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(4):510-17 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-510-517

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.07.2021



OMNIDOCTOR.RU

Новые возможности клинического применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов: фокус на антифибротический эффект

Н.А. Драгомирецкая[✉], А.И. Тарзиманова, Ю.С. Кучерова, В.И. Подзолков

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение многих лет с успехом используются для лечения больных с первичным гиперальдостеронизмом, резистентной артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Возросший в последние годы интерес к этим препаратам обусловлен новыми сведениями об их антифибротическом и антипролиферативном эффектах, как сердечных, так и экстракардиальных. В статье также рассматривается возможность применения спиронолактона у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19).

Ключевые слова: антагонисты альдостерона, спиронолактон, антифибротический эффект, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, COVID-19

Для цитирования: Драгомирецкая Н.А., Тарзиманова А.И., Кучерова Ю.С., Подзолков В.И. Новые возможности клинического применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов: фокус на антифибротический эффект. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1132–1137. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201016

REVIEW

New clinical opportunities for mineralocorticoid receptor antagonists: focus on antifibrotic effects

Natalia A. Dragomiretskaya[✉], Aida I. Tarzimanova, Julia S. Kucheroval, Valery I. Podzolkov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Mineralocorticoid receptor antagonists have been successfully used for many years to treat patients with primary hyperaldosteronism, refractory arterial hypertension and chronic heart failure. The increased interest in this drug in recent years is due to new information about its antifibrotic and antiproliferative effects, both cardiac and extracardiac. The article also discusses the possibility of using spironolactone in patients with the new coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19).

Keywords: aldosterone antagonists, Spironolactone, antifibrotic effect, chronic heart failure, arterial hypertension, COVID-19

For citation: Dragomiretskaya NA, Tarzimanova AI, Kucheroval JuS, Podzolkov VI. New clinical opportunities for mineralocorticoid receptor antagonists: focus on antifibrotic effects. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (9): 1132–1137. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201016

Введение

Спиронолактон является первым синтезированным антагонистом минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [1] и молекулой, с открытия которой началось формирование представлений о функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и возможностях медикаментозной коррекции ее патофизиологических эффектов [2, 3]. К настоящему времени сформировано представление о РААС не только как о «краеугольном камне» сердечно-сосудистого и почечного континуумов [3, 4], но

и как об универсальном механизме развития полиорганной дисфункции при различных заболеваниях. Высказываются предположения о ведущей роли РААС в метаболическом каскаде, сопровождающем физиологическую инволюцию и старение организма в целом [5].

В настоящее время показаниями для применения спиронолактона как в России, так и за рубежом служат первичный гиперальдостеронизм (ПГА), резистентная артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с низкой фракцией выброса (ФВ),

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Драгомирецкая Наталья Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та. Тел.: +7(925)519-56-50; e-mail: dragomiretskaya_natalia@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6531-6255

Тарзиманова Аида Ильгизовна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та. ORCID: 0000-0001-9536-8307

Кучерова Юлия Сергеевна – студентка. ORCID: 0000-0003-4701-9473

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та, дир. факультетской терапевтической клиники. ORCID: 0000-0002-0758-5609

[✉]Natalia A. Dragomiretskaya. E-mail: dragomiretskaya_natalia@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6531-6255

Aida I. Tarzimanova. ORCID: 0000-0001-9536-8307

Julia S. Kucheroval. ORCID: 0000-0003-4701-9473

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

отечный синдром, обусловленный заболеваниями печени и почек* [6, 7]. Однако результаты исследований последних лет смещают интерес к данному препарату в сторону его антифибротических и антипролиферативных эффектов [8], в том числе у пациентов с новой инфекцией SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [9].

Показания к применению и механизмы действия

Официальные показания к применению спиронолактона основываются на представлениях о преимущественных механизмах действия данного препарата, который классифицируется как калийсберегающий диуретик, уменьшающий реабсорбцию натрия и воды и усиливающий задержку калия и магния в дистальных канальцах почек [1, 4]. В последующем показано, что патофизиологические эффекты активации МКР при различных состояниях значительно сложнее, и эффекты от блокады АМКР-препаратами не ограничиваются лишь коррекцией водно-солевого равновесия.

Связываясь с МКР, спиронолактон блокирует основные «быстрые», негеномные эффекты стимуляции рецепторов, уменьшая задержку соли и жидкости в организме и снижая артериальное давление (АД) вследствие уменьшения объема циркулирующей крови [10]. «Медленные», геномные эффекты воздействия альдостерона на сердечно-сосудистую и почечную систему реализуются в течение многих лет за счет стимуляции продукции активных форм кислорода, усиления экспрессии рецептора эпителиального фактора роста и рецептора ангиотензина 1-го типа, а также активации нуклеарного фактора каппа-би, эндотелиального и трансформирующего факторов роста β , фактора роста соединительной ткани, остеопонтина и др. [10]. Альдостерон, взаимодействуя с рецепторами гладкомышечных клеток сосудов, кардиомиоцитов, мезангиальных клеток клубочков почек, подоцитов, эпителиальных клеток канальцев, фибробластов и макрофагов, способствует активации тканевого воспаления, апоптоза, фиброза и склероза [10, 11].

Современные представления о фармакологических эффектах АМКР рассматривают их не в качестве пассивных «блокаторов», связывающихся с рецептором и препятствующих его взаимодействию с гормоном-агонистом, что приводит к ингибированию провоспалительных и профибротических эффектов альдостерона [7, 10–12]. Сформировалась концепция взаимодействия АМКР с рецептором по механизму «обратного антагонизма» с развитием эффектов, противоположных действию гормона-агониста, что объясняет возможность использования небольших доз препарата [10, 11].

Несмотря на то что АМКР длительно и успешно применяются в клинической практике, результаты новых исследований расширяют наши представления как о возможных механизмах терапевтического воздействия препаратов, так и о потенциальных новых эффектах терапии, а также новых показаниях к применению спиронолактона.

Первичный гиперальдостеронизм

Длительное время считалось, что ПГА является редкой (до 1%) и относительно доброкачественной формой АГ [13], что опровергнуто результатами исследований A. Gouli (2011 г.) и A. Markou (2013 г.) и соавт., обнаружившими, что истинная частота «неадекватной секреции альдостерона» может достигать 10–50% среди пациентов с АГ [14] и до

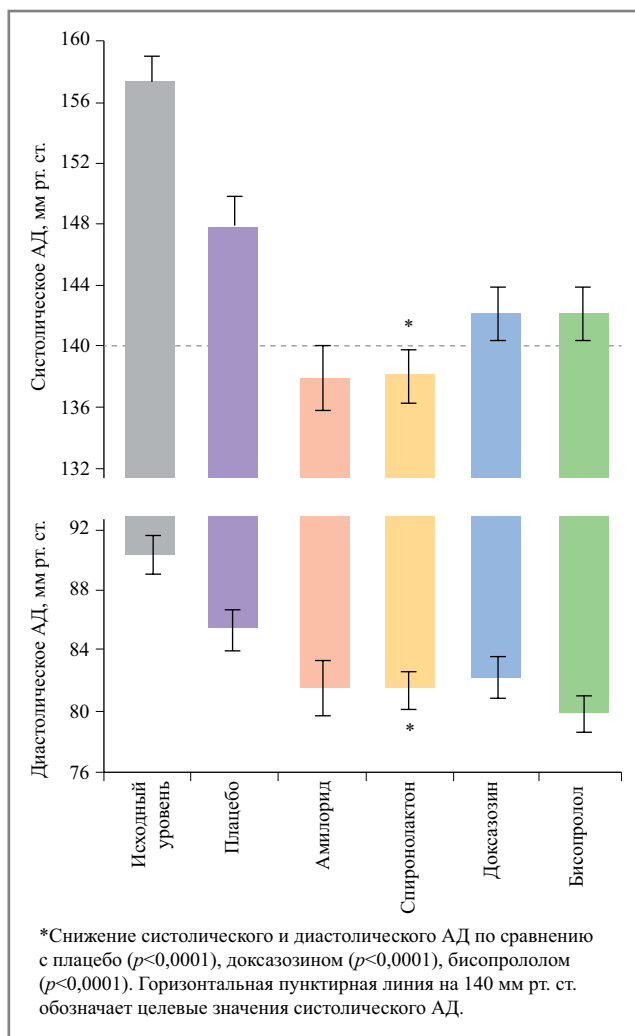


Рис. 1. Сравнительная эффективность гипотензивных средств 4-й линии при резистентной АР через 12 нед терапии [23].

Fig. 1. Comparative effectiveness of fourth-line anti-hypertensive agents in resistant hypertension after 12 weeks treatment [23].

15% у нормотензивных лиц [15]. В то же время проспективные наблюдения P. Milliez (2005 г.) и S. Savard (2013 г.) и соавт. выявили у больных с ПГА по сравнению с пациентами с эссенциальной АГ значительно более высокие риски развития гипертрофии левого желудочка – ЛЖ (скорректированное отношение рисков – ОР 2:1), ишемической болезни сердца (ОР 1,9; 95% доверительный интервал – ДИ 1,2–3,7), нефатального инфаркта миокарда (ОР 2,6; 95% ДИ 1,4–5,4), сердечной недостаточности (ОР 3,9; 95% ДИ 1,7–6,9) и фибрилляции предсердий (ОР 4,9; 95% ДИ 2,0–9,5) [16, 17]. Результаты метаанализа S. Monticone и соавт. (2018 г.), включившего результаты 31 исследования с участием 3838 пациентов с ПГА и 9284 пациентов с гипертонической болезнью, выявили схожие тенденции. При этом причины ПГА (односторонняя альдостерома или двусторонняя гиперплазия надпочечников) не оказывали влияния на частоту развития неблагоприятных исходов у пациентов [18].

Напротив, назначение АМКР лабораторным животным с АГ, индуцированной введением соли и дезоксикортико-

*Вероширон (Verospiron). Инструкция по применению. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/verospiron-2>. Ссылка активна на 21.08.2021.

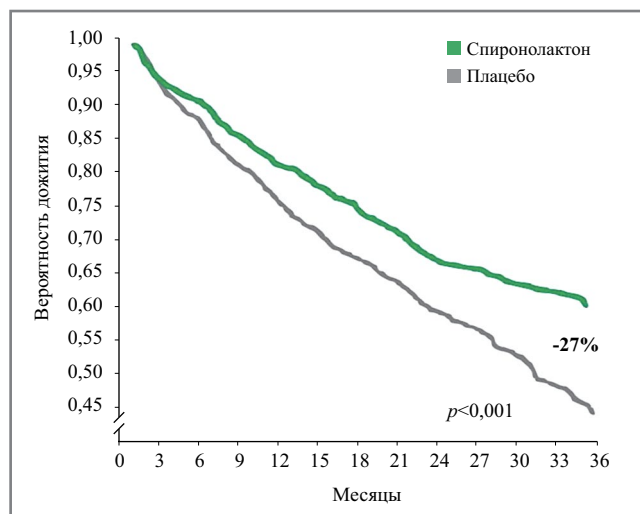


Рис. 2. Снижение общей смертности больных с ХСН III–IV функционального класса (NYHA) на фоне приема спиронолактона (результаты исследования RALES) [26].

Fig 2. Decrease in mortality of patients with CHF III–IV NYHA during treatment with spironolactone (RALES research results) [26].

стероида, не только приводило к нормотонии, но и снижало экспрессию коллагена в миокарде и стенках коронарных сосудов [19]. Клинические наблюдения также продемонстрировали благоприятное влияние спиронолактона не только в отношении снижения АД, но и выраженности гипертрофии ЛЖ [20], большой вклад в развитие которой вносит миокардиальный фиброз [12, 21].

Резистентная АГ

Наряду с ПГА наиболее доказанным показанием к назначению спиронолактона в клинической практике сердечно-сосудистых заболеваний является резистентная (рефрактерная) АГ, определяемая как сохраняющаяся АГ (АД выше 140/90 мм рт. ст.), несмотря на использование трех традиционных антигипертензивных средств, включая диуретик [22].

Результаты классического рандомизированного клинического исследования PATHWAY-2 (Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy number 2), доказавшего превосходство спиронолактона перед бисопрололом и доксазозином в качестве 4-го компонента в комбинации антигипертензивных средств (в добавление к ингибитору ангиотензинпревращающего фермента – АПФ, диуретику и блокатору медленных кальциевых каналов) [23], со временем не только не утратили своей актуальности, но и подтверждены данными метаанализов европейских и азиатских исследователей (рис. 1) [24, 25].

Выводы из многочисленных публикаций последних лет сводятся к тому, что добавление спиронолактона оказывает положительное влияние на снижение АД у пациентов с рефрактерной АГ.

Хроническая сердечная недостаточность

Первым крупным исследованием, подтвердившим эффекты спиронолактона при ХСН, стало исследование RALES (Randomized ALdactone Evaluation Study, 2000 г.), включившее 1600 больных с прогрессирующей застойной ХСН, получавших спиронолактон (в средней дозе 27 мг/сут) или плацебо в дополнение к стандартной терапии ингибиторами АПФ, диуретиками и сердечными гликозидами, и

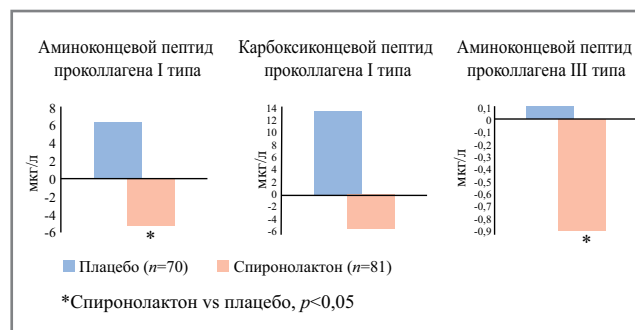


Рис. 3. Изменения концентрации сывороточных маркеров миокардиального фиброза (аминоконцевого пептида проколлагена I и III типов и карбоксиконцевого пептида проколлагена I типа) после 6 мес терапии спиронолактоном [26].

Fig. 3. Changes of serum markers of extracellular matrix turnover (serum procollagen type I and type III amino-terminal peptide and procollagen type I carboxy-terminal peptide) from baseline after 6 months spironolactone treatment [26].

завершившееся досрочно в связи с неоспоримыми преимуществами применения спиронолактона (рис. 2) [26].

Для выяснения причин столь значимого влияния спиронолактона на сердечно-сосудистые события у больных с ХСН проведен биохимический анализ маркеров миокардиального фиброза – аминоконцевых пептидов проколлагена I и III типов и карбоксиконцевого пептида проколлагена I типа [26]. Показано, что при ХСН высокие исходные уровни сывороточных маркеров фиброза, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом, значимо снижались во время терапии спиронолактоном (рис. 3).

Таким образом, общие положительные эффекты спиронолактона были напрямую обусловлены его влиянием на ограничение избыточного синтеза внеклеточного миокардиального матрикса [26].

Описанные эффекты стали весомым основанием для внесения АМКР в клинические рекомендации по лечению ХСН как с низкой (СНнФВ), так и с сохраненной ФВ (СНсФВ) [27]. При этом в лечении больных с СНнФВ антагонисты альдостерона позиционируются преимущественно как калийсберегающие диуретики, в то время как у больных с СНсФВ они должны рассматриваться преимущественно как антифибротические препараты, и их назначение должно закономерно приводить к уменьшению прогрессирования ХСН и уменьшению риска неблагоприятных исходов [27]. Однако результаты единственного завершённого проспективного исследования по изучению влияния спиронолактона на исходы у больных с ХСНсФВ TOPCAT (Treatment Of Preserved Cardiac function heart failure with an Aldosterone antagonist) оказались противоречивыми [28], что потребовало проведения новых работ в этом направлении. Результаты метаанализа S. Li и соавт. (2018 г.), включившего 7 исследований с участием 4147 человек, показали, что использование спиронолактона при СНсФВ улучшает диастолическую функцию ЛЖ, не влияя на общую смертность, потребность в госпитализации и результаты теста 6-минутной ходьбы [29].

Возможные причины «неответа» пациентов с СНсФВ на терапию спиронолактоном изучены J. Cohen и соавт. (2020 г.) в post-hoc-анализе исследования TOPCAT, выявившем, что в гетерогенной группе пациентов с СНсФВ только фенотипическая группа, характеризующаяся

ожирением, диабетом, высоким содержанием ренина, повреждением почек и фиброзом печени, хорошо реагировала на терапию спиронолактоном [30]. Другое неожиданное обоснование этого феномена получено в исследовании Aldo-DHF (Aldosterone receptor blockade in Diastolic Heart Failure), выявившем среди больных с СНсФВ биохимический фенотип высокого перекрестного связывания коллагена, отличающийся структурой карбоксиконцевого пептида проколлагена I типа и матриксной металлопротеазы I-го типа, резистентный к влиянию спиронолактона [31]. Исследование по изучению эффективности спиронолактона у больных с СНсФВ продолжаются. Большие надежды возлагаются на продолжающееся исследование HOMAGE (The Heart OMics in AGing), нацеленное на изучение влияния спиронолактона на фиброз и сердечную функцию у людей с высоким риском развития ХСН [32].

Легочные эффекты спиронолактона

Все описанное охватывает лишь принятые в настоящее время «кардиальные» показания к применению спиронолактона, однако среди множества возможных терапевтических ролей нельзя не упомянуть легочные эффекты, впервые описанные более 50 лет назад [33], но в последние 1,5 года приобретшие абсолютно новое звучание в связи с тем, что Всемирной организацией здравоохранения в марте 2020 г. объявлена глобальная пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19).

В течение длительного времени работа над доказательной базой эффективности препарата была сосредоточена преимущественно на экспериментальных животных и исследованиях *in vitro*. Исследования установили, что в ответ на повреждение легочной ткани в фолликулярных эндотелиальных клетках II типа наблюдается гиперэкспрессия и выброс различных факторов роста и цитокинов, стимулирующих пролиферацию самих фолликулярных клеток, которые привлекают фибробласты и вызывают их дифференцировку в миофибробласты, ответственные за избыточное накопление коллагеновых волокон в базальных мембранах и интерстиции, что приводит к легочному фиброзу и нарушению газообмена [34, 35].

Однако хорошо спланированных крупных исследований, посвященных изучению влияния спиронолактона на пациентов с различными заболеваниями дыхательной системы, до настоящего времени не проведено. Также до последнего времени отсутствовали прямые исследования, показывающие положительный эффект АМКР при фиброзе легких после вирусной инфекции.

Наблюдения за тысячами пациентов, госпитализированных в связи с новой инфекцией SARS-CoV-2, а также результаты крупномасштабных эпидемиологических отчетов по COVID-19 продемонстрировали, что помимо возраста и сопутствующих заболеваний дополнительными факторами риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов являются ожирение, АГ и мужской пол [36, 37]. В настоящее время является доказанным, что проницаемость клеточной мембраны для вируса, обеспечиваемая наличием на ней рецепторов АПФ 2-го типа (АПФ-2) и трансмембранной сериновой протеазы-2 (TMPRSS-2), может в значительной степени возрастать при аномалиях экспрессии АПФ-2 у пациентов с АГ и ожирением и дефектах синтеза TMPRSS-2 у лиц с высоким уровнем андрогенов [38, 39]. Будучи структурным аналогом стероидных гормонов, спиронолактон и его активный метаболит (канреноат) блокируют андрогенные рецепторы, что приводит к снижению уровня тестостерона и уменьшению экспрессии рецепторов АПФ-2

и TMPRSS-2, оказывая тем самым не только противовоспалительное и антифибротическое, но и противовирусное действие в отношении COVID-19 [39, 40], основанные на свойствах, ранее рассматриваемых как нежелательные побочные эффекты препарата.

Потенциально полезные противовирусные и антифибротические эффекты спиронолактона (Верошпирон® «Гедон Рихтер», Венгрия) стали теоретическими предпосылками организации российского исследования БИСКВИТ (Бромгексин И Спиронолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации) [41], в котором приняли участие 103 пациента с картиной вирусной пневмонии I–II стадии по данным компьютерной томографии (33 в группе лечения бромгексином 8 мг 4 раза в сутки и спиронолактоном 50 мг/сут и 70 в группе контроля). Анализ данных показал значимо более короткие сроки нормализации температуры ($p=0,008$) и элиминации вируса ($p=0,016$) при лечении бромгексином и спиронолактоном по сравнению с группой контроля при отсутствии побочных эффектов. Параллельно с отечественными специалистами группой итальянских исследователей опубликовано сообщение, в котором спиронолактон рассматривается как препарат профилактики респираторного дистресс-синдрома взрослых у пациентов с вирусными пневмониями, вызванными SARS-CoV-2 [42]. Однако отдаленные результаты влияния спиронолактона на легочный фиброз у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, до настоящего времени не опубликованы.

В качестве собственного наблюдения применения спиронолактона у больного с нетяжелой инфекцией SARS-CoV-2 приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 47 лет, в октябре 2020 г. перенес резекцию желудка по способу Ру по поводу перстневидноклеточного рака. После выписки из стационара принимал химиотерапию по схеме XELOX (капецитабин и оксалиплатин) и комбинацию антибактериальных препаратов (цефтриаксон, левофлоксацин) в связи с подозрением на госпитальную пневмонию. В конце декабря 2020 г. самостоятельно обратился в лечебное учреждение в связи с повышением температуры до 39°C в течение 3 дней. В ходе сбора эпидемиологического анамнеза выяснено наличие документально подтвержденной инфекции COVID-19 у 2 членов семьи. Результаты экспресс-диагностики коронавирусной инфекции полимеразной цепной реакцией от 26.12.2020 положительные, по результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки – двустороннее поражение легочной ткани по типу матового стекла до 5% (КТ-1). На фоне амбулаторной терапии азитромицином 250 мг 2 раза в сутки и применения тактики, описанной в исследовании БИСКВИТ (бромгексин 8 мг 4 раза в сутки, Верошпирон® 50 мг в сутки), состояние пациента прогрессивно улучшалось, эпизодов десатурации не отмечено, к 7-м суткам лихорадка и сопутствующие симптомы полностью купировались. Описанный случай демонстрирует эффективность комбинированной схемы с применением бромгексина и Верошпирана у пациента высокого риска неблагоприятных исходов (мужской пол, ранний послеоперационный период и химиотерапевтическое лечение по поводу онкологического заболевания).

Антиандрогенные свойства, нашедшие свое клиническое применение в лечении инфекции SARS-CoV-2, не становились предметом обсуждений потенциальной проонкогенной активности препарата, особенно в отношении гормонзависимых опухолей. Окончательной точкой в этом

вопросе можно считать недавнее исследование «Использование спиронолактона и риск возникновения рака: ретроспективное согласованное когортное исследование» [43], в котором на основании анализа данных 74 272 пациентов, получавших спиронолактон в период с 1986 по 2013 г., показано отсутствие повышенного риска любого рака (яичников, эндометрия, поджелудочной и щитовидной железы, простаты, глотки, почечно-клеточного, колоректального рака, а также миеломонобластных/-цитарных лейкозов и других 27 типов рака, в том числе рака молочной железы), связанного с использованием спиронолактона; в то же время получены убедительные доказательства значительно более низкого риска развития рака простаты (ОР 0,69, 95% ДИ 0,60–0,80; $p < 0,001$) [43].

Заключение

В настоящее время появляются все новые и новые доклинические и клинические данные, подтверждающие по-

тенциальную антифибротическую эффективность АМКР при различных заболеваниях и патологических состояниях, в том числе при новой инфекции SARS-CoV-2, легочной АГ, легочном фиброзе, аритмиях, клапанных пороках и старении. Несмотря на то что многие гипотезы требуют дальнейшего подтверждения и изучения, в том числе в условиях крупных рандомизированных клинических исследований, потенциальные возможности использования спиронолактона в клинической практике врачей различных специальностей позволили австралийскому исследователю J. Funder сравнить показания к применению спиронолактона с постоянно расширяющейся Вселенной [12].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
ДИ – доверительный интервал
ЛЖ – левый желудочек
ОР – отношение рисков

ПГА – первичный гиперальдостеронизм
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СННФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
TMPRSS-2 – трансмембранная сериновая протеаза-2

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kagawa CM, Sturtevant FM, Van Arman CG. Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and desoxycorticosterone. *J Pharmacol Exp Ther.* 1959;126(2):123-30.
- Funder JW. Mineralocorticoid receptor antagonists: emerging roles in cardiovascular medicine. *Integr Blood Press Control.* 2013;6:129-38. DOI:10.2147/IBPC.S13783
- Подзолков В.И., Булатов В.А. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система как краеугольный камень сердечно-сосудистого и почечного континуума. Органопротективные свойства антагонистов рецепторов к ангиотензину II. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2005;3:20-5 [Podzolkov VI, Bulatov VA. The renin-angiotensin-aldosterone system as a cornerstone of the cardiovascular and renal continuum. Organoprotective properties of angiotensin II receptor antagonists. *Atmosphere. Cardiology News.* 2005;3:20-5 (in Russian)].
- Ferrario CM. Cardiac remodelling and RAS inhibition. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2016;10(3):162-71.
- Kim SK, McCurley AT, DuPont JJ, et al. Smooth Muscle Cell-Mineralocorticoid Receptor as a Mediator of Cardiovascular Stiffness With Aging. *Hypertension.* 2018;71(4):609-21. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10437
- Food and drug administration center for drug evaluation and research cardiovascular and renal drugs: advisory committee (CRDAC) meeting. Virtual Meeting Wednesday, December 16, 2020 9:00 a.m. to 1:37 p.m. Available at: <https://www.fda.gov/media/146717/download>. Accessed: 21.08.2021.
- Подзолков В.И., Драгомйрецкая Н.А. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(2):263-9 [Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA. Aldosterone antagonists. Modern views on the mechanism of action and effects of spironolactone. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(2):263-9 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269
- Liu B, Zhang TN, Knight JK, Goodwin JE. The Glucocorticoid Receptor in Cardiovascular Health and Disease. *Cells.* 2019;8(10):1227. DOI:10.3390/cells8101227
- Kotfis K, Lechowicz K, Drożdżal S, et al. COVID-19-The Potential Beneficial Therapeutic Effects of Spironolactone during SARS-CoV-2 Infection. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(1):71. DOI:10.3390/ph14010071
- Hermidorff MM, de Assis LV, Isoldi MC. Genomic and rapid effects of aldosterone: what we know and do not know thus far. *Heart Fail Rev.* 2017;22(1):65-89. DOI:10.1007/s10741-016-9591-2
- Chen X, Ge W, Dong T, et al. Spironolactone inhibits endothelial-mesenchymal transition via the adenosine A2A receptor to reduce cardiorenal fibrosis in rats. *Life Sci.* 2019;224:177-86. DOI:10.1016/j.lfs.2019.01.017
- Funder JW. Spironolactone in cardiovascular disease: an expanding universe? *F1000Res.* 2017;6:1738. DOI:10.12688/f1000research.11887.1
- Kenchaiah S, Pfeffer MA. Cardiac remodeling in systemic hypertension. *Med Clin North Am.* 2004;88(1):115-30. DOI:10.1016/s0025-7125(03)00168-8
- Gouli A, Kaltsas G, Tzonou A, et al. High prevalence of autonomous aldosterone secretion among patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(11):1227-36. DOI:10.1111/j.1365-2362.2011.02531.x
- Markou A, Pappa T, Kaltsas G, et al. Evidence of primary aldosteronism in a predominantly female cohort of normotensive individuals: a very high odds ratio for progression into arterial hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1409-16. DOI:10.1210/jc.2012-3353
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1243-8. DOI:10.1016/j.jacc.2005.01.015
- Savard S, Amar L, Plouin PF, et al. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension.* 2013;62(2):331-6. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01060
- Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):41-50. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30319-4
- Yan Y, Wang C, Lu Y, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism protects the aorta from vascular smooth muscle cell proliferation and collagen

- deposition in a rat model of adrenal aldosterone-producing adenoma. *J Physiol Biochem.* 2018;74(1):17-24. DOI:10.1007/s13105-017-0600-2
20. Ori Y, Chagnac A, Korzets A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary aldosteronism/low-renin hypertension on low-dose spironolactone. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(7):1787-93. DOI:10.1093/ndt/gfs587
 21. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916. DOI:10.1210/jc.2015-4061
 22. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
 23. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(6):464-75. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30071-8
 24. Sinnott SJ, Tomlinson LA, Root AA, et al. Comparative effectiveness of fourth-line anti-hypertensive agents in resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3):228-38. DOI:10.1177/2047487316675194
 25. Zhao D, Liu H, Dong P, et al. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol.* 2017;233:113-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.12.158
 26. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES) Rales Investigators. *Circulation.* 2000;102:2700-6. DOI:10.1161/01.cir.102.22.2700
 27. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8-158 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(6S):8-158 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2475
 28. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37:455-62. DOI:10.1093/eurheartj/ehv464
 29. Li S, Zhang X, Dong M, et al. Effects of spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(35):e11942. DOI:10.1097/MD.00000000000011942
 30. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):172-84. DOI:10.1016/j.jchf.2019.09.009
 31. Ravassa S, Trippel T, Bach D, et al. Biomarker-based phenotyping of myocardial fibrosis identifies patients with heart failure with preserved ejection fraction resistant to the beneficial effects of spironolactone: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(9):1290-9. DOI:10.1002/ejhf.1194
 32. Cleland JGF, Ferreira JP, Mariotti B, et al.; HOMAGE Trial Committees and Investigators. The effect of spironolactone on cardiovascular function and markers of fibrosis in people at increased risk of developing heart failure: the heart 'OMics' in AGEing (HOMAGE) randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2021;42(6):684-96. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa758
 33. Haenel J. The effect of aldactone on advanced respiratory insufficiency (respiratory acidosis) in chronic cor pulmonale. *Munch Med Wochenschr.* 1963;105:2179-85 (in German).
 34. Lieber GB, Fernandez X, Mingo GG, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists attenuate pulmonary inflammation and bleomycin-evoked fibrosis in rodent models. *Eur J Pharmacol.* 2013;718(1-3):290-8. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.08.019
 35. Zhou H, Xi D, Liu J, et al. Spirolactone provides protection from renal fibrosis by inhibiting the endothelial-mesenchymal transition in isoprenaline-induced heart failure in rats. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1581-8. DOI:10.2147/DDDT.S100095
 36. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 37. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity is associated with higher in-hospital mortality in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism.* 2020;108:154262. DOI:10.1016/j.metabol.2020.154262
 38. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J.* 2020;39(10):e105114. DOI:10.15252/embj.20105114
 39. Groß S, Jahn C, Cushman S, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;144:47-53. DOI:10.1016/j.yjmcc.2020.04.031
 40. Clinckemalie L, Spans L, Dubois V, et al. Androgen regulation of the TMPRSS2 gene and the effect of a SNP in an androgen response element. *Mol Endocrinol.* 2013;27:2028-40. DOI:10.1210/me.2013-109
 41. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спинолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология.* 2020;60(11):4-15 [Mareev VYu, Orlova YaA, Plisyk AG, et al. Results of Open-Label non-Randomized Comparative Clinical Trial: "Bromhexine and Spironolactone for CoronavirUs Infection requiring hospitalization (BISCUIT). *Kardiologiya.* 2020;60(11):4-15 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.11.n1440
 42. Cadegiani FA, Wambier CG, Goren A. Spironolactone: An Anti-androgenic and Anti-hypertensive Drug That May Provide Protection Against the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:453. DOI:10.3389/fmed.2020.00453
 43. Mackenzie IS, Morant SV, Wei L, et al. Spironolactone use and risk of incident cancers: a retrospective, matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(3):653-63. DOI:10.1111/bcp.13152

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.07.2021



Дефибрилляция: история и перспективы

Г.О. Исаев[✉], А.А. Васин, О.Ю. Миронова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В статье изложена история открытия явлений фибрилляции и дефибрилляции, основные этапы становления концепции дефибрилляции. Описаны различия механизмов действия дефибрилляторов разных типов. Обсуждены современные тенденции и перспективные технологии, касающиеся дефибрилляторов.

Ключевые слова: фибрилляция, дефибрилляция, механизмы действия дефибрилляторов, история развития дефибрилляции

Для цитирования: Исаев Г.О., Васин А.А., Миронова О.Ю. Дефибрилляция: история и перспективы. Терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1138–1143. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201030

HISTORY OF MEDICINE

History and perspectives of the defibrillation

Georgy O. Isaev[✉], Andrey A. Vasin, Olga Iu. Mironova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

History of the discovery of fibrillation and defibrillation, stages of the development of the concept of defibrillation are described in the article. The differences in mechanisms of different types of defibrillation are given here. The modern state of defibrillation and future trends are discussed in our article.

Keywords: fibrillation, defibrillation, mechanisms of action of defibrillators, history of the development of defibrillation

For citation: Isaev GO, Vasin AA, Mironova Olu. History and perspectives of the defibrillation. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (9): 1138–1143. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201030

Введение

Электрическая дефибрилляция миокарда на сегодняшний день является неотъемлемой частью современной кардиологии и реаниматологии. Внезапная сердечная смерть, вызванная фибрилляцией желудочков, – одна из ведущих причин смертности в мире. История открытия дефибрилляции и разработки аппаратов для ее проведения намного длиннее, чем может показаться на первый взгляд. Человека всегда интересовала возможность воскрешения мертвых, дефибрилляция частично способна дать эту возможность. Процесс становления дефибрилляции отражает историю медицины в целом, он полон как мистических методов возвращения к жизни, трудно понятных механизмов, случайных открытий, так и международной политики и взаимодействия с другими науками. В нашей статье мы хотим провести краткий экскурс в историю данной тематики и показать, какие перспективы ждут дефибрилляцию в будущем.

Открытие механизмов фибрилляции

История появления концепции дефибрилляции неразрывно связана с открытием электрофизиологических механизмов работы сердца и первых опытов с электричеством.

В 1745 г. голландский физик Питер ван Мушенбрук (рис. 1) создал первый в истории конденсатор, присоединив проводник от электростатического генератора, работавшего благодаря натиранию шара серы руками или тка-

нью, к гвоздю, опущенному в банку с водой. Конденсатор получил название «лейденская банка» от города Лейден, где работал Мушенбрук [1].

Хотя заряда «банки» хватало всего на миллисекунды, она привлекла большое внимание физиков, в частности Бенджамина Франклина, который пытался описать механизм работы изобретения [2]. Первый примитивный конденсатор сыграл важную роль в развитии науки о дефибрилляции в будущем.

Одним из первых, кто пытался изучить влияние электричества на живой организм, был Джованни Бьянки. В 1755 г. он обнаружил, что собаки после удара электрическим током падают без сознания, у них останавливается дыхание, а несколько позже оживают вновь [3].

Другим экспериментатором был датский ветеринар П. Абдлинггард, который в 1755 г. опубликовал работу, описывающую убийство цыплят ударом электрического тока в голову и их последующее оживление ударом тока в грудную клетку [4].

Первый документированный случай «дефибрилляции» и оживления человека с помощью электрического тока произошел в Лондоне в 1774 г. Трехлетняя София Гринхил, выпавшая из окна и считавшаяся мертвой, была оживлена лондонским аптекарем Сквайерсом разрядом тока, после чего девочка начала дышать, через 10 мин ее стошнило, несколько дней она находилась в ступорозном состоянии, далее у нее не сохранилось каких-либо симптомов [5].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Исаев Георгий Олегович – клин. ординатор каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та. Тел.: +7(499)248-64-79; e-mail: isago1804@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4871-8797

Васин Андрей Андреевич – аспирант каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-6261-3086

Миронова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-5820-1759

[✉]Georgy O. Isaev. E-mail: isago1804@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4871-8797

Andrey A. Vasin. ORCID: 0000-0002-6261-3086

Olga Iu. Mironova. ORCID: 0000-0002-5820-1759

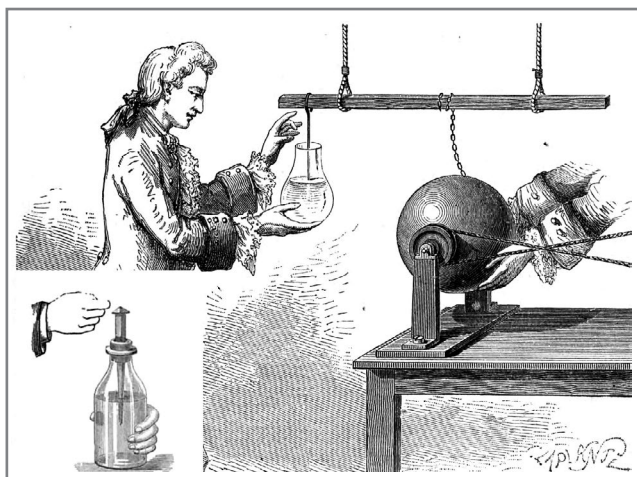


Рис. 1. Питер ван Мушенбрук, его электростатический генератор и «лейденская банка».

Fig. 1. Peter van Muschenbrook, his electrostatic generator and "Leiden Bank".

В первой половине XIX в. появилось множество работ, касающихся анатомии и электрофизиологии сердца. В 1842 г. при изучении коронарного кровотока английский ученый Эрричен описал фибрилляцию желудочков [6]. Карл Людвиг и его ученик Моритц Хофф впервые смогли индуцировать фибрилляцию путем непосредственной стимуляции сердец собак электрическими импульсами [7, 8].

Британский физиолог Джон Макуильям описал фибрилляцию желудочков как «хаос среди волокон сердца, превращающий орган в «беспомощный колчан» и лишаящий тело кислорода» [9].

Первые опыты дефибрилляции

Большой вклад в изучение фибрилляции внесли Жан-Луи Прево (рис. 2) и его ассистент Фредерик Баттели. Решив повторить опыт ХOFFа и Людвига, в 1899 г. они обнаружили, что под действием переменного электрического тока напряжением 110–220 В у экспериментальных животных развивается фибрилляция желудочков, которая может быть купирована путем удара переменным током значительно большего напряжения (2400–4800 В) длительностью около 1 с [10]. Восстановление синусового ритма отмечалось только при ударе током в первые 15 с от начала фибрилляции желудочков. Электроды накладывали не на грудную клетку, а в рот и прямую кишку животного. Несмотря на успехи в провоцировании фибрилляции, механизмы дефибрирующего эффекта оставались не ясны. Позднее Прево и Бателли пытались остановить фибрилляцию желудочков путем разряда конденсатора, однако трудности с этим методом (отсутствие конденсаторов большой емкости, необходимость установки одного электрода непосредственно на миокард) заставили вернуться к опытам с переменным током [11].

Следующая волна интереса к возможности электрической дефибрилляции началась в 1920-е годы. Особых успехов в этой области достиг Университет Джона Хопкинса, где профессор инженерии Вильям Кувенховен (рис. 3) совместно с коллегами изучал процессы воздействия переменного тока на миокард.

Исследователи заново открыли возможность дефибрилляции миокарда переменным током высокого напряжения, не зная об уже существующих публикациях Прево и Бателли. В отличие от своих предшественников ученые устанавливали электроды на грудную клетку подопытных животных

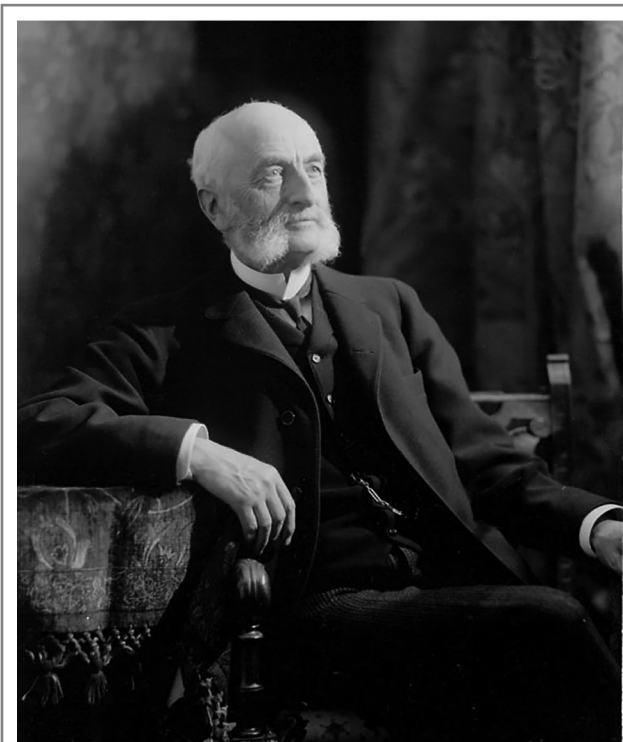


Рис. 2. Жан-Луи Прево. Из архива библиотеки г. Женевы.

Fig. 2. Jean-Louis Prevost. From the Geneva library archive.



Рис. 3. Вильям Кувенховен.

Fig 3. William Couwenhoven.

и использовали ток меньшего напряжения – 275 В в течение 50–60 с [12, 13].

Ученые Феррис, Кинг, Спенс, Уильямс в 1936 г. изучали возможности дефибрилляции животных, соразмерных



Рис. 4. Лина Соломоновна Штерн.

Fig 4. Lina Solomonovna Stern.

массе человека (овцы, свиньи, телята). Для успешной дефибрилляции требовался ток напряжением до 3000 В и продолжительностью около 60–100 мс [14]. Дефибрилляция была эффективной в 60% случаев, если ее применяли в первые 55 с от начала фибрилляции.

Важный шаг в истории развития дефибрилляции сделал американский ученый Карл Виггертс. В 1940 г. он опубликовал работу, в которой описывались механизмы индуцирования фибрилляции желудочков. По его теории, фибрилляция желудочков возникает, когда новое сокращение желудочков возникает до завершения предыдущего (зубец *R* накладывается на зубец *T*). Период, когда прошлое сокращение еще не завершилось, а новое уже может начаться, Виггертс назвал «уязвимым» [15]. Также он поставил ряд экспериментов по прекращению фибрилляции желудочков на открытом сердце собак воздействием переменного тока. Однако ученый был скептически настроен по отношению к возможности использования дефибрилляции трансторакально. Он считал, что это потребовало бы использования тока слишком большого напряжения, потенциально могло вызвать ожоги у пациента и повредить центральной нервной системе [16].

Отечественная школа дефибрилляции

Пока на Западе пытались создать эффективный дефибриллятор, работающий на переменном токе, в СССР доктор Лина Соломоновна Штерн (рис. 4), бывшая студентка Прево и Баттели, руководитель Института физиологии, вместе с научным сотрудником Института Наумом Лазаревичем Гурвичем (рис. 5) изучали возможность дефибрилляции постоянным током от конденсатора через электроды, расположенные на грудной клетке [17].

Сравнивая переменный и постоянный токи, Гурвич обнаружил, что последний более эффективен и менее трав-



Рис. 5. Наум Лазаревич Гурвич за проведением эксперимента.

Fig 5. Naum Lazarevich Gurvich conducts the experiment.

моопасен при восстановлении синусового ритма. В опытах электроды накладывались на грудную клетку на линию, схожую с современной постановкой электродов. В первых экспериментах дефибрилляция осуществлялась непосредственным разрядом конденсатора через грудную клетку, но вскоре выяснилось, что при подключении к электронной цепи индуктора значительно снижается необходимое напряжение, что делает метод безопаснее [18]. Индуктор «сглаживал» начальное напряжение конденсатора, не давая высокому напряжению в начальный момент времени повредить ткани, а общая энергия разряда сохранялась путем удлинения его времени [19]. В 1945 г. были опубликованы результаты исследований на английском языке [20].

Работы Н.Л. Гурвича так и остались малоизвестными за пределами СССР. Наум Лазаревич выдвинул свою теорию механизма дефибрилляции: импульсная дефибрилляция является результатом возбуждающего действия электричества на сердечную мышцу, заставляя ее «перезагрузиться» и прервать механизм re-entry [16]. В то время западные ученые, используя для дефибрилляции переменный ток, считали, что фибрилляция прекращается из-за временного паралича сердечной мышцы, вызванного воздействием переменного тока.

В чем преимущество импульсной дефибрилляции? Основной недостаток дефибрилляции с переменным током — высокое напряжение (1000 В и более) и длительность импульса (до 1 с, в то время как при импульсной оптимальным считается 10 мс). Это оказывает повреждающее действие на миокард и проводящую систему сердца. Одиночный разряд при импульсной дефибрилляции лишен данных недостатков, что делает его намного безопаснее и эффективнее [19].

Первый серийный импульсный дефибриллятор конструкции Гурвича ИД-1-ВЭИ (импульсный дефибриллятор первый Всесоюзного электротехнического института) на-

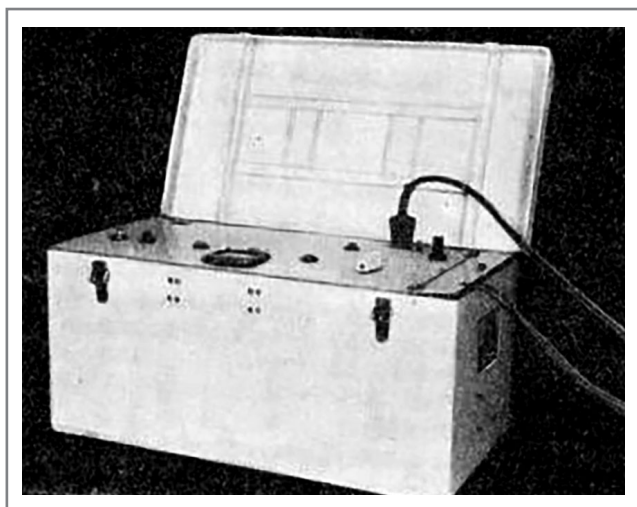


Рис. 6. Первый серийный импульсный дефибриллятор СССР ИД-1-ВЭИ, 1952.

Fig 6. The first serial impulse defibrillator in the USSR «ID-1-VEI», 1952.

чал выпускаться в 1952 г. [21] (**рис. 6**). Поначалу дефибрилляторы использовали только на открытом сердце в кардиохирургии [22]. В СССР трансторакальную дефибрилляцию впервые применили в Институте хирургии им. А.В. Вишневского в 1959 г. [23].

В 1958 г. американский сенатор, будущий вице-президент США Хьюберт Хамфри, при поездке в СССР посетил лабораторию Гурвича. Он был настолько поражен разработками ученого, что по приезду в США заявил: «Давайте соревноваться с СССР в исследованиях по обратимости смерти» [24].

Следующим этапом усовершенствования дефибрилляторов было применение двухфазных импульсов. В 1957 г. Н.Л. Гурвич публикует первые данные о применении двухфазных импульсов при дефибрилляции [11]. По данным Гурвича, если придать импульсу синусоидальную форму, то напряжение можно снизить еще вдвое без потери эффективности дефибрилляции, тем самым еще больше уменьшая повреждающее действие на миокард.

Огромный вклад в развитие отечественных дефибрилляторов внес Игорь Викторович Венин. Инженер по образованию, он являлся одним из ведущих специалистов в области медицинских дефибрилляторов. Под его руководством было создано несколько поколений дефибрилляторов. Новые модели становились меньше и удобнее в использовании, некоторые поставлялись сразу с ЭКГ-монитором [25, 26].

Первые биполярные дефибрилляторы появились в 1972 г. ДИ-3 (дефибриллятор импульсный-3), первый примененный в клинике, являлся совместной разработкой Гурвича и Венина. В основе его работы лежал квазисинусоидальный биполярный импульс (позже названный импульсом Гурвича–Венина) [27, 28].

Отечественные разработки в сфере дефибрилляции намного опережали западные. Первые статьи о преимуществе биполярных импульсов стали появляться лишь в 1980–1990-е годы [29], а в клиническую практику они вошли только с 1996 г. [30, 31].

Развитие дефибрилляции на Западе

Как уже было сказано, западные исследователи дефибрилляции выбрали другой путь – использование переменного тока. Основываясь на работах Вильяма Кувенховена,

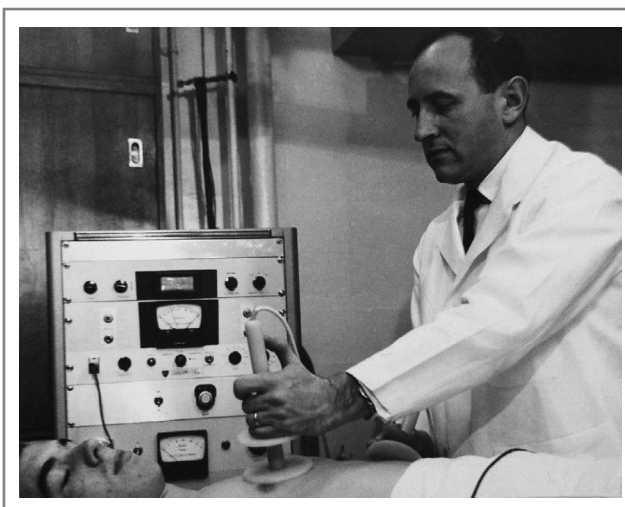


Рис. 7. Бернард Лаун и его дефибриллятор.

Fig 7. Bernard Lown and his defibrillator.

доктор Клод Бэк в 1947 г. успешно провел дефибрилляцию 14-летнему мальчику во время операции на открытом сердце. Он поставил 2 электрода непосредственно на сердце и сделал 4 удара током мощностью 110 В, после чего фибрилляция желудочков прекратилась [32]. Это дало толчок к началу использования дефибрилляторов с переменным током в клинической практике.

Длительное время на Западе не удавалось применять импульсный ток трансторакально [33]. Первый, кто на Западе смог успешно его применить, был Бернард Лаун (**рис. 7**). В 1962 г. они совместно с инженером Барухом Берковицем создали импульсный кардиовертер-дефибриллятор (КД). В опытах со своим устройством им удалось восстановить синусовый ритм у всех 9 пациентов с первого раза и без каких-либо осложнений. Комментируя полученные результаты, ученые и не скрывали, что в основе их работы лежали исследования Гурвича [34].

Современный этап развития дефибрилляторов

Современные наружные дефибрилляторы с каждым годом совершенствуются и уже доступны для использования людьми немедицинской профессии. Такие устройства обладают способностью самостоятельно оценивать сердечный ритм, сопровождая голосовыми командами последовательность действий и меры предосторожности при их использовании. Это позволяет устанавливать дефибрилляторы в местах массовых скоплений людей, давая возможность оказать экстренную помощь до приезда медицинских работников.

Несмотря на большой спектр наружных дефибрилляторов, все еще продолжают появляться новые технологии. Так, например, недавно было опубликовано рандомизированное исследование эффективности автоматического наружного дефибриллятора, доставляемого к пострадавшему с помощью дрона [35]. Критерием оценки было время, за которое возможно использовать автоматический наружный дефибриллятор после обращения в службу спасения. Данная технология может ускорить оказание экстренной помощи пациенту с развившимся жизнеугрожающим нарушением ритма.

Еще одно эффективное изобретение – носимый КД, рекомендованный к использованию широкому кругу пациентов с риском развития внезапной сердечной смерти [36]. Он представляет из себя легкий жилет, который пациент может носить под одеждой, занимаясь своей повседневной

деятельностью. Жилет непрерывно контролирует сердечный ритм пациента, и, если обнаруживается жизнеугрожающее нарушение, устройство производит разряд для восстановления нормального ритма сердца.

Особое внимание уделяется совершенствованию технологий имплантируемых КД (ИКД). ИКД играет одну из ведущих ролей в профилактике внезапной сердечной смерти. По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) 2017 г., в России в 2016 г. от внезапной сердечной смерти умерли более 300 тыс. человек. Первый ИКД был успешно установлен пациенту в 1980 г. в Госпитале Джона Хопкинса кардиохирургом Леви Уаткинсоном. В настоящее время существует несколько разновидностей ИКД – одно-, двух- и трехкамерные. Все они улучшают прогноз пациентов и рекомендованы к использованию в качестве профилактики первичной и вторичной внезапной сердечной смерти в разных клинических ситуациях [37–40].

Одной из задач было создание «умного» устройства, чтобы дифференцировать различные типы нарушений сердечного ритма и соответствующим образом на них реагировать, что позволяет избежать ненужных разрядов. Современные технологии включают более длительный запас батареи ИКД, улучшенное программирование, позволяющее уменьшить вероятность ошибочных разрядов, в том

числе внедрение устройств, содержащих четырехполярные проводники, и создание ИКД, совместимых с проведением магнитно-резонансной томографии.

Таким образом, появление различных видов дефибрилляторов позволяет бороться с большим спектром сердечно-сосудистых заболеваний, своевременно выявлять и устранять жизнеугрожающие нарушения ритма, значительно улучшая прогноз пациентов.

Заключение

История открытия дефибрилляции является отражением всей истории медицины, она включает в себя полумистические методы оживления человека, случайные открытия, сложности в понимании механизмов и, наконец, появление эффективных методов, которые ежедневно спасают тысячи жизней. Наука о дефибрилляции не стоит на месте, продолжается поступательное развитие в данной сфере. Самое главное, что сегодня врачи могут спасти человека от аритмии, которая еще 70–100 лет назад считалась смертельной и неизлечимой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

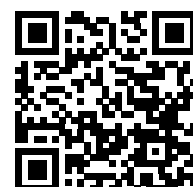
КД – кардиовертер-дефибриллятор

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kuhn TS. The Structure of Scientific Revolutions. 3rd ed. Chicago, Illinois: University of Chicago Press, 1996.
- Akselrod H, Kroll MW, Orlov MV. History of Defibrillation. In: Ed. IR Efimov, MW Kroll, PJ Tchou. Cardiac Bioelectric Therapy. Springer, Boston, MA, 2009. DOI:10.1007/978-0-387-79403-7_2
- Bianchi G. Reponse a la lettre du Docteur Bassani. *J Med.* 1756;4:46.
- Abilgaard N. Communication, vol. 2. Amsterdam: Societies Medicae Havniensis Collectanea, 1775; p. 157-61.
- Stillings D. The first defibrillator? *Med Prog Technol.* 1974;2(4):205-6.
- Kass RE, Clancy CE. Basis and treatment of cardiac arrhythmias. Berlin: SpringerVorlag, 2006.
- Hoffa M, Ludwig C. Einige neue Versuche uber Herzbewegung. *Z Rationelle Med.* 1850;9:107-44.
- Schroer H. Carl Ludwig. Begrunder der messenden Experimental-Physiologie 1816–1895. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1967; p. 67-71.
- McWilliam JA. Cardiac failure and sudden death. *Br Med J.* 1889;6-8.
- Prevost JK, Battelli F. La mort par les d'escharges 'electriques. *J Physiol.* 1899;1:1085-100.
- Гурвич Н.Л. Фибрилляция и дефибрилляция сердца М.: Медгиз, 1957 [Gurvich NL. Fibrillation and defibrillation of the heart. Moscow: Medgiz, 1957 (in Russian)].
- Hooker DR, Kouwenhoven WB, Langworthy OR. The effects of alternating electrical currents on the heart. *Am J Physiol.* 1933;103:444-54.
- Kouwenhoven W, Hooker DR. Resuscitation by countershock. *Electrical Eng.* 1933;52:475-77.
- Ferris LP. Effect of electric shock on the heart. *Bell System Technical Journal.* 1936;55(5):498-515.
- Wiggers CJ, Wegria R. Ventricular fibrillation due to single, localized induction and condenser shocks applied during the vulnerable phase of ventricular systole. *Am J Physiol.* 1940;128:500-5.
- Гурвич Н.Л., Савчук Б.Д. Основные принципы дефибрилляции сердца. М.: Медицина, 1975 [Gurvich N, Savchuk BD. Basic principles of cardiac defibrillation. Moscow: Medicine, 1975 (in Russian)].
- Гурвич Н.Л., Юньев Г.С. О восстановлении нормальной деятельности фибриллирующего сердца тепловых средств конденсаторного разряда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1939;8(1):55-9 [Gurvich NL, Iun'ev GS. About the restoration of the normal activity of fibrillating heart of warm-blooded animals by means of a capacitor discharge. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1939;8(1):55-9 (in Russian)].
- Гурвич Н.Л. Значение физической характеристики конденсаторного разряда в восстановлении нормальной деятельности фибриллирующего сердца. Рефераты работ учреждений Отделения биологических наук Академии наук СССР за 1940 г. М.: Изд-во Академии наук СССР, 1941; с. 375-6 [Gurvich NL. The value of physical characteristics of the capacitor discharge in the restoration of the normal activity of fibrillating heart. Abstracts of the publications of the institutions of the Department of Biological Sciences of the Academy of Sciences of the USSR for 1940. Moscow: Publishing house of the Academy of Sciences of the USSR, 1941; p. 375-6 (in Russian)].
- Ладеев А.Ю., Марочков А.В., Дмитриева В.Н., Шумская О.В. История электрической дефибрилляции с древнейших времен и до наших дней. *Новости хирургии.* 2014;22(5):513-25 [Ladeev AYu, Marochkov AV, Dmitrieva VN, Shumskaia O.V. The history of electrical defibrillation from ancient times to the present day. *Surgery news.* 2014;22(5):513-25 (in Russian)].
- Gurvich NL, Yuniev GS. Restoration of heart rhythm during fibrillation by a condenser discharge. *Am Rev Soviet Med.* 1947;4:252-6.
- Неговский В.А., Мильо А., Гурвич Н.Л., Золотокрылина Е.С. Применение непрямого массажа сердца при внезапной смерти, вызванной фибрилляцией желудочков. *Экспериментальная хирургия и анестезиология.* 1962;5:3-11 [Negovskii VA, Mil'o A, Gurvich NL, Zolotokrylina ES. The use of chest compressions for

- sudden death caused by ventricular fibrillation. *Experimental surgery and anesthesiology*. 1962;5:3-11 (in Russian)].
22. Гурвич Н.Л. Специальное заседание по вопросам электроимпульсной терапии нарушений ритма сердца. Актуальные вопросы реаниматологии и гипотермии. Материалы симпозиума по применению глубокой гипотермии при терминальных состояниях. Москва, 15–19 сентября 1964 г. М.: Медицина, 1964; с. 137-41 [Gurvich NL. Special session on the issues of electro-pulse therapy of cardiac arrhythmias. Important issues of resuscitation and hypothermia. Materials of a symposium on the use of deep hypothermia in terminal conditions. Moscow, September 15–19, 1964. Moscow: Medicine, 1964; p. 137-41 (in Russian)].
 23. Вишнеvский А.А., Цукерман Б.М., Смеловский С.И. Устранение мерцательной аритмии методом электрической дефибрилляции предсердий. *Клиническая медицина*. 1959;37(8):26-9 [Vishnevskii AA, Tsukerman BM, Smelovskii SI. Treatment of atrial fibrillation by electrical atrial defibrillation. *Clinical Medicine*. 1959;37(8):26-9 (in Russian)].
 24. U.S. Senate. International health study. *Congr Rec*. 1962;A7837-9.
 25. Востриков В.А., Горбунов Б.Б. Игорь Викторович Венин и его вклад в разработку отечественных дефибрилляторов. *Общая реаниматология*. 2013;9(5):68-73 [Vostrikov VA. Igor Viktorovich Venin and his contribution to the development of domestic defibrillators. *General Resuscitation*. 2013;9(5):68-73 (in Russian)].
 26. Венин И.В., Востриков В.А., Горбунов Б.Б., Селищев С.В. История дефибрилляции в СССР, России и Украине: техника на службе медицины. 2014. Режим доступа: <http://defibrillation.ru>. Ссылка активна на 20.09.2021 [Venin IV, Vostrikov VA, Gorbunov BB, Selishchev SV. The history of defibrillation in the USSR, Russia and Ukraine: technology at the service of medicine. 2014. Available at: <http://defibrillation.ru>. Accessed: 21.09.2021 (in Russian)].
 27. Гурвич Н.Л., Табак В.Я., Богушевич М.С., и др. Дефибрилляция сердца двухфазным импульсом в эксперименте и клинике. *Кардиология*. 1971;11(8):126-30 [Gurvich NL, Tabak VIa, Bogushevich MS, et al. Biphasic impulse cardiac defibrillation in the experiment and clinic. *Cardiology*. 1971;11(8):126-30 (in Russian)].
 28. Vostrikov VA, Holin PV, Razumov KV. Efficiency of biphasic waveforms in transthoracic ventricular defibrillation of man. Proceedings of a symposium Eighth Purdue Conference on Cardiac Defibrillation. Symposium abstract: V biphasic defibrillation. *Am Heart J*. 1994;128(3):638.
 29. Winkle RA, Mead RH, Ruder MA, et al. Improved low energy defibrillation efficacy in man with the use of a biphasic truncated exponential waveform. *Am Heart J*. 1989;117(1):122-7. DOI:10.1016/0002-8703(89)90665-0
 30. Cummins RO, Hazinski MF, Kerber RE, et al. Low-energy biphasic waveform defibrillation: evidence-based review applied to emergency cardiovascular care guidelines: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Committee on Emergency Cardiovascular Care and the Subcommittees on Basic Life Support, Advanced Cardiac Life Support, and Pediatric Resuscitation. *Circulation*. 1998;97(16):1654-67. DOI:10.1161/01.CIR.97.16.1654
 31. Schuder JC, Gold JH, Stoeckle H, et al. Transthoracic ventricular defibrillation in the 100 kg calf with symmetrical one-cycle bidirectional rectangular wave stimuli. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1983;30(7):415-22. DOI:10.1109/TBME.1983.325042
 32. Beck CS, Pritchard WH, Feil HS. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. *JAMA*. 1947;135:985-6.
 33. Kouwenhoven WB, Milnor WR, Knickerbocker GG, Chesnut WR. Closed chest defibrillation of the heart. *Surgery*. 1957;42:550-61.
 34. Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias. Use of synchronized capacitor discharge. *JAMA*. 1962;182:48-55.
 35. Rosamond WD, Johnson AM, Bogle BM, et al. Drone Delivery of an Automated External Defibrillator. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1186-8. DOI:10.1056/NEJMc1915956
 36. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2018;138(13):e272-391. DOI:10.1161/CIR.0000000000000549
 37. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации Минздрава России. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/569_1. Ссылка активна на 20.09.2021 [Ventricular rhythm alterations. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/569_1. Accessed: 20.09.2021 (in Russian)].
 38. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации Минздрава России. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/156_1. Ссылка активна на 20.09.2021 [Chronic heart failure. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/156_1. Accessed: 20.09.2021 (in Russian)].
 39. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867. DOI:10.1093/eurheartj/ehv316
 40. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquvias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-329. DOI:10.1093/eurheartj/ehv315

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.06.2021



OMNIDOCTOR.RU