

Васильцева О. Я., Ворожцова И. Н., Лавров А. Г., Карпов Р. С.

ФГБНУ «НИИ кардиологии», «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск

ЗНАЧЕНИЕ ТИПА КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ СЕРДЦА ДЛЯ ПРОГНОЗА ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ЭМБОЛИИ

Ключевые слова: тромбоз эмболия легочной артерии; кровоснабжение сердца; атеросклероз коронарных артерий.

Ссылка для цитирования: Васильцева О. Я., Ворожцова И. Н., Лавров А. Г., Карпов Р. С.

Значение типа кровоснабжения сердца для прогноза при легочной эмболии. *Кардиология*. 2019;59(12):35–43.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение распределения типов кровоснабжения сердца (левовенечный, правовенечный и смешанный) у пациентов с тромбозом эмболией легочной артерии (ТЭЛА) летального и нелетального исхода. **Материалы и методы.** Выполнен анализ более 36 тыс. историй болезни, протоколов и заключений патологоанатомических исследований пациентов, госпитализированных за десятилетний период (2003–2012 гг.). В исследование были включены 893 случая ТЭЛА. Данные о типе кровоснабжения сердца и детальное описание коронарного русла имелись в 264 случаях: у 171 пациента с ТЭЛА и летальным исходом и у 93 – с нелетальным. **Результаты.** В группе с ТЭЛА и нелетальным исходом обнаружено явное преобладание пациентов с правым типом кровоснабжения сердца – 78,5% против 7% в группе умерших с ТЭЛА ($p < 0,0001$). Соответственно лица с «неправым типом кровоснабжения» (левым и смешанным) существенно преобладали среди пациентов с ТЭЛА и летальным исходом. При этом умершие пациенты с правым типом кровоснабжения сердца во всех случаях имели стеноз правой коронарной артерии (ПКА) более 60%. Доминирование в коронарном кровоснабжении ПКА в отсутствие ее значимых стенозов создает более благоприятные гемодинамические условия для выживания у пациентов с ТЭЛА. Обладатели других типов организации коронарного кровотока («неправый тип кровоснабжения сердца») имеют худший прогноз как в отсутствие коронарного атеросклероза, так и, тем более, при его наличии, особенно в случае значительного атеросклеротического поражения бассейна ПКА. При этом у пациентов с правым типом кровоснабжения сердца и гемодинамически значимым атеросклерозом ПКА в условиях развития ТЭЛА прогноз также неблагоприятный. **Заключение.** У пациентов с коронарным атеросклерозом своевременное восстановление кровотока в ПКА (стентирование коронарных артерий) имеет большое значение для прогноза, связанного не только с ишемической болезнью сердца, но и с ТЭЛА.

Vasiltseva O. Ya., Vorozhtsova I. N., Lavrov A. G., Karpov R. S.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Tomsk, Russia

THE IMPORTANCE OF THE TYPE OF HEART CIRCULATION FOR THE PROGNOSIS OF PULMONARY EMBOLISM

Keywords: pulmonary embolism; type of heart circulation; coronary arteries atherosclerosis.

For citation: Vasiltseva O. Ya., Vorozhtsova I. N., Lavrov A. G., Karpov R. S. *The Importance of the Type of Heart Circulation for the Prognosis of Pulmonary Embolism. Kardiologiya*. 2019;59(12):35–43.

SUMMARY

Aim. To study the distribution of the type of heart circulation (left- dominant, right- dominant, and mixed (balanced) in patients with pulmonary thromboembolism of fatal and non-fatal outcome. **Materials and methods.** More than 36,000 case histories, protocols and findings of post-mortem examinations of patients hospitalized in 2003–2012 were subjected to analysis. (ten year period). Statistical processing of the actual material was carried out using the SAS 9 and SPSS 21 software packages. The critical level of significance p for all used procedures of statistical analysis was assumed to be 0.05. **Results of the study.** The study included 893 cases of pulmonary embolism registered in the data of the case histories and materials of the pathoanatomical studies. Data on the type of heart circulation and a detailed description of the coronary artery atherosclerosis were present in 264 cases: in 171 patients with pulmonary embolism and fatal outcome, and in 93 patients with pulmonary embolism and non-fatal outcome. A clear predominance was found in the group with pulmonary embolism and non-fatal outcome of patients with the right type of heart circulation – 78.5% versus 7% in the group of people who died with pulmonary embolism ($p < 0.0001$). Accordingly, persons with “non-right type of heart circulation” (left and balanced) predominantly prevailed among patients with pulmonary embolism and fatal outcome. At the same time, the dead with the right type of heart circulation in all cases had a stenosis of the right coronary artery (RCA) more than 60%. RCA dominance in the heart circulation with absence its significant stenosis creates more favorable hemodynamic conditions for survival in patients with pulmonary embolism. Owners of other types of organization of coronary blood flow (“non-right type of heart circulation”) have a worse prognosis both in the absence of coronary atherosclerosis and, moreover, in its presence, especially in the case of significant atherosclerotic lesion of the RCA pool. At the same time, in patients with the right type of heart circulation and hemodynamically

significant atherosclerosis RCA in conditions of pulmonary embolism the prognosis is also unfavorable. In view of the above, in patients with coronary atherosclerosis, timely restoration of blood flow in RCA (coronary artery stenting) is great importance in relation to the prognosis associated not only with coronary heart disease, but also with PE.

Information about the corresponding author: Vasil'tseva Oksana Ya. – MD. E-mail: vasil'tseva@cardio-tomsk.ru

Внедрение в клиническую кардиологию повседневного использования селективной коронарографии и вен-трикулографии позволило изучать анатомию и функциональную организацию кровоснабжения сердца с качественно новых позиций. Однако имеющиеся в настоящее время знания о коронарном кровотоке, закономерностях отхождения, ветвления, следования и распределения коронарных артерий (КА) пока не позволили сформировать единый подход к анатомической классификации кровоснабжения сердца в связи со значительной вариабельностью венечной кровеносной системы человека [1, 2]. Исторически известны градации, включающие 3, 5, 7 и более типов кровоснабжения сердца сообразно с доминированием либо бассейна левой КА (ЛКА), либо бассейна правой КА (ПКА), проявляющимся прежде всего их участием в формировании задней межжелудочковой ветви [3, 4]. Однако это выделение, главным образом, имеет отношение к кровоснабжению желудочков сердца, а известные варианты архитектоники предсердных ветвей венечных артерий не совпадают и не идентичны основным типам кровоснабжения желудочков [5]. В то же время выявлено соответствие между левовенечным, правовенечным, равномерным (смешанным) типами кровоснабжения сердца и распределением поверхностных вен сердца при делении их на 3 типа: с преобладанием системы большой вены сердца, с равномерным распределением (одинаково хорошо развитыми большой и средней венами сердца) и с преобладанием системы средней вены сердца [6]. Одним из ключевых направлений изучения кардиальной ангиоархитектоники также является систематизация знаний в отношении кровоснабжения синусного узла, которое связано с анатомическими вариациями кровеносной системы предсердий [7, 8] и осуществляется, как правило, синоатриальной артерией, которая в 50–60% случаев отходит от ПКА [9, 10].

При этом единый подход в представлениях о кровоснабжении сердца важен не только с позиции знаний о вариантах нормальной анатомии, но имеет большое практическое значение для понимания возможных влияний изменчивости морфологических характеристик венечной кровеносной системы на клиническое течение и прогноз как сердечно-сосудистой патологии, так и заболеваний других органов [2].

Нами проанализированы данные о типе кровоснабжения сердца (левовенечный, правовенечный и смешанный, или равномерный) у пациентов с тромбоэмболией

легочной артерии (ТЭЛА) по материалам госпитального Регистра ТЭЛА г. Томска. В работе использовались принципы анатомической классификации кровоснабжения сердца, изложенные в фундаментальных монографиях [10–12].

Цель исследования: изучить распределение типов кровоснабжения сердца (левовенечный, правовенечный и смешанный) у пациентов с ТЭЛА с летальным и нелетальным исходом.

Материалы и методы

Исследование проводилось с использованием базы данных городского госпитального Регистра ТЭЛА среднеурбанизированного города Западной Сибири, Томска, включающей данные случаев ТЭЛА с летальным и нелетальным исходом. Анализу были подвергнуты материалы более 36 тыс. историй болезни, а также протоколы и заключения патологоанатомических исследований пациентов с ТЭЛА, лечившихся в стационарах Томска в 2003–2012 гг. (10-летний период).

В процессе системного патологоанатомического исследования использовался метод полного извлечения органов (полная эвисцерация по Шору). При обнаружении патологоанатомических изменений легкие описывались по бронхолегочным сегментам [13]. Согласно известной частоте локализации тромбов и причин тромбообразования производился последовательный поиск тромбов в системе поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, начиная с дистальных отделов и заканчивая подвздошными венами. Вскрытие сердца проводилось «по току крови». Последовательно исследовались правое предсердие (не отсекая ушко полностью) и правый желудочек (ПЖ), затем ветви легочной артерии (ЛА), левое предсердие, левый желудочек (ЛЖ), аорта. В процессе оценки полости правого предсердия изучалось его содержимое, оценивались объем, толщина стенок, их внутренняя поверхность. Кроме того, изучалось состояние венечного синуса и перегородки, где ранее имелось овальное окно. Оценивалась предсердная поверхность трехстворчатых клапанов, проверялась проходимость предсердно-желудочкового отверстия. Проводился тщательный осмотр полостей сердца. Исследовалось состояние эндокарда в отношении наличия пристеночных тромбов между трабекулами и в ушках предсердий. В дальнейшем для подтверждения патологоанатомии

ческого диагноза образцы тромбов изучались в гистологической лаборатории под микроскопом. Русло ЛА изучалось в соответствии с рекомендациями с использованием общепринятых критериев эмболического поражения, к которым относятся:

1. Более рыхлая структура тромба по сравнению с тромбом *in situ*;
2. Подвижность тромботических масс, их смещаемость под давлением;
3. Расположение в дистальной части сосуда;
4. Интактные стенки тромбированного сосуда [14, 15].

По материалам историй болезни умерших пациентов с ТЭЛА анализировались результаты всех лабораторных и инструментальных исследований, проводившихся на госпитальном этапе.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов программ SAS 9 и SPSS 21. Для оценки соответствия характера распределения количественных данных нормальному закону распределения использовали критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью критерия Фишера и Левена. Анализ качественных признаков проводился посредством таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Оценку статистической значимости различий между долями проводили с использованием z-критерия. Для определения зависимостей между признаками использовали коэффициент сопряженности Пирсона и коэффициент Крамера. Количественные данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения ($M \pm SD$). Критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты

На основании данных анализа более 36 тыс. историй болезни и протоколов аутопсии за 2003–2012 гг. выявлено 986 случаев ТЭЛА, в том числе 751 случай с летальным исходом и 235 – с нелетальным исходом у пациентов в возрасте 18 лет и старше. Однако поскольку в 93 случаях у лиц с нелетальным исходом диагноз ТЭЛА был поставлен без использования таких методов исследования, как компьютерная томография с контрастированием ЛА, ангиопульмонография или вентилиционно-перфузионная скintiграфия, они не включались в исследование. Таким образом, в исследование были включены 893 случая ТЭЛА. Во всех случаях диагноз ТЭЛА был поставлен по данным инструментальных исследований и/или материалов аутопсии. При нелетальном исходе в исследование включались только случаи ТЭЛА, диагностированные согласно стандартам диагностики изучаемой патологии [16]. Согласно данным аутопсии и коронарентрографии (КВГ), аномалии развития венечной системы у пациентов с ТЭЛА не выявлены. Однако данные о типе кровоснабжения сердца и детальное описание коронарного русла имелись только в 264 случаях: у 171 пациента с ТЭЛА и летальным исходом, из которых у 69 она стала основной причиной смерти, и у 93 пациентов с ТЭЛА и нелетальным исходом, которые и были подвергнуты дальнейшему анализу.

У пациентов с ТЭЛА и летальным исходом ($n=171$) левый тип кровоснабжения сердца встречался наиболее часто – в 49% случаев, смешанный тип – в 44%, правый тип – в 7% (табл. 1). Среди пациентов, у которых ТЭЛА стала основной причиной смерти, левый тип кровоснабжения сердца обнаружен у 47,8%, смешанный – у 46,4%,

Таблица 1. Объем тромбоэмболического поражения легочной артерии и тип кровоснабжения сердца у пациентов с летальным исходом ($n=171$)

Показатель	Тип кровоснабжения сердца, абс. (%)			
	левый	смешанный	правый	всего
Массивная ТЭЛА	42 (50)	37 (44)	5 (6)	84 (49)
Субмассивная ТЭЛА	21 (55)	15 (40)	2 (5)	38 (22)
Сегментарная ТЭЛА	20 (41)	23 (47)	6 (12)	49 (29)
Итого ТЭЛА	83 (49)	75 (44)	13 (7)	171 (100)

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; абс. – абсолютное значение.

Таблица 2. Объем тромбоэмболического поражения легочной артерии и тип кровоснабжения сердца у пациентов с ТЭЛА как основной причиной смерти ($n=69$)

Показатель	Тип кровоснабжения сердца, абс. (%)			
	левый	смешанный	правый	всего
Массивная ТЭЛА	31 (50)	27 (43,5)	4 (6,5)	62 (89,9)
Субмассивная ТЭЛА	2 (28,6)	5 (71,4)	–	7 (10,1)
Сегментарная ТЭЛА	–	–	–	–
Итого ТЭЛА	33 (47,8)	32 (46,4)	4 (5,8)	69 (100)

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; абс. – абсолютное значение.

Таблица 3. Объем тромбоэмболического поражения легочной артерии и тип кровоснабжения сердца у пациентов с нелетальным исходом (n=93)

Показатель	Тип кровоснабжения сердца, абс. (%)			
	левый	смешанный	правый	всего
Массивная ТЭЛА	–	–	–	–
Субмассивная ТЭЛА	6 (9,5)	6 (9,5)	50 (81)	62 (67)
Сегментарная ТЭЛА	2 (6,5)	6 (19,4)	23 (74,1)	31 (33)
Итого ТЭЛА	8 (8,5)	12 (13)	73 (78,5)	93 (100)

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; абс. – абсолютное значение.

правый – у 5,8% (табл.2). При этом среди пациентов с ТЭЛА и нелетальным исходом (n=93) наиболее часто встречался правый тип кровоснабжения сердца, который был выявлен у 78,5% пациентов. Левый тип кровоснабжения выявлен у 8%, смешанный – у 12% пациентов этой группы (табл. 3).

Таким образом, нами обнаружено явное преобладание в группе с ТЭЛА и нелетальным исходом пациентов с правым типом кровоснабжения – 78,5% против 7% в группе умерших с ТЭЛА в целом и 78,5% против 5,8% среди пациентов, у которых ТЭЛА стала основной причиной смерти (p<0,0001 в обоих случаях). Для объяснения выявленного факта был проанализирован объем тромбоэмболического поражения ЛА. Массивный объем поражения ЛА, который вызывает экстремальные нарушения кровообращения, в большинстве случаев несовместимые с жизнью, установлен у 49% пациентов, субмассивный – у 22%, сегментарный объем – у 29%. При этом, независимо от объема тромбоэмболического поражения ЛА, у пациентов с летальным исходом правый тип кровоснабжения сердца встречался наиболее редко, достигая наибольших различий между пациентами с нелетальным и летальным исходом, у которых ТЭЛА стала основной причиной смерти (5,8% против 78,5%; p<0,001).

Анализ объема тромбоэмболического поражения ЛА в группе с нелетальным исходом позволил установить, что массивная ТЭЛА у пациентов не выявлена (0), субмассивная обнаружена у 67%, сегментарная – у 33%. При этом оказалось, что 81% пациентов с субмассивным объемом поражения ЛА имели правый тип кровоснабжения сердца.

Позднее нами было изучено состояние КА у пациентов с ТЭЛА в обеих группах по данным аутопсии (в случаях с летальным исходом) и КВГ (в случаях с нелетальным исходом). В группе с ТЭЛА и летальным исходом атеросклероз КА различной степени выраженности обнаружен в 164 (95,9%) случаях. Выявлены стенозы ветвей ЛКА и ПКА различной степени (от 24% до субтотального и полной окклюзии). У 158 пациентов этой группы с левым и смешанным типами кровоснабжения сердца в отношении атеросклеротического поражения ЛКА и ее ветвей выявлены следующие данные: у 7 пациентов коро-

нарный атеросклероз не обнаружен, стеноз ствола ЛКА 50% диагностирован у 1 пациента, стеноз передней нисходящей артерии (ПНА) – у 96% (145 пациентов), причем у 78% (118 пациентов) – 50% и более. Кроме того, у 22% (33 пациента) имелись стенозы I диагональной артерии (I ДА) и огибающей артерии (ОА) от 30 до 75%. Среди 13 пациентов с правым типом кровоснабжения сердца у всех обнаружен стеноз ПНА от 25% до субтотального, причем у 67% (9 пациентов) – стеноз 50% и более. Кроме того, у 3 пациентов имелись стенозы I ДА от 30 до 50% и у 3 – ОА (у 2 стеноз 75% просвета и у одного полная окклюзия артерии). При этом представляет интерес, что среди пациентов с ТЭЛА и летальным исходом, имевших правый тип кровоснабжения сердца, во всех случаях выявлен стеноз ПКА 60% и более. Среди лиц, у которых ТЭЛА была основной причиной смерти (n=69), картина была аналогичной.

В группе с ТЭЛА и нелетальным исходом у всех пациентов ПКА была свободна от стеногического поражения, за исключением 2 случаев. У одного пациента имелся атеросклероз с поражением до 25% просвета, у другого был диагностирован каскадный стеноз ПКА, но к моменту развития ТЭЛА эта КА уже была стентирована. У 20 пациентов с «неправым типом коронарного кровотока» стенозы ПНА выявлены во всех случаях, причем суживающие просвет артерии на 50% и более у 65% (13 пациентов), стенозы I ДА от 30 до 50% – у 50%, стеноз ОА 25–30% – у 2 пациентов, полная окклюзия ветви тупого края – у одного пациента. При этом у пациентов с правым типом кровоснабжения сердца в 6 случаях коронарный атеросклероз не обнаружен. Стеноз ствола ЛКА 50% выявлен в 1 случае, стеноз ПНА – у 92% (67 человек), в том числе стенозы 50% и более – у 75% (50 пациентов), стенозы I ДА до 50% выявлены у 15% (10 пациентов), стенозы ОА 25–50% – у 3 пациентов и субтотальный – у одного пациента. Обращает внимание, что как при субмассивном, так и при сегментарном объеме поражения пациенты с правым типом кровоснабжения сердца в этой группе преобладали.

Таким образом, несмотря на выраженную коморбидность умерших пациентов с ТЭЛА [17], лица с «неправым типом кровоснабжения» (левым и смешанным)



 **Репата**
(эволокумаб)

СПАСИТЕЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ, КОГДА РИСК ОЧЕНЬ ВЫСОК

Применение препарата Репата снижает риск сердечно-сосудистых событий на 20% (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сохраняющимся высоким уровнем ХС-ЛПНП на терапии статинами*

*Пациенты после ИМ, инсульта и с атеросклеротическими заболеваниями сосудов нижних конечностей исходно получали максимально переносимую дозу статинов \pm эзетимиб. ХС-ЛПНП = холестерин липопротеинов низкой плотности

Sabatine et al. 2017

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ РЕПАТА (ЭВОЛОКУМАБ) РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ 140 МГ/МЛ ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Регистрационный номер: ЛП-003574

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Эволокумаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), который избирательно соединяется с пропротеин конвертазой субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), предотвращая PCSK9-опосредованный распад рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и приводит к снижению сывороточной концентрации холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП). Было показано, что у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией эволокумаб снижал ХС-ЛПНП до 75%, а также общий холестерин (ОХ), аполипопротеин В (АпоВ), холестерин липопротеинов невысокой плотности, холестерин липопротеинов очень низкой плотности, триглицериды и липопротеин (а), одновременно повышал холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеин А1 (АпоА1), улучшая соотношение ОХ/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА1. Регресс коронарного атеросклероза отмечался у 64% пациентов, получавших препарат Репата. Кроме этого, было показано, что Репата значительно снижала риск сердечно-сосудистых событий (смерть по сердечно-сосудистой причине, ИМ, инсульт, необходимость проведения процедуры коронарной реваскуляризации или госпитализации по причине нестабильной стенокардии) у взрослых с диагностированными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Относительный риск МАСЕ (смерть по сердечно-сосудистой причине, ИМ или инсульта) был достоверно снижен на 20%.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: 1) **Диагностированные сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом (инфаркт миокарда, инсульт или заболевания артерий нижних конечностей)** Репата назначается взрослым с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений посредством

снижения концентрации ХС-ЛПНП, в дополнение к коррекции других факторов риска (в комбинации с максимально переносимой дозой статина, или в комбинации с максимально переносимой дозой статина и другой гиполипидемической терапией, а также в монотерапии или в комбинации с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов или имеющих противопоказания к их применению); 2) **Гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия** Репата назначается взрослым с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) или со смешанной дислипидемией в качестве дополнения к диете (в комбинации со статином и другой гиполипидемической терапией у пациентов, не достигших целевых уровней ХС-ЛПНП при максимально переносимой дозе статина, а также в монотерапии или в комбинации с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или имеющих противопоказания к их применению); 3) **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (гоСГХС)** Репата назначается взрослых и подросткам в возрасте 12 лет и старше с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в комбинации с другой гиполипидемической терапией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; детский возраст до 18 лет при первичной гиперхолестеринемии и при смешанной дислипидемии (эффективность и безопасность не установлены); детский возраст до 12 лет при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (эффективность и безопасность не установлены).

СОСТОРОЖНОСТЬЮ: тяжелые почечная и печеночная (класс С по классификации Чайлд-Пью) недостаточность; беременность и период грудного вскармливания (неизвестно, выделяется ли эволокумаб с грудным молоком).

ПОДРОБНЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО СПОСОБУ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАМ

ПРИВЕДЕНЫ В ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ, ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ.

Диагностированное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза или первичная гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия у взрослых: рекомендуемая доза составляет 140 мг каждые 2 недели или 420 мг раз в месяц подкожно, обе дозы являются клинически эквивалентными. **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия** взрослым и подросткам в возрасте от 12 лет: первоначальная доза составляет 420 мг раз в месяц подкожно. После 12 недель лечения частота дозирования может быть увеличена до 420 мг раз в 2 недели, если клинического ответа не наблюдается. Информация по применению у отдельных групп пациентов и инструкции по введению препарата приведены в полной версии инструкции по применению препарата Репата.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ: К наиболее частым нежелательным реакциям в регистрационных исследованиях относились: назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, боль в спине, артралгия, грипп и реакции в месте инъекции. Профиль безопасности в популяции Го-СГХС аналогичен таковому у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: не требуется коррекции доз статинов при одновременном назначении с препаратом Репата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: перед началом терапии препаратом Репата следует оценить возможные вторичные причины гиперлипидемии или смешанной дислипидемии (например, нефротический синдром и гипотиреоз) и предпринять меры для адекватного контроля ассоциированных заболеваний (см. также раздел «СОСТОРОЖНОСТЬЮ»).

За дополнительной информацией по препарату, пожалуйста, обращайтесь:

000 «Амджен»:

Россия, 123317, Москва,

Пресненская наб., д. 8, стр. 1, 7-й эт.

Тел.: +7 (495) 745-0478, факс: +7 (499) 995-19-65

RU-P-145-0819-077005


Cardiovascular

существенно преобладали как среди умерших пациентов в целом, так и среди пациентов, у которых она стала основной причиной смерти, составив 93 и 94,2% соответственно против 21,5% в группе с ТЭЛА и нелетальным исходом ($p < 0,0001$ в обоих случаях). При этом у 7 пациентов с левым и смешанным типами кровоснабжения признаков коронарного атеросклероза по данным аутопсии не выявлено. Сопоставление данных по атеросклеротическому поражению бассейна ЛКА у пациентов с летальным и нелетальным исходом показало, что в группе умерших имелся диффузный атеросклеротический процесс с большим количеством пораженных КА. Однако в отношении величины стенозирования ЛКА, ПНА, ОА между группами пациентов с летальным исходом и нелетальным исходом существенные различия не выявлены.

В то же время среди пациентов с ТЭЛА и нелетальным исходом значительно преобладали пациенты с правым типом кровоснабжения сердца (78,5%), причем просвет ПКА у них был свободен, либо имелись стенозы до 25%. Среди пациентов с ТЭЛА и летальным исходом пациенты с правым типом кровоснабжения сердца составили лишь 7%, при этом у них имелись стенозы ПКА 60% и более.

Обсуждение

Представляет интерес, что в группе с ТЭЛА и летальным исходом левый тип кровоснабжения сердца встречался наиболее часто (49%). При этом в целом в популяции такой вариант организации венозного кровотока наблюдается лишь в 10–20% случаев, а преобладает правый тип [10, 18–20]. В то же время правый тип в группе с летальным исходом выявлялся наиболее редко. При этом ТЭЛА как причина смерти у пациентов с правым типом кровоснабжения сердца зафиксирована только у пациентов с массивным тромбоэмболическим поражением.

Широко известно, что у пациентов с коронарным атеросклерозом доминантность кровоснабжения сердца имеет большое значение для клинического течения ишемической болезни сердца (ИБС) и размера зоны инфаркта миокарда [21]. Согласно полученным нами данным, обладатели правого типа кровоснабжения сердца имеют преимущество перед лицами с другими типами организации коронарного кровотока при развитии ТЭЛА, повышая их шансы на выживание.

В условиях быстрого увеличения постнагрузки на ПЖ его способность выполнить необходимый объем работы становится одним из ключевых факторов, позволяющих организму справиться с острой ТЭЛА. Очевидно, что отсутствие гемодинамически значимых стенозов ПКА создает лучшие возможности для решения такой задачи. Это подтвердило наше исследование, по данным которого у 97,8% пациентов с нелетальным исходом на момент развития ТЭЛА атеросклеротическое пора-

жение ПКА отсутствовало, а имевшиеся в 2,2% случаев (2 пациента) стенозы не превышали 25%. В то же время в группе пациентов с ТЭЛА и летальным исходом у всех 13 пациентов с доминирующей ПКА имелись стенозы до 60% просвета сосуда.

В настоящее время сформировались определенные представления о регуляции кровоснабжения ЛЖ, согласно которым субэндокардиальный кровоток в нем осуществляется преимущественно в фазу диастолы, продолжительность которой укорачивается при тахикардии [12, 22]. Созданная для ЛЖ концепция регуляции коронарного кровотока в целом применима и для ПЖ. Однако в экспериментах на собаках выявлены некоторые отличия, связанные с зоной кровоснабжаемой ПКА [12]. Поскольку в норме артериальное давление в правом коронарном бассейне значительно превышает давление в ПЖ, влияние компрессионных факторов (обусловленных частотой ритма сердца, напряжением стенки миокарда, сократимостью желудочка), определяющих резерв коронарного кровотока, в нем минимально [23]. При этом потребление кислорода ПЖ меньше, чем ЛЖ, а коронарное венозное насыщение кислородом выше, чем в коронарных сосудах левых отделов. Вследствие наличия значительного резерва экстракции кислорода, когда коронарный кровоток значительно уменьшается по мере снижения давления, доставка кислорода сохраняется на прежнем уровне за счет повышения экстракции. Эти различия специфичны для зоны ПЖ, кровоснабжаемой ПКА, поэтому чем больше площадь ПЖ, обеспечиваемая ПКА, тем более присущи ему эти особенности. Кроме того, необходимо отметить следующее: известная анатомическая закономерность, что диаметр артерии тем больше, чем больше площадь кровоснабжаемого ею участка, подтверждена и в отношении ПКА при право-венозном типе кровоснабжения [1, 24]. Это свидетельствует о большей объемной скорости кровотока в ПКА при соответствующем варианте ангиоархитектоники.

Вероятно, описанные механизмы становятся критически важными в условиях быстрого увеличения постнагрузки на ПЖ. В таком случае полученные нами результаты можно объяснить следующим образом. Возникающая при острой ТЭЛА сегментарного объема тахикардия приводит к некоторому укорочению диастолы, но напряжение стенки ПЖ изменяется минимально, поскольку давление в ЛА повышается незначительно и кратковременно. При этом по указанным причинам (резервы экстракции кислорода и минимальное воздействие компрессионных факторов) кровоснабжение ПЖ у пациентов с доминирующей и не пораженной атеросклерозом ПКА практически не страдает.

При субмассивной ТЭЛА тахикардия также приводит к укорочению диастолы, напряжение стенки ПЖ

в связи с более значительным повышением постнагрузки увеличивается в большей степени. Однако у пациентов с правым типом кровоснабжения влияние компрессионных факторов на кровоток выражено в меньшей степени, чем при других типах кровоснабжения сердца, поскольку ввиду одностовольно-бифуркационного типа деления ПКА и меньшей толщины мышечного слоя стенки ПЖ для ее интрамурально расположенных ветвей создается меньшая компрессия по сравнению с воздействием, оказываемым на ветви дихотомически делящейся ЛКА более мощным миокардом ЛЖ [2]. Таким образом, на фоне увеличения частоты сердечных сокращений зависимость коронарного кровотока от фаз сердечного цикла в ПКА менее выражена. Поэтому у лиц с доминирующей и не пораженной атеросклерозом ПКА субэндокардиальный кровоток в ПЖ также страдает в меньшей степени, чем при иных вариантах организации коронарного кровоснабжения. Однако данные литературы по этому вопросу пока фрагментарны и неоднозначны [25].

При развитии массивной ТЭЛА значительное повышение давления в системе ЛА и, как следствие, ее дилатация могут сопровождаться сдавлением ствола ЛКА ввиду его анатомической близости [26–30]. Согласно данным R. Badagliassa и соавт., у лиц с высокой хронической легочной гипертензией (ЛГ) сдавление ствола ЛКА развивается в 76,6% случаев. При этом, по мнению авторов, у лиц с идиопатической ЛГ и ЛГ при системных заболеваниях соединительной ткани дилатация ЛА не связана с повышенным риском смерти [31]. Однако у пациентов с атеросклеротическим поражением ЛКА ее сдавление при острой ТЭЛА в силу ряда причин может иметь более тяжелые гемодинамические последствия. Во-первых, сдавление ЛКА вследствие выраженной ЛГ, которой обычно сопровождается массивная ТЭЛА, происходит в короткий временной период, измеряемый минутами или часами, что значительно сокращает возможности подключения адаптационных механизмов; во-вторых, сдавление ЛКА при массивной ТЭЛА развивается в условиях шока или гипотонии, когда возможности ауторегуляции коронарного кровотока в бассейнах как ЛКА, так и ПКА значительно снижены; в-третьих, сдавление ЛКА в данном случае развивается у лиц со сниженным коронарным резервом. Вероятно, указанные обстоятельства являются одной из веских причин, ввиду которых в нашем исследовании, в котором у 97% пациентов имелся коронарный

атеросклероз, случаев с массивной ТЭЛА и нелетальным исходом не было.

Таким образом, по-видимому, у пациентов с доминантной ПКА существует некоторый гемодинамический резерв кровоснабжения правых отделов сердца, который в условиях быстрого подъема давления в ЛА становится востребованным. Исходя из изложенного, среди лиц с хронической тромбоэмболической ЛГ должны преобладать пациенты с правым типом коронарного кровотока, поскольку именно они становятся ее основными «поставщиками», при этом наличие гипертрофии ПЖ не создает ее обладателям дополнительных преимуществ, поскольку увеличивает компрессионное воздействие на КА.

С учетом изложенного у пациентов с коронарным атеросклерозом своевременное восстановление адекватного гемодинамическим потребностям сердца и организма в целом кровотока в ПКА (стентирование КА) имеет большое значение в отношении прогноза, связанного не только с ИБС, но и с ТЭЛА.

Заключение

При развитии тромбоэмболии легочной артерии клинический исход, несомненно, определяется множеством факторов. Вероятно, типологическая изменчивость морфологии коронарных артерий также вносит вклад в его формирование. Согласно полученным нами данным, у пациентов с правым типом кровоснабжения сердца состояние правой коронарной артерии определяет прогноз в отношении не только ишемической болезни сердца и зоны инфаркта соответствующей локализации, но и тромбоэмболии легочной артерии. Доминирование в венечном кровоснабжении правой коронарной артерии в отсутствие ее гемодинамически значимых стенозов создает более благоприятные гемодинамические условия для выживания у пациентов с легочной эмболией. Обладатели других типов организации коронарного кровотока («неправый тип кровоснабжения сердца») имеют худший прогноз как в отсутствие коронарного атеросклероза, так и, тем более, при его наличии, особенно в случае значительного атеросклеротического поражения бассейна правой коронарной артерии. При этом у пациентов с правым типом кровоснабжения сердца и гемодинамически значимым атеросклерозом правой коронарной артерии в условиях развития тромбоэмболии легочной артерии прогноз также неблагоприятный.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Milyukov V.E., Zharikova T.S. The problematic issues of the assessment of myocardial blood supply. *Clinical medicine*. 2016;94(9):645–50. [Russian: Милюков В.Е., Жарикова Т.С. Проблемные вопросы оценки кровоснабжения миокарда. *Клиническая медицина*. 2016;94(9):645–50]. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-9-645-650
2. Milyukov V.E., Dolgov E.N., Zharikova T.S. Clinical significance of angioarchitecture of the hemocirculatory heart bed in the choice of treatment tactics of coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;7(112):106–8. [Russian: Милюков В.Е., Долгов Е.Н., Жарикова Т.С. Клиническая значимость ангио-

- архитектоники гемоциркуляторного русла сердца в вопросах выбора лечебной тактики ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2014;7(112):106-8. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-7-106-108
3. Milyukov V.E., Zharikova T.S. Anatomical and radiological evaluation criteria and classification options for the architectonics of the myocardial blood stream. Regional blood circulation and microcirculation. 2014;13(2):4–10. [Russian: Мильюков В.Е., Жарикова Т.С. Анатомические и рентгенологические критерии оценки и варианты классификации архитектоники кровеносного русла миокарда. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014;13(2):4-10]
 4. Zharikova T.S., Milyukov V.E., Nikolenko V.N. Individually-typological and combined variability of the morphological characteristics of the coronary arteries. The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 2015;22(4):80–3. [Russian: Жарикова Т.С., Мильюков В.Е., Николенко В.Н. Индивидуально-типологическая и сочетанная изменчивость морфологических характеристик коронарных артерий. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2015;22(4):80-3]
 5. Varegin M.P., Chaplygina E.V., Kaplunova O.A., Litvinova L.V., Kornienko N.A. Functional anatomy of the heart in the works of Rostov anatomists. Journal of Fundamental Medicine and Biology. 2012;2:10–4. [Russian: Варегин М.П., Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Литвинова Л.В., Корниенко Н.А. Функциональная анатомия сердца в трудах ростовских анатомов. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2012;2:10-4]
 6. Chaplygina E.V., Kaplunova O.A., Varegin M.P., Evtushenko A.V., Kornienko A.A., Kornienko N.A. et al. Variable anatomy of the arteries and veins of the heart. Journal of Fundamental Medicine and Biology. 2013;3:50–5. [Russian: Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Варегин М.П., Евтушенко А.В., Корниенко А.А., Корниенко Н.А. и др. Вариантная анатомия артерий и вен сердца. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013;3:50–5]
 7. Sokolov V.V., Varegin M.P. Anatomy of the sinus-atrial and the sources of its vascularization in humans. Archive of anatomy, histology and embryology. 1990;98(6):5–12. [Russian: Соколов В.В., Варегин М.П. Анатомия синусно-предсердного и источники его васкуляризации у человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1990;98(6):5–12]
 8. Sokolov V.V., Evtushenko A.V., Varegin M.P., Harlamov E.V. Variant angioarchitecture of the atrial arteries and features of the blood supply to the nodes of the conducting system of the human heart. Tauride Medical-Biological Herald. 2006;9(3):143–5. [Russian: Соколов В.В., Евтушенко А.В., Варегин М.П., Харламов Е.В. Вариантная ангиоархитектоника предсердных артерий и особенности кровоснабжения узлов проводящей системы сердца человека. Таврический медико-биологический вестник. 2006;9(3):143–5]
 9. Yalymov A.A., Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Shchikota A.M., Timofeeva N.Yu., Snetkova A.A. Diagnosis and treatment of sick sinus syndrome. Russian Medical Journal. 2012;20(25):1309–14. [Russian: Ялымов А.А., Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Щикота А.М. Тимофеева Н.Ю. Снеткова А.А. Диагностика и лечение синдрома слабости синусового узла. РМЖ. 2012;20(25):1309–14]
 10. Anderson R.G., Spajser D.E., Hlavachek E.M., Kuk E.M., Vejker K.L. Surgical anatomy of the heart according to Wilkoskon. -M.: Logosfera; 2015. - 106–124 p. [Russian: Андерсон Р.Г., Спайсер Д.Е., Хлавачек Э.М., Кук Э.М., Бейкер К.Л. Хирургическая анатомия сердца по Уилкоксу. - М.: Логосфера, 2015. - С. 106–124]. ISBN 978-5- 98657-054-9
 11. Sinel'nikov R.D., Sinel'nikov Ya.R. Atlas of human anatomy. -M.: Medicine;1996. - 34–38 p. [Russian: Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Атлас анатомии человека. - М.: Медицина, 1996. - С. 34-38]. ISBN 5-225-02722-9
 12. Libby P, Bonou RO, Mann DL, Zajps DP. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. In 4 volumes. 8th. ed. Vol.3. -M.: Logosfera; 2013. - 728 p. [Russian: Либби П., Боноу Р.О., Манн Д.Л., Зайпс Д.П. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине. в 4-х томах. 8-е изд. т.3 - М.: Логосфера, 2013. - 728с]. ISBN 978-5-98657-034-1
 13. Avtandilov G.G. Fundamentals of pathological practice. Guide. -M.: RMAPO;1994. - 324 p. [Russian: Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики. Руководство. - М.: РМАПО, 1994. - 324с]. ISBN 978-5-7249-0286-1
 14. Pal'cev M.A., Kakturskij L.V., Zarat'yanc O.V. Pathoanatomical anatomy. National leadership. -M.: GEOTAR-Media; 2011. -1264 p. [Russian: Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Заратьянц О.В. Патологоанатомическая анатомия. Национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1264с]. ISBN 978-5-9704-3154-2
 15. Brain embolism. Caplan LR, Manning WJ, editors -New York: Informa Healthcare; 2006. - 348 p. ISBN 978-0-8247-2929-5
 16. Order of the Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation No. 446 dated June 27, 2007 "On approving the standard of medical care for patients with pulmonary thromboembolism with reference to an acute pulmonary heart (when providing specialized care)". 2007. [Russian: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 июня 2007 г. N 446 Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с легочной тромбоэмболией с упоминанием об остром легочном сердце (при оказании специализированной помощи). Av. at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084895/>]
 17. Vasil'ceva O.Ya., Vorozhova I.N., Krestinin A.V., Stefanova E.V., Karpov R.S. The influence of the main nosological pathology and the chosen medical strategy on the outcome of pulmonary embolism. Kardiologiya. 2017;57(1):37–41. [Russian: Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В., Стефанова Е.В., Карпов Р.С. Влияние основной нозологической патологии и выбранной врачебной стратегии на исход тромбоэмболии легочной артерии. Кардиология. 2017;57(1):37–41]. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.37-41
 18. Loukas M, Curry B, Bowers M, Louis RG, Bartczak A, Kiedrowski M et al. The relationship of myocardial bridges to coronary artery dominance in the adult human heart. Journal of Anatomy. 2006;209(1):43–50. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2006.00590.x
 19. Omerbasic E, Hasanovic A, Omerbasic A, Pandur S. Prognostic Value of Anatomical Dominance of Coronary Circulation in Patients with Surgical Myocardial Revascularization. Medical Archives. 2015;69(1):6–9. DOI: 10.5455/medarh.2015.69.6-9
 20. Bokeriya L.A., Berishvili I.I. Surgical anatomy of the coronary arteries. -M.: NMRCCS them. A.N. Bakuleva RAMS; 2003. -297 p. [Russian: Бокерия Л.А., Бершвили И.И. Хирургическая анатомия венечных артерий. - М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2003. - 297с]. ISBN 978-5-7982-0105-1
 21. Barbarash O, Polikutina O, Tavlueva E, Barbarash N. Left main coronary artery stenosis: cardiologist view. Creative Cardiology. 2015;2:5–20. [Russian: Барбараш О.А., Поликутина О.М., Тавлуева Е.В., Барбараш Н.А. Поражение ствола левой коронарной артерии: взгляд кардиолога. Креативная кардиология. 2015;2:5-20]. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.01
 22. Khol Dzh.E. Medical physiology according to Gajton and Khol. Trans. from English; Ed. V.I. Kobrin, M.M. Galagudza, A.E. Umryukhin. 2nd ed., Rev. and add. -M.: Logosfera;2018. -1328 p. [Russian: Холл Дж.Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. Пер. с англ.; под ред. В.И. Кобрин, М.М. Галагузды, А.Е. Умрюхина. 2-е изд., испр. и доп. - М.: Логосфера, 2018. - 1328с]. ISBN 978-5-98657-060-0
 23. Zong P, Tune JD, Downey HF. Mechanisms of Oxygen Demand/Supply Balance in the Right Ventricle. Experimental Biology and Medicine. 2005;230(8):507–19. DOI: 10.1177/153537020523000801
 24. Dolgashova M.A., Korobkeev A.A. Structural and functional organization of the arterial bed of the human heart in various variants of branching of the coronary arteries in the first and second periods of adulthood. Bulletin of new medical technologies. 2010;17(2):114–5. [Russian: Долгашова М.А., Коробкеев А.А. Структурно-функциональная организация артериального русла

- сердца человека при различных вариантах ветвлений венечных артерий в первом и втором периодах зрелого возраста. Вестник новых медицинских технологий. 2010;17(2):114–5]
25. Zharikova T.S., Milyukov V.E., Nikolenko V.N., Korobkееv A.A., Lezhnina O.Yu. Variability of hemodynamically significant coronary arterial bed options depending on the phase of cardiac cycle. Medical news of the North Caucasus. 2015;10(4):424–8. [Russian: Жарикова Т.С., Милуков В.Е., Николенко В.Н., Коробкеев А.А., Лежнина О.Ю. Изменчивость гемодинамически значимых параметров коронарного артериального русла в зависимости от фаз сердечного цикла. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015;10(4):424–8]. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10103
 26. Simakova M.A., Marukyan N.V., Gukov K.D., Zverev D.A., Moiseeva O.M. Left main coronary artery compression by pulmonary artery aneurism in patients with long standing pulmonary arterial hypertension. Kardiologiya. 2018;58(11S):22–32. [Russian: Симакова М.А., Марукян Н.В., Гуков К.Д., Зверев Д.А., Моисеева О.М. Компрессия ствола левой коронарной артерии аневризмой ствола легочной артерии у пациентов с длительно существующей легочной артериальной гипертензией. Кардиология. 2018;58(11S):22–32]. DOI: 10.18087/cardio.2580
 27. Albadri K, Jensen JM, Christiansen EH, Mellemkjær S, Nielsen-Kudsk JE. Left Main Coronary Artery Compression in Pulmonary Arterial Hypertension. Pulmonary Circulation. 2015;5(4):734–6. DOI: 10.1086/683690
 28. Dodd JD, Maree A, Palacios I, de Moor MM, Mooyaart EAQ, Shapiro MD et al. Left Main Coronary Artery Compression Syndrome: Evaluation With 64-Slice Cardiac Multidetector Computed Tomography. Circulation. 2007;115(1):e7–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.645622
 29. Sugiyama K, Koizumi N, Ogino H. Severe Compression of the Left Main Coronary Artery in a Patient with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2018;24(5):251–4. DOI: 10.5761/atcs.cr.17-00084
 30. Galiè N, Saia F, Palazzini M, Manes A, Russo V, Bacchi Reggiani ML et al. Left Main Coronary Artery Compression in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69(23):2808–17. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.597
 31. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, Papa S, Nona A, Mancone M et al. Pulmonary Arterial Dilatation in Pulmonary Hypertension: Prevalence and Prognostic Relevance. Cardiology. 2012;121(2):76–82. DOI: 10.1159/000336172

Поступила 30.06.19 (Received 30.06.19)