

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ВЕДЕНИЕ РЕЦИПИЕНТОВ ПОСЛЕ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА С COVID-19:
РЕГИСТР ФГБУ «НМИЦ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА»

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ХСН

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ
СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ
С ДОЗИРОВАННОЙ ФН В ДИАГНОСТИКЕ
ХСНФВ. СОГЛАСОВАННОЕ МНЕНИЕ
ЭКСПЕРТОВ ОССН И РАСУДМ

ВОЗМОЖНОСТИ КТ В ВЫЯВЛЕНИИ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК
ВЫСОКОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ
С ОКСППТ: СОПОСТАВЛЕНИЕ
С ВНУТРИСОСУДИСТЫМ УЗИ

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА,
РАННИХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ
И ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ
ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АГРЕССИВНОГО
ТИПА НА ФОНЕ ПРОТИВО-
ОПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

«ИКТАЛЬНЫЕ» БРАДИАРИТМИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫМ
ТЕЧЕНИЕМ ЭПИЛЕПСИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ
ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ
ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ:
ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ В АСПЕКТЕ РИСКА
РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
И ПОЧЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ
ПОСТСИСТОЛИЧЕСКОГО УКОРОЧЕНИЯ
МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА

ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННОГО
ЭНДОКАРДИТА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ

KARDIOLOGIA

12'2020

Том 60

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

12'2020

M O N T H L Y J O U R N A L

Том 60

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году. Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428

(моб. тел.) +7 926 2038202

E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,

web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.

Научные редакторы: Лякишев А. А.,

Мареев Ю. В., Савина Н. М., Явелов И. С.

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)

Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)

Заместитель главного редактора – Беграмбекова Юлия Леоновна (Москва)

Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)

Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)

Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)

Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)

Алехин М. Н. (Москва)

Анкер Штефан (Германия)

Ардашев А. В. (Москва)

Аронов Д. М. (Москва)

Батыралиев Т. А. (Киргизия)

Бойцов С. А. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Галявич А. С. (Казань)

Гарганеева А. А. (Томск)

Гендлин Г. Е. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Глезер М. Г. (Москва)

Голицын С. П. (Москва)

Гуревич М. А. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Задонченко В. С. (Москва)

Затейщиков Д. А. (Москва)

Капелько В. И. (Москва)

Карпов Ю. А. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Мамедов М. Н. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлова Я. А. (Москва)

Палеев Н. Р. (Москва)

Панченко Е. П. (Москва)

Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)

Першуков И. В. (Воронеж)

Погосова Н. В. (Москва)

Покровский А. В. (Москва)

Соколов Е. И. (Москва)

Сеферович Петар (Сербия)

Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Тарловская Е. И. (Н. Новгород)

Филиппатос Герасимос (Греция)

Фомин И. В. (Н. Новгород)

Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Явелов И. С. (Москва)

Albert Waldo (США)

Cappato Riccardo (Италия)

ČEŠKA Richard (Чехия)

Ma Chang-Sheng (Китай)

C. Michael Valentine (США)

Samuel Lévy (Франция)

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «КлиниМед Консалтинг»

Директор Издательства:

Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:

Кочеткова И. Л. тел.: +7 495 7652428

E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)

Азизов В. А. (Азербайджан)

Атьков О. Ю. (Москва)

Белов Ю. В. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Джусупов А. К. (Казахстан)

Иоселиани Д. Г. (Москва)

Карпов Р. С. (Томск)

Коваленко В. Н. (Украина)

Курбанов Р. Д. (Узбекистан)

Мареев Ю. В. (Москва)

Попович М. И. (Молдавия)

Савина Н. М. (Москва)

Терещенко С. Н. (Москва)

Чазов Е. И. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.12.2020. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

Содержание

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Ведение реципиентов после трансплантации сердца с COVID-19:
регистр ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

*Симоненко М. А., Федотов П. А., Сазонова Ю. В., Моносова К. И.,
Ситникова М. Ю., Николаев Г. В., Гордеев М. Л., Карпенко М. А.* 4

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Экспертное мнение по применению диуретиков
при хронической сердечной недостаточности

Общество специалистов по сердечной недостаточности

*Мареев В. Ю., Гарганеева А. А., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л.,
Беленков Ю. Н., Васюк Ю. А., Галявич А. С., Гиляревский С. Р., Глезер М. Г., Драпкина О. М.,
Дупляков Д. В., Кобалава Ж. Д., Козиолова Н. А., Кужелева Е. А., Мареев Ю. В.,
Овчинников А. Г., Орлова Я. А., Перепеч Н. Б., Ситникова М. Ю.,
Скворцов А. А., Скибицкий В. В., Чесникова А. И.* 13

Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография
с дозированной физической нагрузкой в диагностике
сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса:
показания, методология, интерпретация результатов

Согласованное мнение экспертов, выработанное под эгидой
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии» МЗ РФ, Общества специалистов по сердечной
недостаточности (ОССН) и Российской ассоциации специалистов
ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ)

*Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т., Алёхин М. Н., Беленков Ю. Н., Васюк Ю. А., Галявич А. С.,
Гиляревский С. Р., Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю., Мареев Ю. В., Митьков В. В.,
Потехина А. В., Простакова Т. С., Рыбакова М. К., Саидова М. А.,
Хадзегова А. Б., Чернов М. Ю., Ющук Е. Н., Бойцов С. А.* 48

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Возможности компьютерной томографии в выявлении атеросклеротических
бляшек высокого риска у больных с острым коронарным синдромом без подъема
сегмента ST: сопоставление с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием

*Меркулова И. Н., Шария М. А., Миронов В. М., Шабанова М. С.,
Веселова Т. Н., Гаман С. А., Барышева Н. А., Шахнович Р. М.,
Жукова Н. С., Сухинина Т. С., Староверов И. И., Терновой С. К.* 64

Оценка динамики показателей окислительного стресса, ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями агрессивного типа на фоне противоопухолевой терапии
Антюфеева О. Н., Буданова Д. А., Ильгисонис И. С., Гадаев И. Ю., Бочкарникова О. В., Соколова И. Я., Беленков Ю. Н., Ершов В. И. 76

Гендерные особенности показателей жесткости сосудистой стенки и суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией и депрессией
Фендрикова А. В., Скибицкий В. В., Скибицкий А. В. 83

«Иктальные» брадиаритмии у пациентов с фармакорезистентным течением эпилепсии: результаты длительного мониторинга электрокардиограммы
Сердюк С. Е., Давтян К. В., Бурд С. Г., Мишина Е. С., Драпкина О. М., Гусев Е. И. 90

ОБЗОРЫ

Новая эпоха анти тромботической терапии в долгосрочной профилактике некардиоэмболического инсульта
Фонякин А. В., Гераскина Л. А. 97

Бессимптомная гиперурикемия: подходы к лечению в аспекте риска развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний
Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А. 104

Эхокардиография в оценке постсистолического укорочения миокарда левого желудочка сердца
Алехин М. Н., Степанова А. И. 110

Профилактика инфекционного эндокардита: современные подходы
Тарадин Г. Г., Ватутин Н. Т., Игнатенко Г. А., Пономарева Е. Ю., Прендергаст Бернард Дэвид. 117

Диагностика заболеваний периферических артерий у больных ишемической болезнью сердца. Краткое руководство для практикующих врачей
Дундуа Д. П., Стражеско И. Д. 125

Симоненко М. А., Федотов П. А., Сазонова Ю. В., Моносова К. И., Ситникова М. Ю., Николаев Г. В., Гордеев М. Л., Карпенко М. А.

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

ВЕДЕНИЕ РЕЦИПИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА С COVID-19: РЕГИСТР ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

<i>Цель</i>	В настоящей работе представлен опыт ведения больных с COVID-19 после трансплантации сердца (ТС).
<i>Материал и методы</i>	После ТС инфекционные осложнения (ИО) являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности. Вследствие иммуносупрессии реципиентам свойственны пролонгированный инкубационный период, атипичная симптоматика ИО и исходно измененные результаты лабораторно-инструментальной диагностики. В 2020 г. коронавирусная инфекция (COVID-19) быстро распространилась по всему миру, основной проблемой заболевания стали своевременная диагностика и поиск эффективного лечения. В период с января 2010 г. по июль 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России ортотопические ТС были выполнены 148 пациентам, из них 34 к настоящему времени умерли и были исключены из данного анализа. В ретроспективную оценку результатов вошли 114 больных, включенных в диспансерную группу Центра, срок наблюдения за которыми составил более 1 мес.
<i>Результаты</i>	В период с марта по июль 2020 г. 12 (10,5%) реципиентов из 114, перенесших ТС, были инфицированы вирусом SARS-CoV-2. У 75% (n=9) заболевших пациентов коронавирусная инфекция COVID-19 развилась в сроки более 1 года после ТС. С 1-го дня появления клинической симптоматики микофеноловая кислота/эверолимус были временно отменены. Лечение на амбулаторном этапе было начато с 1-х суток и включало назначение противовирусной терапии (осельтамивир), муколитиков (бромгексин), витамина С и антикоагулянтов. В случае дебюта заболевания с фебрильной лихорадки в связи с высоким риском развития микст-инфекции была назначена эмпирическая антибактериальная терапия левофлоксацином. Больным со среднетяжелым течением COVID-19 (n=3), госпитализированным в стационар, проводились ингаляции кислорода через назальные канюли и применялась прон-позиция с положительным эффектом.
<i>Заключение</i>	Дистанционное консультирование пациентов, перенесших ТС, соблюдение преемственности лечения по месту жительства по отношению к рекомендациям курирующих врачей-трансплантологов обеспечили своевременную диагностику ИО, быстрое начало лечения и ассоциировались с отсутствием осложнений COVID-19. Редукция схемы иммуносупрессивных препаратов (антипролиферативные средства) на период до 14 дней способствовала борьбе с инфекцией и не сопровождалась острым кризом отторжения и/или снижением функции трансплантата.
<i>Ключевые слова</i>	Трансплантация сердца; коронавирусная инфекция; COVID-19; инфекционные осложнения
<i>Для цитирования</i>	Simonenko M. A., Fedotov P. A., Sazonova Y. V., Monosova K. I., Sitnikova M. Y., Nikolaev G. V. et al. COVID-19 management in heart transplanted recipients: registry of Almazov National Medical Research Centre. <i>Kardiologija</i> . 2020;60(12):4–12. [Russian: Симоненко М. А., Федотов П. А., Сазонова Ю. В., Моносова К. И., Ситникова М. Ю., Николаев Г. В. и др. Ведение реципиентов после трансплантации сердца с COVID-19: регистр ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». <i>Кардиология</i> . 2020;60(12):4–12].
<i>Автор для переписки</i>	Симоненко Мария Андреевна. E-mail: dr.maria.simonenko@gmail.com

Введение

Инфекционные осложнения (ИО) – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности у больных, перенесших трансплантацию сердца (ТС) [1]. В отдаленном посттрансплантационном периоде преобладают бактериальные (43,6%) и вирусные (41,7%) ИО, грибковые ИО встречаются в 10,2% случаев [2]. Вследствие иммуносупрессии для реципиентов характерны пролонгированный инкубационный период и атипичная симпто-

матика ИО, в том числе отсутствие лихорадки или субфебрильный ее характер вне зависимости от тяжести инфекционного процесса. У пациентов, перенесших ТС, исходно возможны измененные лабораторные и инструментальные показатели: лейкопения (ассоциированная с применением иммуносупрессии, развитием цитомегаловирусной инфекции, инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, инвазивного аспергиллеза легких и т. д.), лейкоцитоз (ассоциированный с применением глюкокор-

тикостероидов – ГКС) и существующие в связи с перенесенными ранее ИО остаточные изменения в легочной паренхиме, имеющие вид «матового стекла» при исследовании органов грудной клетки с помощью компьютерной томографии (КТ). В 2020 г. коронавирусная инфекция COVID-19 быстро распространилась по всему миру, основной задачей при лечении этого заболевания стали своевременная диагностика и поиск эффективных подходов к ведению таких больных [3]. С начала 2020 г. были опубликованы единичные клинические случаи, посвященные описанию течения COVID-19 у пациентов, которые ранее перенесли трансплантацию солидных органов [3–5]. В настоящей работе мы представляем опыт ведения больных, перенесших ранее ТС и инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2.

Цель исследования

Оценить особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов, перенесших ТС, возможности лечения и влияние перенесенной инфекции на функцию трансплантата.

Материал и методы

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. В период с января 2010 г. по июль 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России были выполнены 148 ортотопических ТС по бикавальной методике (107 – у мужчин, 41 – у женщин), средний возраст реципиентов составил $46,7 \pm 14,0$ года. До ТС фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составляла $22,5 \pm 10,2\%$. После ТС в течение 1-го месяца умерли 16 реципиентов; еще 18 умерли в отдаленном периоде после ТС, и они не были включены в данный анализ. В ретроспективную оценку результатов вошли 114 больных, включенных в диспансерную группу и регистр Центра, срок наблюдения за которыми составил более 1 мес.

Протокол посттрансплантационного наблюдения

Индукцию иммуносупрессии больным ($n=110$) проводили базиликсимабом – у 83% ($n=95$) или антитимоцитарным глобулином – у 13% ($n=15$); после ТС осуществляли трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (комбинация ингибиторов кальциневрина, микофеноловой кислоты/эверолимуса и ГКС). В качестве сопутствующей терапии все пациенты принимали препараты кальция (кальция карбонат + колекальциферол), гиполипидемические препараты (статины, при необходимости в комбинации с фибратами или эзетимибом), ингибиторы протонного насоса. По показаниям проводилась антиаритмическая, антигипертензивная терапия, назначались антиагреганты/антикоагулянты. В течение пер-

вого года после ТС схема профилактики ИО включала прием нистатина (профилактика кандидоза полости рта) в течение 1–1,5 мес, сульфаметоксазол + триметоприм (профилактика пневмоцистной пневмонии) в комбинации с фолиевой кислотой в течение 6 мес и валганцикловир (профилактика цитомегаловирусной инфекции – ЦМВИ) в течение 1 года.

Амбулаторные визиты и/или дистанционные консультации проводили с помощью телефонной связи или сети интернет не реже 1 раза в месяц; по показаниям осуществляли обследование и лечение в стационаре.

Оценка особенностей течения коронавирусной инфекции COVID-19 выполнена у пациентов после ТС в период с марта по июль 2020 г. Изучены клинические, лабораторные и инструментальные показатели, включающие клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, С-реактивный белок (СРБ), мазок из ротоглотки на COVID-19, рентгенографию/мультиспиральную КТ (МСКТ) органов грудной клетки, концентрации иммуносупрессивных препаратов. Проведен анализ результатов функции трансплантата в сроки более 1 мес после перенесенной инфекции, включающий показатели электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), исследование содержания в крови тропонина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-pro-BNP). У пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 после купирования инфекции для оценки функции трансплантата из-за вынужденной редукции иммуносупрессивной терапии были выполнены эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) и коронарография (КГ).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы SPSS 21.0. Рассчитывали следующие показатели: среднее значение, стандартное отклонение ($M \pm SD$), абсолютные и относительные частоты – n (%).

Результаты

В период с марта 2020 г. по июль 2020 г. 12 (10,5%) реципиентов из 114, перенесших ТС, были инфицированы вирусом SARS-CoV-2: у 11 больных инфекция была осложнена развитием пневмонии, у 1 наблюдалось бессимптомное течение в отсутствие данных, подтверждающих поражение легких (табл. 1). Диагноз COVID-19 был установлен по результатам лабораторной и/или инструментальной диагностики (полимеразной цепной реакции – ПЦР с определением РНК вируса SARS-CoV-2 и рентгенографии/МСКТ органов грудной клетки). У большинства заболевших пациентов ($n=9$; 75%) COVID-19 развился в сроки более 1 года после ТС. С января 2020 г. по настоящее время никто из реципиентов не выезжал за пределы Российской Федерации, с мар-

Таблица 1 (начало). Характеристика пациентов после ТС с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19

№	Пациент	Время после ТС	Возраст, годы	Постоянная терапия		Начало заболевания	Клиническая симптоматика	Мазок из ротоглотки на COVID-19	Рентген/КТ ОГК	Сопутствующие заболевания легких
				иммуносупрессия и профилактика инфекционных осложнений на момент развития COVID-19	коррекция иммуносупрессивной терапии в ходе лечения COVID-19, ее длительность					
1	М.	2 года	58	Такролимус + ММФ	Отмена ММФ на 14 сут	Апрель 2020 г.	Лихорадка до 20 дней, сухой кашель, боли в спине, общая слабость, снижение АД, отсутствие аппетита, сухой кашель. Легкая степень тяжести	Отрицательный	Двустороннее полисегментарное поражение легких, плевропневмония, двусторонние интерстициальные изменения, изменения по типу «матового стекла»	ХОБЛ, эмфизема легких
2	М.	5 мес	52	Такролимус + ММФ + ГКС. Валганцикловир, сульфаметоксазол + триметоприм	Коррекция не выполнялась в связи с отсутствием симптоматики и данных, подтверждающих пневмонию	Апрель 2020 г.	Отсутствует	Положительный. Контакт с больным, заболевшим COVID-19	Без особенностей	ХОБЛ
3	Б.	8 мес	30	Такролимус + ММФ + ГКС. Валганцикловир	Отмена ММФ на 14 сут, снижение дозы такролимуса под лабораторным контролем концентрации препарата	Май 2020 г.	Лихорадка до 18 сут, общая слабость, боли в горле при глотании, отсутствие аппетита, першение в горле, повышение АД. Легкая степень тяжести пневмонии	Отрицательный	По типу «матового стекла», 25%	Нет
4	Е.	2 года	49	Такролимус + ММФ + ГКС	Отмена ММФ на 21 сут, редукция дозы такролимуса в связи с нарастанием концентрации препарата в крови. Возобновление приема препарата было ограничено агранулоцитозом, ассоциированным с COVID-19 и репликацией ЭБВ	Май 2020 г.	Лихорадка с ознобом до 12 сут, общая слабость, аносмия, отсутствие аппетита, одышка, снижение АД. Средняя степень тяжести пневмонии	Положительный	По типу «матового стекла», 32–50%	ХОБЛ, перенесенный инвазивный аспергиллез легких
5	Б.	9 лет	62	Такролимус + эверолимус	Отмена эверолимуса на 48 ч	Май 2020 г.	Субфебрильная лихорадка до 21 дня, боли в спине, повышение АД. Легкая степень тяжести пневмонии	Отрицательный	По типу «матового стекла», 5%	ХОБЛ, эмфизема легких
6	Г.	4,5 года	62	Такролимус + эверолимус	Отмена эверолимуса на 48 ч	Май 2020 г.	Лихорадка до 2 сут, боли в спине, першение в горле. Легкая степень тяжести пневмонии	Отрицательный	По типу «матового стекла»	ХОБЛ
7	Г.	7 лет	47	Такролимус + ММФ	Отмена ММФ на 48 ч	Май 2020 г.	Эпизоды субфебрильной лихорадки до 14 сут, дискомфорт в горле при глотании, боли в спине. Легкая степень тяжести пневмонии	Отрицательный. Контакт с больным, заболевшим COVID-19	По типу «матового стекла»	ХОБЛ, эмфизема легких

Таблица 1 (продолжение). Характеристика пациентов после ТС с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19

№	Па-ци-ент	Время после ТС	Воз-раст, го-ды	Постоянная терапия		Начало заболе-вания	Клиническая симптоматика	Мазок из рото-глотки на COVID-19	Рентген/КТ ОГК	Сопут-ствующие за-боле-вания легких
				иммуно-супрессия и профилак-тика инфек-ционных ос-ложнений на момент разви-тия COVID-19	коррек-ция иммуно-супрессивной тера-пии в ходе лече-ния COVID-19, ее длитель-ность					
8	М.	6,5 года	69	Такролимус + ММФ	Отмена ММФ на 19 сут (возобновление пре-парата было ограни-чено нейтропени-ей, ассоциированной с COVID-19 и репли-кацией ЭБВ). Сниже-ние дозы циклосприна по результатам оценки концентрации препара-та в крови	Май 2020 г.	Лихорадка, аносмия, отсутствие аппети-та, першение в гор-ле, мышечные боли в верхних и нижних конечностях и бо-ли в спине. Сред-няя степень тяжести пневмонии	Отрица-тельный. Контакт с больным, заболевшим COVID-19	По типу «матового стекла», 35–40%	ХОБЛ
9	А.	7,5 года	37	Такролимус + ММФ	Отмена ММФ на 14 сут	Июнь 2020 г.	Лихорадка до 10 сут, аносмия, общая сла-бость, снижение АД, отсутствие ап-петита, боли в спи-не и грудной клетке. Средняя степени тя-жести	Положи-тельный	По типу «матового стекла», 20%	Нет
10	В.	5 лет	68	Такролимус + эверолимус	Отмена эверолимуса на 48 ч	Июнь 2020 г.	Лихорадка до 5 сут, общая слабость, бо-ли в спине, сниже-ние аппетита, пер-шение в горле. Лег-кая степень тяжести	Отрица-тельный	По типу «матового стекла»	Нет
11	П.	5 мес	58	Такролимус + ММФ + ГКС	Отмена ММФ на 14 сут	Июль 2020 г.	Лихорадка до 10 сут, боли в спине и в грудной клетке, об-щая слабость, одыш-ка, отсутствие ап-петита, повышение АД. Легкая степень тяжести	Отрица-тельный	По типу «матового стекла», 8%	Нет
12	Ф.	6,5 года	64	Такролимус + ММФ	Отмена ММФ на 14 сут	Июль 2020 г.	Лихорадка до 10 сут, общая слабость, бо-ли в спине и грудной клетке, отсутствие аппетита, тошнота	Положи-тельный. Контакт с больным, заболевшим COVID-19	По типу «матового стекла», 25%	Нет

ТС – трансплантация сердца; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки; ММФ – микрофеноловая кислота/мико-фенолата мофетил; АД – артериальное давление; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГКС – глюкокортикостероиды; ЭБВ – Эпштейна–Барр вирус.

та 2020 г. – за пределы регионов, в которых проживают. У 4 больных имелся контакт с лицами, переносившими COVID-19 (см. табл. 1), в том числе в одном случае и у па-циента, и его жены спустя 1,5 мес от появления симпто-мов были выявлены антитела к SARS-CoV-2 (иммуногло-булин G).

У 7 (59%) реципиентов, перенесших COVID-19, име-лась сопутствующая бронхолегочная патология в ви-де хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ),

по поводу чего в до- и посттрансплантационном перио-дах проводилась ингаляционная терапия бронходилата-торами, и у одного реципиента ранее был перенесен ин-вазивный аспергиллез легких.

Организация наблюдения

В 1-е сутки появления клинической симптоматики ИО все реципиенты связались по телефону с их кури-рующим врачом кардиологом-трансплантологом Цен-

тра (табл. 1). В дальнейшем проводилось дистанционное наблюдение реципиентов совместно с очным осмотром терапевтами из поликлиники по месту жительства и/или врачами скорой медицинской помощи. В случае амбулаторного наблюдения больные регулярно сообщали о своем самочувствии (ежедневно, каждые 3 ч) и предоставляли результаты измерений лечащему кардиологу-трансплантологу: артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД) и насыщения артериальной крови кислородом (SaO₂). Лабораторный контроль до купирования инфекционного процесса выполнялся на дому. В случае госпитализации пациентов в стационар лечение осуществлялось инфекционистами ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России совместно с ежедневным дистанционным консультированием курирующим кардиологом-трансплантологом Центра.

Клинические и лабораторные показатели

Чаще всего дебют заболевания был представлен субфебрилитетом, общей слабостью и болями в спине. Трое реципиентов на 3–10-й день от начала заболевания были госпитализированы в стационар Центра в связи со снижением АД до 74–100/55–62 мм рт. ст.), нарастанием ЧДД более 25 в минуту и снижением SaO₂ до 91–93%.

У 50% заболевших пациентов в начале инфекционного процесса была зарегистрирована нейтропения – снижение числа нейтрофилов до $(0,63–1,1) \times 10^9/\text{л}$ и повышение уровня СРБ до 15–117 мг/л с нормализацией показателей в динамике. Уровни тропонина и ферритина в острой стадии ИО не определяли. Мазки из ротоглотки на наличие SARS-CoV-2 были исследованы у всех пациентов в 3–21-е сутки от начала ИО. МСКТ, по результатам которой было верифицировано развитие пневмонии с высокой вероятностью COVID-19 генеза, была выполнена в 1–14-е сутки от появления клинической симпто-

тики. У 2 из 3 госпитализированных больных по данным молекулярно-генетического исследования (качественный анализ) крови была выявлена репликация вируса Эпштейна–Барр, но на амбулаторном этапе наблюдения исследование крови пациентов на вирусы герпетической группы не проводилось.

Тактика иммуносупрессивной терапии

На момент появления клинической симптоматики инфекционного процесса одна треть (n=4 из 12) больных получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (такролимус/циклоsporин + микофеноловая кислота + метилпреднизолон). С 1-го дня появления лихорадки микофеноловая кислота была временно отменена (на срок до 14 дней), решение вопроса о сроках возобновления приема препарата определялось индивидуально в зависимости от клинической картины и по результатам лабораторного и инструментального контроля. У 2 пациентов использовалась двухкомпонентная иммуносупрессивная терапия такролимусом и эверолимусом. С учетом легкого течения заболевания и данных оценки маркеров воспаления (отсутствие нейтропении, повышение уровня СРБ <20 мг/л) эверолимус был отменен на 48 ч. Доза ингибиторов кальциневрина корректировалась в зависимости от результатов концентрации такролимуса/циклоsporина, прием ГКС продолжался в прежнем объеме. Целевым уровнем такролимуса считалась концентрация препарата в крови в пределах 9–11 нг/мл, циклоsporина – 80–110 нг/мл.

Терапия вирусной инфекции и пневмонии

У всех пациентов лечение было начато уже в 1-е сутки появления симптоматики, проводилось в соответствии с рекомендациями Минздрава России [6]. Лечение на амбулаторном этапе включало назначение противовирусной терапии (осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки), му-

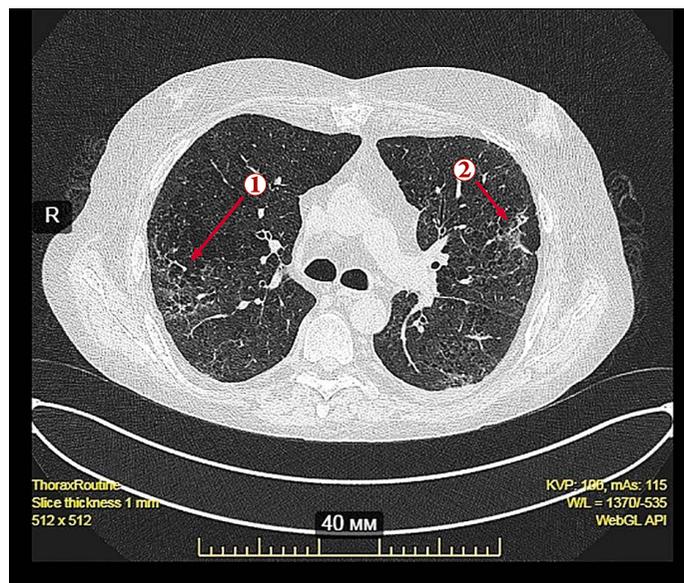
Таблица 2. Лечение коронавирусной инфекции, осложненной развитием пневмонии, у пациентов после трансплантации сердца

№	Пациент	Осельтамивир	Гидрокси-хлорохин	Левифлоксацин	Амоксициллин + клавулоновая кислота	Бромгексин	Антикоагулянты/ антиагреганты	Витамин С	Витамин D
1	М.	+	–	+	–	+	Антиагреганты	–	+
2	Б.	+	–	+	–	+	Антикоагулянты	+	+
3	Е.	+	+	+	–	+	Антикоагулянты	+	+
4	Б.	+	–	–	–	+	Антиагреганты (2)	+	+
5	Г.	+	–	–	–	+	Антикоагулянты	+	+
6	Г.	+	–	–	–	+	Антиагреганты	+	+
7	М.	+	–	+	+	+	Антикоагулянты	+	+
8	Д.	+	–	+	–	+	Антикоагулянты	+	+
9	В.	+	–	+	–	+	Антикоагулянты	+	+
10	П.	+	–	+	–	+	Антикоагулянты	+	+
11	Ф.	+	–	+	–	+	Антикоагулянты	+	+

колитиков (бромгексин 8 мг 3 раза в сутки), аскорбиновой кислоты (500 мг 2 раза в сутки), в случае отсутствия в схеме плановой терапии новых пероральных антикоагулянтов добавляли подкожные инъекции эноксапарина натрия (дозы из расчета 1 мг на 1 кг массы тела). В качестве жаропонижающего препарата был рекомендован парацетамол. В случае дебюта заболевания с фебрильной лихорадки ($>38,0^{\circ}\text{C}$ в течение 48 ч и более) в связи с высоким риском развития микст-инфекции применяли эмпирическую антибактериальную терапию левофлоксацином (у 6 пациентов из 12), у одного пациента с рецидивирующими 2–3 раза в год пневмониями в анамнезе применяли амоксициллин + клавулоновую кислоту в связи с зарегистрированной ранее непереносимостью левофлоксацина (табл. 2). У 3 больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, госпитализированных в стационар Центра, проводились ингаляции кислорода через назальные канюли, применялась пром-позиция с положительным эффектом.

У одного реципиента из группы высокого риска развития ИО дыхательных путей (в анамнезе ХОБЛ, инвазивный аспергиллез легких, ЦМВИ, пневмонии, вызванные *Klebsiella pneumoniae*), получающего трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (такролимус + микофеноловая кислота + метилпреднизолон по поводу рецидивирующих кризов отторжения трансплантата), инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, развилась через 2 года после ТС. Вирус был идентифицирован по результатам мазка из ротоглотки. Двусторонняя пневмония (площадь поражения легких 32% на 4-е сутки заболевания, 50% на 10-е сутки, см. рис. 1) имела среднюю степень тяжести (ЧДД 30 в минуту, SaO_2 92%), поэтому пациент был госпитализирован в отделение реанимации Центра. Течение коронавирусной инфекции было осложнено тяжелой лейко- и нейтропенией с прогрессированием до агранулоцитоза, выраженной тромбоцитопенией (до $45 \times 10^9/\text{л}$) и репликацией вируса Эпштейна–Барр в крови (положительный результат по данным ПЦР крови). Уровень тропонина во время острой стадии ИО был в норме (0,03 нг/мл). Согласно действующим рекомендациям Международного сообщества трансплантации сердца и легких (International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT) от апреля 2020 г., и с учетом тяжести состояния пациента к терапии был добавлен гидроксихлорохин [7]. От применения азитромицина было решено отказаться из-за высокого риска развития дисфункции трансплантата и неврологических осложнений в связи с лекарственными взаимодействиями препарата с иммуносупрессивной терапией, а также риском прогрессирования аритмологических осложнений (после купирования последнего криза клеточного отторжения аллографта у пациента развились наджелудочковая экс-

Рисунок 1. Результаты компьютерной томографии пациента Е. (49 лет) на 10-е сутки от начала заболевания: ретикулярные изменения на фоне «матового стекла» (1), нарастание объема поражения легочной ткани от 32% до 48%, жидкость в плевральных полостях. Появление зон консолидации легочной ткани (2) неправильной тяжистой формы (преимущественно в левом легком) на фоне выявляемых ранее участков «матового стекла»



трасистолия и наджелудочковая тахикардия с ЧСС 110–170 уд/мин, по поводу чего он получал верапамил). Через месяц после купирования инфекционного процесса был выполнен контроль функции трансплантата: глобальная сократительная способность левого и правого желудочков была сохранена (ФВ ЛЖ 69%, TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана) – 17 мм, систолическое давление в легочной артерии 35 мм рт. ст.), криза отторжения (по данным ЭМБ – R0/AMR1) и васкулопатии аллографта (по данным КГ) не выявлено.

У 3 больных отмечена тенденция к снижению АД, в связи с чем на амбулаторном этапе наблюдения была выполнена коррекция доз антигипертензивных препаратов с положительным эффектом. После купирования инфекционного процесса терапия в исходных дозах была возобновлена. Однако у 3 реципиентов дебют инфекционного процесса сопровождался повышением АД до 150–190/90–102 мм рт. ст., что потребовало увеличения доз антигипертензивных препаратов. После реконвалесценции дозы препаратов у них сохранились повышенными.

Несмотря на лечение и субъективное улучшение самочувствия, у всех больных лихорадка и боли в грудном и/или поясничном отделах позвоночника сохранялись в течение 14–21 дня. Уровни тропонина и NT-pro-BNP у пациентов с поражением легких по данным МСКТ при контрольном исследовании через 1–1,5 мес после купирования инфекционного процесса были в пределах

нормы. У реципиентов, которым потребовалась госпитализация в стационар, контроль функции аллографта (ЭКГ, ЭхоКГ) осуществлялся не реже 1 раза в неделю (длительность пребывания в стационаре до 14 дней). Остальные реципиенты выполнили инструментальный контроль функции сердца в динамике через 1 мес. При этом данных, подтверждающих повреждение трансплантата, в эти сроки не было получено: сохранялся синусовый ритм, ФВ ЛЖ без отрицательной динамики.

Обсуждение

Пациенты, перенесшие ТС, представляют собой отдельную группу риска развития инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у них возможен пролонгированный инкубационный период (более 14 дней), а клинические проявления, как и результаты лабораторной и инструментальной диагностики, могут отличаться от типичной картины у больных, не получающих иммуносупрессивную терапию [8, 9]. Все реципиенты после трансплантации солидных органов наблюдаются у лечащих трансплантологов согласно локальным протоколам, принятым в Центрах, где проводилась операция. В связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой по поводу COVID-19 различные научные трансплантационные сообщества (ISHLT, European Society of Organ Transplantation (ESOT), American Society of Transplantation (AST)) рекомендовали уменьшить объем плановых госпитализаций и очных амбулаторных консультаций пациентов и продолжать регулярное наблюдение в формате телемедицинского консультирования. Начиная с марта 2020 г., диспансерная группа больных Центра после ТС также была переведена на дистанционное консультирование: вне зависимости от сроков после ТС больным было рекомендовано соблюдать самоизоляцию на дому, правила личной гигиены и масочный режим на улице, проводить ежедневный мониторинг температуры тела у себя и совместно проживающих лиц и оставаться по месту проживания или месту пребывания до стабилизации эпидемиологической обстановки. Пациент, или его лечащий врач в случае госпитализации в стационар по месту пребывания, при появлении новых жалоб, изменении самочувствия или подозрении на развитие COVID-19 должны сообщать об этих событиях курирующему трансплантологу для удаленного консультирования и коррекции иммуносупрессивной терапии [8, 10].

В настоящее время в мире отсутствуют данные о частоте развития COVID-19 у пациентов после ТС. По нашим результатам, в течение первых 5 мес распространения вируса SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации коронавирусная инфекция развивалась только у 10,5% реципиентов сердца, которые наблюдались в Центре, несмотря на их неблагоприятный иммуноло-

гический статус. Ни одного летального исхода в диспансерной группе больных после ТС в эти сроки не было зарегистрировано. Клиническая картина была типичной и схожей у всех пациентов: общая слабость, субфебрильная/фебрильная лихорадка, першение в горле и боли в спине, которые относят к характерным симптомам COVID-19 у больных после трансплантации органов [3, 11]. Особенностью клинических проявлений инфекции у таких пациентов может быть атипичная симптоматика (отсутствие лихорадки или выраженных жалоб вне зависимости от тяжести инфекционного процесса) [3]. Обращает внимание и разнонаправленная динамика АД: у 3 пациентов развилась артериальная гипертензия, потребовавшая усиления антигипертензивной терапии, а у других 3, напротив, отмечено существенное снижение АД, повлекшее за собой отмену гипотензивной терапии.

Специфическая профилактика COVID-19 для пациентов после трансплантации органов в настоящее время не разработана [4, 6, 10–12]. Несмотря на это, а также на текущую иммуносупрессивную терапию, тяжелых случаев инфекции, летальных исходов не было. Возможно, это связано с тем, что протокол посттрансплантационного ведения, принятый в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, включает препараты, которые могут способствовать снижению риска заболевания коронавирусной инфекцией – статины (посттрансплантационная дислипидемия, иммуносупрессивный и противовоспалительный эффекты препарата) и витамин D в составе препаратов кальция (профилактика развития или лечение остеопороза) или в виде монотерапии (при дефиците витамина D или гиперпаратиреозе) [13].

Результаты лабораторного и инструментального обследования пациентов после ТС должны оцениваться с учетом данных анамнеза, включающего объем иммуносупрессивной терапии, последствия перенесенного инвазивного аспергиллеза легких, исключение развития грибковой и/или вирусной (в том числе вызванной вирусом Эпштейна–Барр, ЦМВИ) или микст-инфекций. Диагностика и лечение инфекционного процесса у реципиентов сердца должны сопровождаться оценкой функции аллографта, контролем концентраций иммуносупрессивной терапии в динамике. Сложность могут вызвать девиации лабораторных показателей. Так, повышение уровня тропонина может свидетельствовать как о дисфункции трансплантата, остром кризе или хроническом отторжении, васкулопатии аллографта, так и о развитии его поражения вследствие вирусной инфекции (инфекционная и стрессовая кардиомиопатия, тромбоз коронарных сосудов и др.). При трактовке уровней ферритина следует учитывать сроки последнего кардиохирургического вмешательства в условиях аппарата искусственного кровообращения и текущую терапию препаратами железа.

Коррекция иммуносупрессивной и сердечно-сосудистой терапии у больных после трансплантации органов должна выполняться только специалистом-трансплантологом с учетом анамнеза пациента. Описанная выше тактика коррекции иммуносупрессивной терапии – временная отмена микофеноловой кислоты/эверолимуса – соответствовала рекомендациям трансплантационных сообществ по ведению реципиентов в случае развития коронавирусной инфекции [11, 12]. Вне зависимости от тяжести инфекционного процесса полная отмена иммуносупрессивной терапии не рекомендована из-за риска развития острого криза отторжения и дисфункции трансплантата. С учетом отмены антиметаболитов для соблюдения тонкого баланса иммуносупрессивной терапии и препаратов, направленных на лечение ИО, терапия такролимусом была сохранена, и целевой уровень такролимуса сохранялся в пределах 9–11 нг/мл. На фоне данной терапии инфекционный процесс был контролируемым и регрессировал в отсутствие признаков дисфункции аллографта. Это согласуется с данными, полученными в ряде исследований, показавших в лабораторных и клинических условиях влияние такролимуса в нетоксичных концентрациях на ингибирование репликации коронавируса [14]. Данный эффект такролимуса продолжает изучаться и требует подтверждения в более крупных исследованиях.

У пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в динамике после купирования ИО были выполнены ЭМБ и КГ, а у больных с легким течением заболевания планируется перенос госпитализаций для выполнения инвазивной оценки функции пересаженного сердца на более ранние сроки. Учитывая длительность редукции иммуносупрессивной терапии, особенности работы декомпенсированного сердца, влияние вирусной инфекции на функцию трансплантата (например, ассоциированное с ЦМВИ отторжение трансплантата и/или васкулопатия аллографта, вызванная ЦМВИ) [15], возможное дополнительное поражение миокарда вирусом SARS-CoV-2 [16], выполнение ЭМБ и КГ после перенесенного COVID-19 позволит принять своевременные меры.

Начало лечения вирусной инфекции уже с 1-х суток при подозрении на COVID-19 позволяет взять процесс под контроль, снизить частоту экстренных госпитализаций и увеличить выживаемость пациентов. В схему ведения реципиентов сердца, переносящих COVID-19, рекомендовано включать муколитики (бромгексин), антикоагулянты, аскорбиновую кислоту. Разработка протоколов лечения при COVID-19 продолжается, и опыт отдельных трансплантологов указывает на положительные результаты использования у больных после трансплантации солидных органов препарата осельтамивир [17]. Применение схемы, включающей противовирусные

препараты (осельтамивир, осельтамивир + валганцикловир, осельтамивир → гидроксихлорохин; продолжительность до 14 дней), антибактериальные средства (повышение температуры >38,0°C, носительство *K. pneumoniae* и/или анамнез частых бактериальных ИО: левофлоксацин или амоксициллин + клавулоновая кислота, применение продолжительностью до 14 дней), антитромботические (антикоагулянты и/или антиагреганты, продолжительность до 21 дня) препараты, муколитики (продолжительность до 21 дня) и витамины С и D (продолжительность до 21 дня) [6], и временную редукцию иммуносупрессивной терапии, оказалось эффективным у наблюдающихся реципиентов сердца. При этом вопрос о добавлении антибактериальной терапии решался индивидуально у каждого реципиента в зависимости от данных его анамнеза и результатов лабораторной и инструментальной диагностики. При тяжелом течении коронавирусной инфекции можно использовать ингибиторы интерлейкина-6 (IL-6) – тоцилизумаб или сарилумаб [12]. По данным Британского сообщества трансплантологов (British Transplantation Society, BTS), у пациентов после трансплантации солидных органов для лечения среднетяжелой и тяжелой форм коронавирусной инфекции в течение 10 сут показано применение ГКС (дексаметазон внутривенно в дозе 6 мг/сут) [11].

При назначении лекарственной терапии необходимо учитывать лекарственные взаимодействия, контролировать концентрации иммуносупрессивных препаратов и мониторировать функцию трансплантата [18]. Согласно рекомендациям Международного сообщества трансплантации сердца и легких (International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT) от 19 августа 2020 г., для лечения больных после кардиоторакальной трансплантации не рекомендовано применять следующие препараты: ремдесивир, лопинавир/ритонавир, хлорохин/гидроксихлорохин и плазму крови реконвалесцентов COVID-19 [12].

Результаты недавно проведенного анализа данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца у лиц, перенесших COVID-19, свидетельствуют о поражении миокарда почти у 80% таких больных [17], что может привести к его прогрессирующей дисфункции в последующем. У пациентов, перенесших ТС, пребывающих в состоянии лечебной иммуносупрессии, подобный ход событий высоко вероятен и ставит вопрос о коррекции алгоритмов ведения реципиентов сердца, перенесших инфекцию COVID-19, с включением МРТ миокарда в качестве скрининга вирусного повреждения на сроках 1–3 мес после заболевания.

Заключение

Дистанционное консультирование пациентов после трансплантации сердца, соблюдение преемственно-

сти лечения по месту жительства по отношению к рекомендациям курирующих трансплантологов приводили к своевременной диагностике инфекционных осложнений, быстрому началу терапии и способствовали течению COVID-19 без осложнений. Редукция применения иммуносупрессивных препаратов (антипролиферативных средств/антиметаболитов) на период до 14 дней способствовала борьбе с инфекцией и не сопровождалась острым кризом отторжения и/или снижением функции трансплантата.

Ограничение исследования

Проведена ретроспективная оценка опыта развития и течения новой коронавирусной инфекции в выборке пациентов, ограниченной одним Центром; исследование тропонина, ферритина и мозгового натрийуретического пептида в остром периоде заболевания не проводили.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 09.09.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report – 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019;38(10):1056–66. DOI: 10.1016/j.healun.2019.08.004
2. Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S et al. Infectious Complications among 620 Consecutive Heart Transplant Patients at Stanford University Medical Center. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(5):629–40. DOI: 10.1086/322733
3. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020;141(23):1930–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164
4. Holzhauser L, Lourenco L, Sarswat N, Kim G, Chung B, Nguyen AB. Early experience of COVID-19 in 2 heart transplant recipients: Case reports and review of treatment options. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(10):2916–22. DOI: 10.1111/ajt.15982
5. Li F, Cai J, Dong N. First cases of COVID-19 in heart transplantation from China. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020;39(5):496–7. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.006
6. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 7 (03.06.2020). Moscow. Av. at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). Москва. Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf]
7. Aslam S. Guidance from the International Society of Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic. 18 April 2020. Av. at: <https://community.isHLT.org/HigherLogic/System/DownloadDocumentFile.aspx?DocumentFileKey=ae3a0a4b-6841-4726-866d-b1e79cc6Fbc6>.
8. Michaels MG, La Hoz RM, Danziger-Isakov L, Blumberg EA, Kumar D, Green M et al. Coronavirus disease 2019: Implications of emerging infections for transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(7):1768–72. DOI: 10.1111/ajt.15832
9. Ren Z-L, Hu R, Wang Z-W, Zhang M, Ruan Y-L, Wu Z-Y et al. Epidemiologic and clinical characteristics of heart transplant recipients during the 2019 coronavirus outbreak in Wuhan, China: A descriptive survey report. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020;39(5):412–7. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.008
10. Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):129–48. [Russian: Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):129-48]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
11. British Transplantation Society. NHSBT/BTS guidance for clinicians on consent for solid organ transplantation in adults, children and young people and living organ donation in the context of COVID-19. Version 2. 2020. Av. at: <https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2020/06/NHSBT-BTS-consent-guidance-COVID-19-Version-2-Updated-5th-June-2020-FINAL-for-Publication.pdf>.
12. Aslam S. Guidance from the International Society of Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic. 19 August 2020. Av. at: https://ishlt.org/ishlt/media/documents/SARS-CoV-2_Guidance-for-Cardiothoracic-Transplant-and-VAD-centers.pdf.
13. Laird E, Kenny RA. Vitamin D deficiency in Ireland – implications for COVID-19. Results from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). 2020.
14. Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19 – a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalscience*. 2020;14:1022. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1022
15. Potena L, Valantine HA. Cytomegalovirus-associated allograft rejection in heart transplant patients: Current Opinion in Infectious Diseases. 2007;20(4):425–31. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328259c33b
16. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters J, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;e203557. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
17. Nacif LS, Zanini LY, Waisberg DR, Pinheiro RS, Galvão F, Andraus W et al. COVID-19 in solid organ transplantation patients: A systematic review. *Clinics*. 2020;75:e1983. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1983
18. Liverpool Drug Interactions Group. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. 20 March 2020. Av. at: https://life4me.plus/bundles/hivresources/pdf/covid/Covid_InteractionSummary_Web_2020_Mar20.pdf.

Мареев В. Ю.^{2,3}, Гарганеева А. А.¹, Агеев Ф. Т.⁴, Арутюнов Г. П.⁵,
 Беграмбекова Ю. Л.^{2,3}, Беленков Ю. Н.⁶, Васюк Ю. А.⁷, Галявич А. С.⁸,
 Гиляревский С. Р.⁹, Глезер М. Г.⁶, Драпкина О. М.¹⁰, Дупляков Д. В.¹¹, Кобалава Ж. Д.¹²,
 Козиолова Н. А.¹³, Кужелева Е. А.¹, Мареев Ю. В.¹⁰, Овчинников А. Г.⁴, Орлова Я. А.^{2,3},
 Перепеч Н. Б.¹⁴, Ситникова М. Ю.¹⁵, Скворцов А. А.⁴, Скибицкий В. В.¹⁶, Чесникова А. И.¹⁷

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии,

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

² «Медицинский научно образовательный центр МГУ имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

³ МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁶ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁸ ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава РФ, Казань, Россия

⁹ ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹⁰ ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹¹ ГБУЗ «СОККА», Самара, Россия

¹² ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия

¹³ ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия

¹⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

¹⁵ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

¹⁶ ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

¹⁷ ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В документе рассматриваются ключевые вопросы диуретической терапии при ХСН с позиции современных представлений о патогенезе отечного синдрома, его диагностика, а также особенности применения диуретиков в различных клинических ситуациях.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	14
Эпидемиология хронической сердечной недостаточности	14
Место диуретической терапии в лечении хронической сердечной недостаточности	15
Нейроэндокринная регуляция объема жидкости в организме	15
СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ ЖИДКОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	16
Патогенез задержки жидкости и развития застоя	16
Клинические признаки застоя при сердечной недостаточности	17
Лабораторные маркеры для выявления застоя	18
Инструментальные методы измерения волемического статуса	19
ДИУРЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА	21
Показания и противопоказания к назначению диуретиков при сердечной недостаточности	23
Комбинированное применение диуретических препаратов	24
Тактика лечения пациентов с застойной сердечной недостаточностью и устойчивостью к диуретикам ..	24
Определение устойчивости к действию диуретиков и современные подходы к ее оценке	24
Механизмы развития устойчивости к действию диуретиков	24
Тактика, направленная на преодоление устойчивости к диуретикам	26

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ПРИЕМЕ ДИУРЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	27
Нежелательные явления при приеме диуретической терапии	27
Взаимодействие диуретиков с другими лекарственными препаратами	30
ПРИМЕНЕНИЕ ДИУРЕТИКОВ В ОТДЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ	31
Гендерно-возрастные особенности применения диуретиков	31
Сахарный диабет	31
Нарушение пуринового обмена	31
Беременность и лактация	31
Нарушения функции щитовидной железы	32
Печеночная недостаточность и цирроз печени	32
Гипоальбуминемия	32
Артериальная гипотензия	32
Хроническая болезнь почек	32
Варианты нарушения функции почек и стратегия диуретической терапии при декомпенсации сердечной недостаточности	33
Применение диуретиков у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка	34
Некардиальный отечный синдром	34
Диуретическая терапия при асцитах	34
Хронические заболевания вен с отечным синдромом	35
Хронический лимфатический отек нижних конечностей (периферическая лимфедема)	35
ОПТИМИЗАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ, И ВОЗМОЖНОСТИ САМОКОНТРОЛЯ НА ФОНЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ	35

<i>Ключевые слова</i>	Диуретики; ХСН; задержка жидкости; отеки; декомпенсация; водно-солевой режим; эвулемия
<i>Для цитирования</i>	Mareev V. Yu., Garganeeva A. A., Ageev F. T., Arutunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. et al. The use of diuretics in chronic heart failure. Position paper of the Russian Heart Failure Society. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(12):13–47. [Russian: Мареєв В.Ю., Гарганеева А.А., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Экспертное мнение по применению диуретиков при хронической сердечной недостаточности. <i>Общество специалистов по сердечной недостаточности. Кардиология</i> . 2020;60(12):13–47]
<i>Автор для переписки</i>	Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Введение

Эпидемиология хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом

симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме [1]. ХСН диагностируется у 1–4% взрослого населения развитых стран, при этом в популяции лиц старше 70 лет распространенность ХСН существенно увеличивается, достигая 10% [1–5]. В Российской Федерации, согласно результатам исследования ЭПОХА, ХСН встречается у 7–10% взрослого населения [1, 6, 7]. Среди больных, госпитализированных в кардиологический ста-

ционар, ХСН диагностируется у 89–92%, при этом около 70% случаев представлены СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) [8, 9]. Уровень летальности больных ХСН составляет от 6,9 до 15,6% в год, что значительно превышает средние популяционные показатели [10, 11].

Под острой СН (ОСН) понимают клинический синдром, характеризующийся быстрым возникновением и/или нарастанием симптомов СН, связанных с нарушением функции сердца, и требующий экстренного вмешательства [12]. Доля пациентов с острой декомпенсацией ХСН среди больных с синдромом ОСН достигает 80–90% [13]. Острая декомпенсация СН (ОДСН) является одной из ключевых причин смертности и повторных госпитализаций больных ХСН. Госпитальная летальность составляет 9%, общая летальность в течение 30 дней после эпизода ОДСН достигает 22%, а в течение года после выписки из стационара – 43% [11]. ОДСН отличается высокой частотой регоспитализаций. Так, по данным Российского регистра ОРАКУЛ-РФ, частота регоспитализации в течение 30, 90, 180 и 360 дней составляет 31, 11, 11 и 9,5% соответственно [11].

Место диуретической терапии в лечении хронической сердечной недостаточности

Появление или усугубление симптомов и признаков задержки жидкости при ХСН является прямым показанием к назначению диуретической терапии (ДТ). Существует множество провоцирующих факторов, таких как алиментарные нарушения потребления жидкости и электролитов, прием алкоголя, гемодинамически значимые тахи- и брадиаритмии, острая коронарная недостаточность, обострение сопутствующей патологии, инфекционный процесс, дисфункция щитовидной железы, анемия, нефропатия, хронические заболевания легких, прием некоторых групп лекарственных препаратов и другие причины, приводящие к истощению компенсаторных механизмов системы кровообращения и развитию синдрома задержки жидкости [14–17].

На сегодняшний день не проводилось крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по влиянию диуретиков (за исключением антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР)) на течение и исходы ХСН, а выводы относительно их эффективности и безопасности строятся преимущественно на результатах субанализов. В некоторых наблюдательных постмаркетинговых исследованиях назначение диуретиков больным ХСН ассоциировалось с повышением уровня летальности и частоты повторных госпитализаций, обусловленных декомпенсацией ХСН [18–21]. Вместе с тем неблагоприятное влияние диуретиков на прогноз ХСН неоднократно опроверга-

лось ввиду наличия научных данных, доказывающих связь неблагоприятного течения и исхода СН не с фактом назначения диуретических препаратов, а с необходимостью применения их высоких доз, а также развитием резистентности к мочегонным средствам [22–24]. Несмотря на имеющиеся противоречия, назначение ДТ при развитии задержки жидкости и декомпенсации ХСН практически неизбежно. Так, по данным Европейского регистра (Euro Heart Failure Survey), 74% больных с ХСН нуждаются в применении ДТ, из них 36% пациентов получают петлевые диуретики, 34% – тиазидные, 17% – АМКР [25].

Решение вопроса о целесообразности и объеме назначения диуретических препаратов основывается на диагностике гипергидратации организма с повышением давления наполнения камер сердца и запуском компенсаторно-приспособительных нейрогуморальных реакций. Прогрессирование водно-электролитного дисбаланса проявляется симптомами и признаками развивающегося застоя в системе кровообращения, что требует применения активной ДТ [1, 26, 27]. Вместе с тем при достижении компенсации ХСН и нормализации объема внутрисосудистой и интерстициальной жидкости доза диуретиков может быть существенно снижена [27, 28]. «Точкой отсечения», при которой возможна обоснованная деэскалация мочегонной терапии, является состояние эуволемии, при котором в организме больного ХСН достигается оптимальный объем жидкости, позволяющий удовлетворять метаболические потребности органов и систем при отсутствии чрезмерного количества интерстициальной жидкости, а также паталогического повышения давления наполнения камер сердца [27].

Нейроэндокринная регуляция объема жидкости в организме

Жидкость составляет 60% массы тела человека и распределена в двух секторах – внутриклеточном (до 40%) и внеклеточном (до 20%). Осмолярность плазмы крови – основной показатель гомеостаза воды, детерминирован количеством растворенных атомов, молекул, комплексов молекул в 1 кг плазмы. В норме осмолярность сыворотки крови в среднем возрасте составляет 290 (285–295) мосм/л. Регуляция осмолярности сводится преимущественно к поддержанию постоянства соотношения воды и натрия (Na⁺). Основной гормон, регулирующий объем выделяемой мочи – антидиуретический гормон (АДГ). Взаимодействие АДГ с V₂-вазопрессиновыми рецепторами в собирательном канальце нефрона приводит к встраиванию в мембрану клеток белка аквапорина 2, который образует поры, пропускаемые для воды, и ведет к усилению ее реабсорбции.

Регуляцию выделения натрия почками контролируют ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и натрийуретические пептиды (НУП). Снижение объемного кровотока через афферентную артерию, а также уменьшение концентрации натрия и хлора в дистальном отделе нефрона оказывают мощный эффект, стимулирующий синтез ренина юкстагломерулярным аппаратом, и запускают каскад реакций, приводящий к увеличению синтеза ангиотензина II, который, помимо вазопрессорного действия, стимулирует синтез альдостерона надпочечниками. Альдостерон регулирует объем внеклеточной жидкости, увеличивая реабсорбцию натрия в канальцах почки и толстом кишечнике, что сопровождается задержкой воды. Напротив, увеличение концентрации натрия в дистальном отделе нефрона, воспринятое клетками macula densa, приводит к снижению синтеза ренина, ангиотензина II и альдостерона.

Секреция НУП возрастает в ответ на увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), повышение напряжения миокарда при увеличении давления заполнения левого желудочка. В норме основным источником пептидов является ткань предсердий. При увеличении преднагрузки в первую очередь ускоряется синтез предсердного НУП, при длительной перегрузке объемом и ремоделировании камер сердца значимо возрастает синтез мозгового НУП. Влияние НУП на нефрон заключается в расширении афферентной и сужении эфферентной артериол, повышении гидростатического внутриклубочкового давления и усилении клубочковой фильтрации; снижении тонуса мезангиальных клеток и увеличении площади эффективной поверхности почечного фильтра; снижении реабсорбции натрия в дистальном извитом канальце; ингибировании секреции ренина и снижении секреции альдостерона. По сути НУП оказывают антагонистическое действие в отношении РААС.

Синдром задержки жидкости при хронической сердечной недостаточности

Патогенез задержки жидкости и развития застоя

Почки оказываются вовлечены в патогенез задержки жидкости на самом раннем этапе СН [29, 30]. Задержка натрия и воды почками у больных ХСН происходит в ответ на снижение эффективного ОЦК, с параллельной активацией трех важнейших систем: симпатической нервной системы, РААС и системы НУП [31].

Первоначально активация прессорного звена системы нейрогормональной регуляции носит компенсаторный характер и направлена на поддержание адекватного перфузионного давления в органах и тканях посредством накопления внеклеточной и интерстициальной жидкости, имеющей важное буферное значение и обеспечивающей компенсаторное увеличение внутрисосудистого объема, восстановление эффективного ОЦК, увеличение венозного возврата крови к сердцу и нормализацию его давления наполнения [32, 33]. Увеличение активности НУП на этапе бессимптомной стабильной ХСН рассматривается, как компенсаторный механизм снижения начальной сердечно-сосудистой дезадаптации, что достигается увеличением натрийуреза [34], ингибированием синтеза альдостерона [35], усилением вазодилатации [36], подавлением клеточной пролиферации и воспаления [37, 38].

Однако формирование в условиях длительной повышенной активности прессорных систем периферической резистентности к НУП оставляет эффекты РААС без должного противодействия, что приводит к развитию чрезмерной задержки натрия и воды, вазоконстрикции и объемной перегрузке [39–41].

Условно выделяют два периода в патогенезе задержки жидкости и развитии застоя: гемодинамический и клинически манифестированный [42]. На начальном этапе наблюдается незначительное повышение давления в легоч-

Таблица 1. Чувствительность и специфичность клинических признаков застоя. Адаптировано из M. Gheorghide с соавт. [27, 55, 56]

Клинические признаки	Чувствительность	Специфичность	Комментарий
Признаки (правосторонние), сопоставимые с наличием ДПП >7 мм рт. ст.			
Давление в яремных венах >8 см вод.ст.	48%	78%	Сложно для определения у больных с ожирением, ХОБЛ
Гепатогюлярный рефлюкс	50%	75%	Сложно для определения у больных с ожирением
Гепатомегалия	51%	62%	Сложно для определения у больных с ожирением; не сердечные причины
Двусторонние периферические отеки	94%	10%	Ложноположительное значение при наличии причин, не связанных с сердцем
Признаки (левосторонние), сопоставимые с наличием ДЗЛА >18 мм рт. ст.			
Одышка	50%	73%	Множество иных причин для наличия одышки
Одышка при нагрузке	66%	52%	Множество иных причин для наличия одышки
Ортопноэ	66%	47%	Не сердечной этиологии; отсутствие у многих больных
Третий тон сердца	73%	42%	Непостоянство проявления признака
Хрипы в легких	13%	90%	Не сердечной этиологии; отсутствие у многих больных

ДПП – давление в правом предсердии; ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ной артерии и/или правых отделах сердца, которое сохраняется на определенном уровне длительное время (вплоть до нескольких недель) и является бессимптомным [43, 44]. Дальнейший рост давления наполнения камер сердца может развиваться быстро, с трансформацией гемодинамического застоя в клинический, появлением симптомов и признаков ОДСН.

Появление клинических признаков и симптомов свидетельствует об уже состоявшемся факте задержки значительного количества жидкости у больного ХСН. Важно иметь в виду, что увеличение общего объема циркулирующей в сосудистом русле жидкости у больного при развитии ОДСН всегда связано с трехкратным увеличением ее интерстициального объема, что обусловлено неравномерным распределением задерживаемого почками натрия [45]. В то же время венозная система способна вмещать до 60–70% общего объема крови, преимущественно локализованной в высокоемкостном висцеральном отделе [46, 47]. В этой связи если рассматривать изоосмотическую задержку натрия и воды в качестве основной причины повышения давления наполнения сердца, то увеличение веса пациента должно произойти за недели до развития симптомов ОДСН [48, 49]. Увеличение ОЦК у таких пациентов может возрастать более чем на 100%, (при среднем увеличении около 40%) [49]. Однако длительное развитие венозного застоя за недели до появления явной клинической декомпенсации позволяет предположить его самостоятельный важный вклад в развитие ОДСН [48].

Наряду с этим ряд исследований свидетельствуют о том, что более чем 50% пациентов с клиникой ОДСН не имели значительного прироста веса до развития симптомов декомпенсации, и увеличение веса за 1 месяц до поступления в клинику составляло у этих больных менее 1 кг [50, 51]. В этой связи принято считать, что перераспределение крови из венозных депо в центральное русло системы кровообращения, а не только абсолютная объемная перегрузка, может быть причиной повышенного давления наполнения сердца, и эти два механизма часто не исключают, а дополняют друг друга [1, 32, 52, 53].

Таким образом, необходимо разделять острое перераспределение жидкости от истинной перегрузки объемом вследствие задержки жидкости у больных, поступающих в клинику с симптомами и признаками застоя, в связи с возможным влиянием на дальнейшую тактику лечения этих пациентов [1, 53]. Основное предназначение использования диуретиков у больных СН заключается в ликвидации объемной перегрузки, отечного синдрома, симптомов и признаков застоя в системе кровообращения, связанных с задержкой жидкости – именно этим вопросам будут посвящены следующие разделы.

Клинические признаки застоя при сердечной недостаточности

Появление у больного ХСН клинических признаков и симптомов застоя связано с повышением давления наполнения сердца и избыточным накоплением внесосудистой жидкости.

Наиболее важные клинические признаки, отражающие развитие явлений застоя, используются в качестве суррогатных маркеров наличия повышенного давления наполнения сердца [54]. Диагностическая точность использования неинвазивных клинических признаков застоя у больных ХСН представлена в таблице 1.

Растяжение (набухание) яремных вен является наиболее точным клиническим признаком застоя, отражающим давление наполнения сердца и давление в правом предсердии (ДПП) [57]. Традиционно для оценки давления в яремных венах используют внутренние яремные вены, но информативным является также использование с этой целью наружных яремных вен [58]. Повышение давления/растяжение яремных вен не только достаточно точно отражают выраженность системного застоя у больного ХСН и дисфункцию правых отделов сердца, но и тесно соотносятся (чувствительность 70%, специфичность 79%) со значениями давления наполнения левых отделов сердца [59–61], предопределяя наличие у больного с бивентрикулярной СН повышения уровня давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) >18 мм рт. ст. [62]. Однако для получения точных результатов измерения давления в яремных венах необходимо иметь определенный навык, что предопределяет недостаточно высокую чувствительность и воспроизводимость этого признака в клинической практике [63].

Гепатюгулярный рефлюкс. Для выявления застоя и повышенного давления наполнения сердца этот клинический признак целесообразно использовать вместе с оценкой давления в яремных венах [62, 64, 65]. Наличие гепатюгулярного рефлюкса выявляется при продолжительном надавливании на живот в течение 10 с, что при наличии застоя у больного ХСН повышает верхнюю границу пульсации яремной вены более чем на 3 см, с последующим ее резким снижением. Чем выше становится уровень пульсации яремной вены при нажатии на живот, тем выше венозное давление. Определение гепатюгулярного рефлюкса увеличивает вероятность наличия повышенного давления наполнения желудочков сердца, так как его выявление у пациента с СН и нормальной систолической функцией правого желудочка предопределяет повышение уровня ДЗЛА >15 мм рт. ст. [66]. Оценка этого параметра в клинической практике часто ограничивается особенностями телосложения пациента, такими как ожирение или наличие сопутствующей респираторной патологии.

Одышка является наиболее распространенным симптомом и используемым клиническим маркером изменения/уменьшения выраженности застоя у больных декомпенсированной СН. Однако специфичность и чувствительность этого признака являются низкими из-за наличия множества иных причин ее развития. Кроме того, у пациентов с ХСН одышка может отсутствовать при наличии других признаков застоя [67, 68].

Ортопноэ является клиническим признаком выраженного застоя, сопряженным с высоким уровнем ДЗЛА (чувствительность 90%) [69].

Приступы пароксизмальной ночной одышки (сердечной астмы) – важнейший симптом, часто предшествующий развитию у больного отека легких в ближайшие дни или ночи. Однако этот признак встречается гораздо реже и не характерен для пациентов с начальными явлениями задержки жидкости.

Хрипы в легких являются одним из клинических признаков, указывающим на наличие перегрузки жидкостью у больного СН. Но этот признак крайне неспецифичен и может встречаться у больных с патологией легких. В то же время отсутствие хрипов не является чувствительным маркером отсутствия у больного ХСН явлений застоя вследствие наличия у таких больных увеличенного лимфатического дренажа. Более того, больные СН с наличием повышенного давления наполнения сердца могут не иметь каких-либо изменений даже по данным рентгенографии легких [59].

Появление периферических отеков у больного ХСН, имеющего в основе развития патологию левых отделов сердца, относится к поздним клиническим признакам застоя и задержки жидкости. У больных ХСН периферические отеки являются преимущественно двусторонними. Этот признак не специфичен и практически не несет в себе значимой информации о величине давления наполнения камер сердца. Также развитие периферических отеков может быть следствием иных заболеваний и состояний, таких как цирроз печени, венозная недостаточность, лимфедема, нефротический синдром и гипоальбуминемия, анемия, ожирение и т. д.

Изменение веса. Пациентам с ХСН рекомендовано ежедневное взвешивание с фиксацией результатов в дневнике. Быстрое увеличение веса, более чем на 2 кг за 24–72 часа обычно указывает на задержку натрия и воды у больного ХСН и риск развития декомпенсации (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [1, 70]. У больных СН нарастание клинических признаков застоя может происходить без прибавки веса – вследствие перераспределения объема жидкости, приводящего к быстрому изменению давления наполнения сердца, что особенно характерно для больных с СНсФВ [71]. Более того, часто задержка жидкости может быть маскирована

параллельным снижением истинной массы тела в результате развития застоя в желудочно-кишечном тракте, отека стенки кишечника с нарушением усвоения питательных веществ и потери больным аппетита. У многих больных тяжелой ХСН с течением времени происходит развитие кахексии. В этой связи даже при наличии выраженных явлений застоя вес больного может меняться незначительно. Поэтому даже при высокой чувствительности специфичность данного клинического признака для выявления застоя у больного СН крайне низка.

Лабораторные маркеры для выявления застоя

Согласно существующим рекомендациям, НУП могут быть использованы для выявления застоя при ХСН, они вошли в соответствующие клиничко-лабораторные шкалы [1, 72]. Остальные рутинные лабораторные маркеры большее значение имеют для оценки безопасности и коррекции проводимой ДТ, мониторинга ликвидации явлений застоя и достижения состояния эуволемии у больного ОДСН [33, 73, 74], а также для исключения несердечных причин развития задержки жидкости [1, 53].

НУП являются наиболее изученными биомаркерами, которые могут быть использованы у больных с застоем для подтверждения его наличия или отсутствия. Наиболее точно отрезные значения НУП определяют отсутствие сердечных причин задержки жидкости, и при уровне мозгового НУП (BNP) <100 пг/мл, N-концевого фрагмента предшественника мозгового НУП (NT-proBNP) <300 пг/мл и среднерегинарного предшественника предсердного НУП (MR-proANP) <120 пг/мл наличие явлений застоя и ОДСН маловероятно [1, 53, 75–77]. Чем выше концентрации НУП, тем выше вероятная связь одышки и иных клинических признаков застоя с СН. При использовании НУП для подтверждения наличия застоя и декомпенсации СН следует ориентироваться на концентрации BNP более 400–500 пг/мл [78–80]. Для NT-proBNP с целью улучшения положительной предсказывающей силы маркера выделяют отрезные значения в зависимости от возрастной группы больного. Соответственно возрастным группам (<50/50–75/>75 лет) отрезным значением гормона, которое целесообразно использовать для подтверждения наличия застоя и ОДСН является концентрация пептида более 450/900/1800 пг/мл соответственно [77, 78, 81]. Но, как и у больных стабильной СН, отрицательное предсказывающее значение BNP и NTproBNP выше (0,94–0,98), нежели чем положительное (0,66–0,67).

Более низкое предсказывающее значение существующих отрезных концентраций НУП для подтверждения развития декомпенсации связано с тем, что пациенты стабильной ХСН исходно могут иметь значимо повышенные уровни BNP и NTproBNP, так называемые «сухие» –

эволюемические концентрации НУП. Поэтому большое значение имеет необходимость исследования у каждого больного ХСН исходных концентраций НУП, определенных в состоянии эволюемии, что позволяет с высокой вероятностью предполагать развитие декомпенсации при увеличении уровня этих биомаркеров на 100% и более за короткий временной промежуток [78, 82, 83]. В то же время заподозрить развитие застоя и задержки жидкости у больного стабильной СН возможно и на более раннем этапе гемодинамических изменений за дни и недели до развития развернутой картины декомпенсации СН – высоко вероятно увеличение давления наполнения сердца у пациента уже при повышении концентрации NT-proBNP на >50%, а BNP на >60% от исходного уровня [78, 84, 85]. При этом также необходимо исключить другие возможные причины увеличения концентрации НУП (острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии и др.), равно как и ухудшение функции почек. Если у больных старше 50 лет и со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м² отрезным значением для подтверждения диагноза ОДСН является концентрация NT-proBNP ≥ 900 пг/мл, то для пациентов этой же возрастной группы, но со СКФ <60 мл/мин/1,73 м² отрезное значение пептида увеличивается до уровня в 1200 пг/мл [86].

Таким образом, комплексная оценка клинических признаков развития застоя, наряду с определением концентрации НУП в динамике, является наиболее оптимальным вариантом раннего выявления развития декомпенсации у больного с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний и/или ХСН.

Маркеры гемоконцентрации. Оценка выраженности гемоконцентрации (увеличения концентрации сывороточного белка, альбумина, гемоглобина и/или гематокрита) в ходе госпитализации больного СН является одним из суррогатных маркеров застоя и его устранения, а позднее ее развитие ассоциировано с улучшением кратко- и среднесрочного прогноза больного с ОДСН [73, 87] даже при наличии ухудшения функции почек [88].

Однако, если изменение концентрации гемоглобина и значений гематокрита может быть использовано для оценки изменения внутрисосудистого объемного статуса и прогноза, использование абсолютных значений этих лабораторных маркеров для верификации застоя нецелесообразно [89].

Маркеры функции почек. Оценка функции почек с определением уровня креатинина, мочевины, СКФ и альбуминурии, соотношений мочевины и степени альбуминурии с креатинином также относится к рутинно и регулярно оцениваемым лабораторным параметрам при ведении больного ХСН или с ОДСН. Показано, что появление и нарастание венозного застоя с увеличе-

нием центрального венозного давления (ЦВД) является одним из важных гемодинамических факторов развития ухудшения функции почек у больного с декомпенсацией СН [90, 91]. Ухудшение функции почек, подтвержденное увеличением исходной концентрации креатинина плазмы на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,4$ мкмоль/л) или снижением СКФ, негативно влияет на прогноз больного СН [92].

Увеличение реабсорбции мочевины и повышение ее концентрации в крови при СН может происходить как вследствие развития застоя и увеличения степени нейрогормональной активности, так и из-за нарушения функции почек, в то время как повышение уровня креатинина более специфично только для изменения СКФ [93]. По этой причине увеличение уровня мочевины не всегда пропорционально изменению уровня креатинина и не столько отражает функцию почек, сколько ее увеличение оказывается сопоставимо с тяжестью застоя и СН. Также установлено, что концентрация мочевины косвенно отражает степень активации нейрогормональных систем [93–95].

Маркеры функции печени. Развитие признаков холестатического повреждения печени и нарушения функции гепатоцитов у больного СН происходит преимущественно уже при высоких значениях ЦВД и ДПП на поздних стадиях развития застоя. В этой связи билирубин и гамма-глутамилтранспептидаза также могут быть рассмотрены в качестве лабораторных биомаркеров для выявления застоя [96].

Инструментальные методы измерения волемического статуса

Прямые методы

Под волемией обычно подразумевают ОЦК, что с клинической точки зрения не совсем верно, поскольку для адекватного заполнения кровью камер сердца и, соответственно, создания необходимого давления в аорте и легочной артерии принципиально важно соотношение объема крови и емкости сосудистого русла, в котором эта кровь циркулирует [97]. Поэтому волемию делят на абсолютную, то есть некий расчетный объем крови, который в норме должен находиться в кровеносном русле, и относительную, отражающую степень заполнения кровью кровеносных сосудов [97].

Давление крови в верхней или нижней полых венах у места их впадения в правое предсердие принято называть ЦВД, которое соответствует уровню ДПП. В клинической практике ЦВД измеряется в верхней полой вене через подключичный катетер, установленный в ней для инфузионно-трансфузионной терапии [98, 99]. Этот показатель отражает величину венозного возврата крови к сердцу и его наполнение в диастолу [100, 101]. При понижении давления в ПП от 0 до -4 мм рт. ст. приток ве-

Таблица 2. Классификация мочегонных препаратов по месту приложения действия в структуре нефрона и силе диуретического эффекта

Класс мочегонных препаратов	Место приложения действия препарата	Сила диуретического эффекта
Ингибиторы карбоангидразы	Проксимальный каналец	Слабые, экскреция натрия 1-2%
Петлевые диуретики	Восходящая часть петли Генле	Сильные, экскреция натрия 20-25%
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	Начальный отдел дистальных канальцев, сегмент петли нефрона в корковом слое	Средней силы, экскреция натрия 5-10%
Калийсберегающие (блокаторы натриевых каналов и антагонисты альдостерона)	Конечная часть дистальных канальцев и собирательные трубочки	Слабые, экскреция натрия 1-2%

нозной крови к сердцу возрастает на 20–30%, но когда давление в нем становится ниже –4 мм рт. ст., дальнейшее снижение давления уже не вызывает увеличения притока венозной крови, что обусловлено спадением вен, впадающих в грудную клетку, вызванным резким падением давления крови в этих венах. При повышении ДПП на 1 мм рт. ст. венозный возврат к сердцу снижается примерно на 14% [102].

Снижение ОЦК, возникающее при обезвоживании, в том числе на фоне избыточной ДТ или при значительной кровопотере, влечет за собой понижение венозного давления. Таким образом, ЦВД отражает способность правого желудочка перекачивать весь объем поступающей в него крови, поэтому оно является объективным критерием насосной функции правого желудочка. При правожелудочковой недостаточности ЦВД повышается.

Для объективной оценки насосной функции левых отделов сердца необходимо измерять давление крови в системе легочных вен. С этой целью определяется так называемое ДЗЛА, которое является одним из основных гемодинамических показателей насосной функции сердца и, за некоторым исключением, фактически всегда соответствует давлению в левом предсердии и конечно-диастолическому давлению в левом желудочке, отражая таким образом состояние легочного капиллярного кровообращения и риск развития отека легких у пациентов с левожелудочковой сердечной недостаточностью. В норме это давление составляет 6–12 мм рт. ст. При ДЗЛА менее 6 мм рт. ст. наполнение левого желудочка признается недостаточным. Производительность сердца будет заведомо ограничена столь низкой преднагрузкой, тогда как при ДЗЛА более 12 мм рт. ст., как правило, не происходит прироста работы сердца, более того, усугубляется опасность объемной перегрузки малого круга кровообращения.

Непрямые методы

Для не прямой оценки волемического статуса в клинической практике на фоне проводимой терапии у пациентов могут быть использованы динамические измерения артериального давления и параметров преднагрузки сердца: пульсового давления, ударного и конечно-диасто-

Таблица 3. Основные фармакокинетические параметры петлевых диуретиков

Препарат	Биодоступность, %	Пути элиминации: почки/печень, %	Длительность действия, ч
Фуросемид	10-90	65 / 35	4–6
Торасемид	80-90	20 / 80	12–18
Этакриновая кислота	100	67 / 33	6
Буметанид	60-90	62 / 38	6–8

лического объема левого желудочка, а также показатели давления в камерах сердца по данным эхокардиографии [103–105]. Нормальные значения показателей давления в камерах сердца представлены в дополнительных материалах к статье и на сайте журнала.

Важный критерий оценки волемического статуса – ультразвуковое исследование (УЗИ) нижней полой вены (НПВ) с измерением ее диаметра в процессе дыхательных циклов. Глубокий вдох пациента вызывает понижение внутригрудного давления и увеличение наполнения ПП за счет повышения притока крови из НПВ, в результате эта вена спадается и ее диаметр уменьшается. При глубоком выдохе наблюдается обратная ситуация и НПВ расширяется [106–108]. Для оценки выраженности изменений просвета НПВ в процессе дыхания предложен так называемый индекс коллабирования (ICVCI) НПВ [109]. Этот показатель рассчитывается по следующей формуле:

$$ICVCI = \left[\frac{\text{Диаметр НПВ макс.} - \text{диаметр НПВ мин.}}{\text{диаметр НПВ макс.}} \right] \times 100\%.$$

ICVCI более 75% свидетельствует о гиповолемии; от 40 до 75% – об эуволемии, а спадение НПВ на высоте вдоха менее 40% характерно для гиперволемии. Малый диаметр НПВ (1,2 см и менее) предполагает наличие абсолютной гиповолемии.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки не способно выявить признаки легочного застоя у каждого пятого пациента с декомпенсацией ХСН [27]. В сравнении с рентгенологическим исследованием УЗИ легких обладает большей чувствительностью и специфичностью. В основе УЗИ легких лежит определение арте-

фактов – В-линий, появляющихся вследствие увеличения экстравазальной (интерстициальной и альвеолярной) жидкости в легких [110]. Диагностическим признаком застоя является обнаружение более чем трех В-линий в более чем двух межреберных промежутках с обеих сторон [27]. Относительно высокая чувствительность УЗИ легких в выявлении застоя позволяет диагностировать его еще на субклинической стадии. Показано, что у 81% пациентов с ХСН, имеющих В-линии в легких, аускультативные признаки застоя могут отсутствовать [110, 111]. При этом наличие даже такого субклинического застоя повышает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [112]. Кроме этого, в исследовании LUS у пациентов с ХСН после выписки из стационара коррекция ДТ, основанная на данных УЗИ легких, позволила снизить риск наступления первичной конечной точки (визиты в отделения неотложной помощи, госпитализация по поводу ХСН, смерть от всех причин) на 48% по сравнению со стандартным подходом [113]. Представляется, что протоколы ведения пациентов с ХСН, основанные на периодическом выполнении УЗИ легких, нуждаются в дополнительном изучении.

Еще одним количественным методом оценки застоя, в том числе на субклинической стадии, может быть биоимпедансометрия с оценкой внутригрудного (легочно-го) импеданса. И хотя методика пока не получила широкого распространения, в исследовании IMPEDANCE-НФ терапия амбулаторных пациентов с ХСН, основанная на периодической оценке легочного импеданса, и коррекция в соответствии с его изменениями терапии, привела к уменьшению количества госпитализаций по поводу ХСН в течение года наблюдения [114].

Диуретические средства

Диуретики (мочегонные средства) – лекарственные средства, тормозящие в канальцах почек реабсорбцию воды и солей и увеличивающие их выведение с мочой, повышающие скорость образования мочи и таким образом уменьшающие содержание жидкости в тканях и серозных полостях.

Классификация

Диуретики, применяемые для лечения ХСН, классифицируют соответственно локализации действия в нефроне [115], а также по силе, скорости наступления и продолжительности эффекта [116] (табл. 2). Сила диуретического эффекта коррелирует со способностью лекарственного средства нарушать реабсорбцию натрия, то есть с его натрийуретическим действием.

Петлевые диуретики – самые эффективные мочегонные средства, блокирующие реабсорбцию натрия на всем протяжении восходящей части петли Генле. Петлевые ди-

уретики связываются с переносчиком $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ в толстом сегменте восходящей части петли Генле и ингибируют его, подавляя реабсорбцию Na^+ , K^+ и Cl^- в данном отделе нефрона. Петлевые диуретики способствуют торможению канальцево-клубочковой обратной связи, поэтому не снижают СКФ и почечный кровоток. Активность петлевых диуретиков сохраняется при уровне почечной фильтрации >5 мл/мин [116–118].

Петлевые диуретики (особенно фуросемид) обладают прямым вазодилатирующим действием. Они быстро увеличивают емкость венозного русла и тем самым снижают преднагрузку левого желудочка.

В настоящее время именно петлевые диуретики – основа лечения отечного синдрома при ХСН.

Фуросемид применяется как в виде внутривенных инъекций (при декомпенсации ХСН), так и в виде таблеток для длительного поддерживающего лечения [1]. Диуретический эффект препарата длится 6–8 часов. Наличие серьезных побочных реакций диктует необходимость применения минимально эффективных доз фуросемида в сочетании с блокаторами РААС и калийсберегающими диуретиками [1, 115].

Торасемид самый эффективный и безопасный на сегодняшний день петлевой диуретик с оптимальным фармакокинетическим профилем. По фармакокинетическим свойствам он превосходит фуросемид, имеет лучшую и предсказуемую всасываемость, которая не зависит от приема пищи [1, 119]. При почечной недостаточности период полувыведения торасемида не изменяется, так как он метаболизируется в печени на 80% (табл. 3).

Торасемид может применяться в двух формах: с немедленным и замедленным высвобождением. При использовании торасемида немедленного высвобождения максимальная концентрация наступает через 1–2 часа и снижается быстро до субтерапевтических уровней. Торасемид замедленного высвобождения поступает в плазму крови постепенно, что позволяет избежать резких колебаний концентрации препарата в плазме крови, а также феномена «повышенной постдиуретической реабсорбции» [120, 121].

Главным положительным отличием торасемида от других петлевых диуретиков являются его дополнительные эффекты, в частности, связанные с одновременной блокадой локальных РААС и симпатической нервной системы. Торасемиду присущи антиальдостероновые эффекты, сопровождающиеся уменьшением фиброза миокарда и параллельным улучшением его диастолических свойств [122, 123].

В сравнительных контролируемых исследованиях торасемид продемонстрировал более высокую клиническую эффективность и переносимость, а также способность уменьшать число повторных госпитализаций в свя-

Таблица 4. Основные диуретические препараты, применяемые при ХСН: показания, режим дозирования, необходимый уровень скорости клубочковой фильтрации [1]

Название	Показание	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Стартовая доза, мг, кратность	Максимальная доза в сутки, мг
Фуросемид	II–IV ФК	>5	20 x 1–2	600
Торасемид	II ФК	>5	2,5 x 1	5
Торасемид	II–IV ФК	>5	10 x 1	200
Гидрохлоротиазид	II–IV ФК	>30	25 x 1–2	200
Индапамид	II ФК	>30	1,5 x 1	4,5
Спиринолактон	Декомпенсация ХСН, ФК III–IV	>10	50 x 2	300
Ацетазоламид	В составе комбинированной терапии при декомпенсации ХСН, резистентности к диуретикам (алкалоз)	>10	250 x 1–3–4 дня с перерывами (10–14 дней)	750

зи с обострением ХСН и улучшать прогноз больных, снижая показатели общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с фуросемидом [124–126].

Таким образом, торасемид является средством выбора в терапии застойных явлений при ХСН, в особенности при длительном лечении клинически выраженной декомпенсации (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [1].

Этакриновая кислота по диуретическим свойствам мало отличается от фуросемида, хотя по химической структуре это единственный диуретик, не содержащий в молекуле остатков сульфаниловой кислоты. Поэтому при привыкании и снижении эффективности фуросемида (или торасемида) может быть обоснован временный перевод «диуретик-зависимых» больных на прием этакриновой кислоты.

Аналогичными с фуросемидом и этакриновой кислотой диуретическими свойствами обладает и буметанид, но он является самым короткодействующим петлевым диуретиком, что снижает обоснованность его использования в лечении ХСН.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ингибируя котранспорт Na⁺-Cl⁻, нарушают реабсорбцию Na⁺ и Cl⁻ в дистальных извитых канальцах. Однако их эффект довольно умеренный, экскретируемая фракция Na⁺ достигает не более 5–10%. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики, как и петлевые, увеличивают экскрецию K⁺ и H⁺, увеличивая поступление Na⁺ в дистальные канальцы. Повышают диурез и натрийурез на 30–50%, эффективны при уровне фильтрации более 30 мл/мин [116, 117].

При длительном применении тиазидные и тиазидоподобные диуретики (особенно индапамид) снижают чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, что обусловлено уменьшением содержания натрия в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов, стимулируют синтез простагландинов и таким образом уменьшают общее периферическое сопротивление сосудов.

Гидрохлоротиазид – основной представитель класса тиазидных диуретиков, который может применяться

у больных умеренной ХСН (II функциональный класс (ФК)) или в комбинации с другими диуретиками.

Следует помнить, что гидрохлоротиазид при всех своих положительных эффектах – препарат, требующий аккуратного и правильного применения во избежание серьезных нежелательных явлений [1].

Индапамид по профилю безопасности существенно превосходит гипотиазид, однако данных по его применению в лечении ХСН в настоящее время недостаточно. Еще один представитель этого класса диуретиков – хлорталидон обычно используется в лечении больных артериальной гипертензией. Но, как и индапамид, он может быть применен у пациентов с начальными стадиями ХСН, при сохраненной фильтрационной функции почек.

Калийсберегающие диуретики, действующие на дистальный отдел почечных канальцев и собирательные трубочки, применяются вместе с активными диуретиками. Препараты этой группы незначительно повышают экскрецию натрия, обычно их назначают для того, чтобы уменьшить почечные потери K⁺, вызываемые другими диуретиками.

Их клиническая эффективность пропорциональна уровню альдостерона в организме: чем он выше, тем сильнее спиронолактон и эплеренон влияют на почечную экскрецию.

Спиринолактон в контексте мочегонной терапии используется в качестве калийсберегающего препарата в комбинации с активными диуретиками [127]. Критериями эффективности применения спиронолактона в комплексном лечении упорного отеочного синдрома являются: увеличение диуреза в пределах 20–25%; уменьшение жажды, сухости во рту и исчезновение специфического «печеночного» запаха изо рта; стабильная концентрация калия и магния в плазме. Концентрация спиронолактона достигает плато к 3-му дню лечения. После достижения состояния компенсации применение высоких доз спиронолактона прекращается.

Спиринолактон является неселективным АМКР и имеет высокую тропность к андрогенным и прогесте-

Рисунок 1. Алгоритм дегидратационного лечения больных хронической сердечной недостаточностью



роновым рецепторам, в связи с чем может вызывать гинекомастию и импотенцию у мужчин и нарушение менструального цикла у женщин.

Эплеренон, в отличие от спиронолактона, является селективным АМКР, благодаря чему имеет очень слабый антиандрогенный эффект, что значительно снижает риск развития побочных эффектов. В настоящее время результаты РКИ позволяют рекомендовать эплеренон в дозах 25–50 мг/сут. в качестве третьего нейrogормонального модулятора с целью улучшения прогноза больных СН с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) [1, 128], тогда как при декомпенсации ХСН по-прежнему препаратом выбора является спиронолактон в высоких дозах.

Другие калийсберегающие препараты (триамтерен) в настоящее время используются редко и лишь при непереносимости АМКР.

Ингибиторы карбоангидразы действуют в области проксимальных почечных канальцев. Обладают незначительным диуретическим эффектом и в лечении ХСН применяются для увеличения эффективности петлевых диуретиков. Назначается в дозе 250 мг 3 р./сут. в течение 3–4 дней с двухнедельным перерывом. Показано, что ацетазоламид способен уменьшать почечный кровоток, за-

щищая клубочки от повышенной нагрузки, особенно усиленной на фоне лечения петлевыми диуретиками [129].

Особенно важно сочетать активные диуретики и ацетазоламид у больных ХСН и сопутствующей легочной патологией, что способствует экскреции HCO_3^- с мочой (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [1, 129]. Кроме того, имеются сведения, что применение ацетазоламида в дозе 250 мг за 1 час до отхода ко сну позволяет уменьшить степень ночного апноэ, способного осложнять течение болезни у 40% больных ХСН (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C) [1, 130–132].

Показания и противопоказания к назначению диуретиков при сердечной недостаточности

Основным показанием к назначению диуретических препаратов при ХСН является наличие отечного синдрома (гипергидратации организма), диагностированного по наличию клинических и параклинических признаков застоя. Терапия диуретиками у больных ХСН преследует цель устранения отечного синдрома и уменьшения клинической симптоматики [1].

Дегидратационная терапия при ХСН имеет 2 фазы – активную (в период гипергидратации) и поддерживающую (для поддержания состояния эуволемии после его достижения). В активной фазе необходимо добиваться положительного диуреза с превышением объема выделенной мочи над принятой жидкостью на 1–2 литра в сутки при регистрации снижения веса, в среднем, на 1 кг в сутки. Более стремительные темпы дегидратации могут привести к серьезным нарушениям нейрорегуляторных систем и «рикошетной» задержке жидкости в организме с развитием резистентности к диуретическим препаратам.

В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным (объем выделенной мочи должен составлять не менее 75% от объема выпитой жидкости), а масса тела должна быть стабильной. Неприемлем «ударный» режим назначения диуретических препаратов – 1 раз в несколько дней, дегидратационная терапия должна назначаться ежедневно в минимально эффективных дозах на фоне комплексной патогенетической терапии СН.

Инициация ДТ осуществляется при диагностике II ФК ХСН по NYHA, тогда как при отсутствии симптомов застоя и удовлетворительной толерантности к физической нагрузке (ФК I) назначение мочегонных препаратов не требуется (табл. 4).

Противопоказания к диуретикам

Основными противопоказаниями к назначению всех групп мочегонных препаратов, помимо индивидуальной непереносимости действующего вещества и вспомогательных компонентов препарата, являются выраженные

электролитные нарушения (необходима их коррекция до начала терапии), терминальная почечная недостаточность с анурией, цирроз печени с энцефалопатией (риск увеличения концентрации эндогенных токсинов, усугубление тяжести состояния), гиповолемия и дегидратация, резко выраженные нарушения оттока мочи, противопоказания к назначению основных диуретических препаратов представлены в дополнительных материалах к статье и на сайте журнала.

Комбинированное применение диуретических препаратов

Комбинация диуретических препаратов основывается на особенностях механизма действия каждого из них для достижения синергического эффекта и определяется выраженностью симптомов застоя при ХСН. На рисунке 1 представлен алгоритм комбинации диуретических препаратов в зависимости от ФК и статуса гидратации больного СН.

Тактика лечения пациентов с застойной сердечной недостаточностью и устойчивостью к диуретикам

Определение устойчивости к действию диуретиков и современные подходы к ее оценке

Трудность выявления устойчивости к диуретикам (УД) в клинической практике затрудняется ограничениями применения стандартных подходов к количественной оценке диуреза. В последние годы отмечен рост интереса к использованию натрийуреза в качестве индикатора ответа на проводимую ДТ у больных ХСН [133–137]. Более того, при уровне экскреции натрия <35,4 ммоль в течение 1 ч после введения диуретика с чувствительностью,

равной 100%, пациента ожидает нарастание явлений СН [138]. При уровне рассчитанной 6-часовой экскреции натрия с мочой >100 ммоль в зависимости от величины суточного диуреза (~ 3–4–5 л мочи) потенциальный суточный натрийурез находится в пределах от 230 до 500 ммоль [139]. Однако важно учитывать тот факт, что при проведении ДТ больному с застоем концентрация натрия в моче значительно меняется, с каждым последующим днем при увеличении диуреза величина натрийуреза снижается, что обусловлено изменением нейрогормональной активности, почечной гемодинамики и структурной перестройкой почек [140].

Механизмы развития устойчивости к действию диуретиков

Прежде чем оценивать устойчивость к диуретикам, считается обоснованным проверить, может ли отсутствие ответной реакции на применение мочегонных препаратов быть признаком небезопасности использования диуретиков у данного пациента, так как действие механизмов, тормозящих диуретический эффект, предотвращает потенциально смертельные потери натрия и жидкости [141].

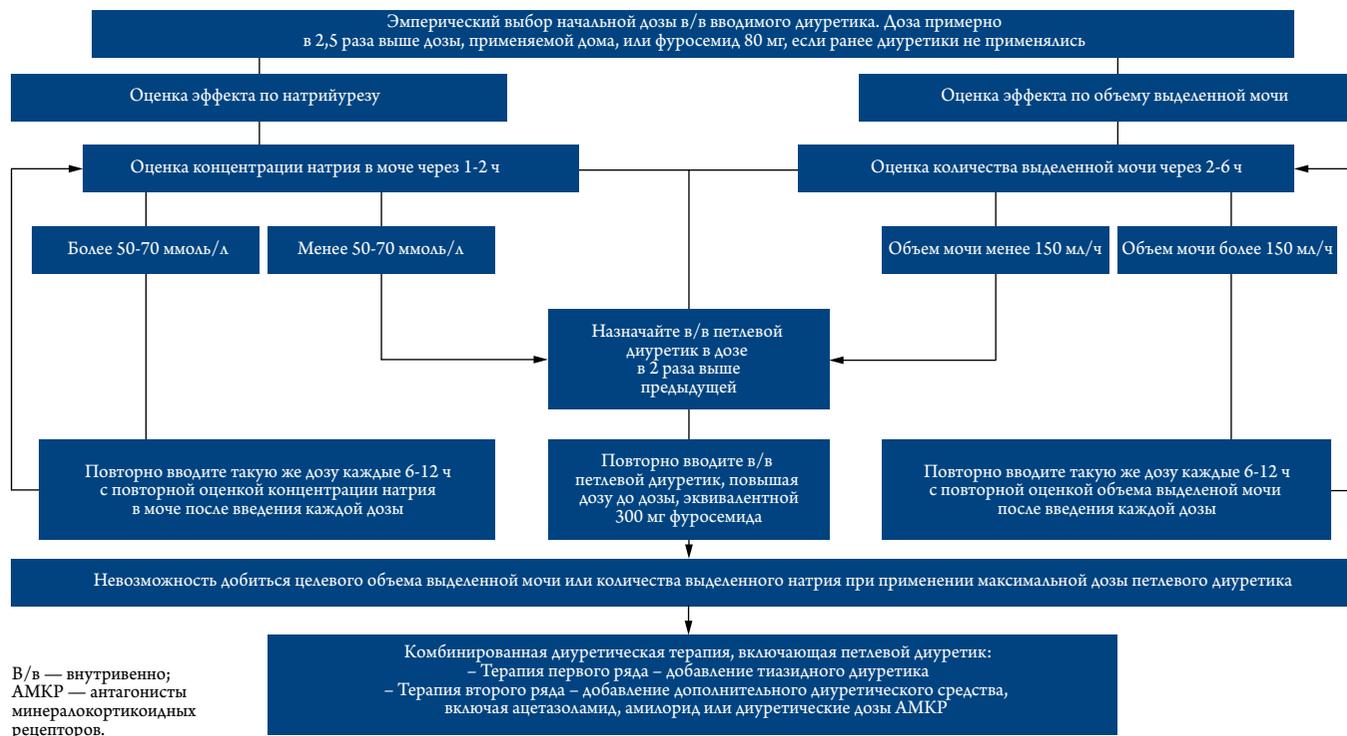
Уточнение анатомических структур, ответственных за развитие УД, может быть полезным для выбора оптимальной терапевтической тактики для преодоления устойчивости. В соответствии с таким подходом УД разделяют на две категории: преренальная и ренальная. Ренальную УД, в свою очередь, разделяют в зависимости от анатомических сегментов нефрона, в которых реализуется механизм развития УД (табл. 5).

Преренальные механизмы развития УД у пациентов с СН играют меньшую роль по сравнению с внутриво-

Таблица 5. Типы устойчивости к диуретикам и механизмы их развития (адаптировано из G. M. Felker с соавт.) [141]

Значимость специфических причин или механизмов устойчивости к диуретикам	Типы устойчивости к диуретикам			
	Преренальная	Внутрипочечная		
		До петли Генле	На уровне петли Генле	После петли Генле
Высокая значимость	–	–	Доза петлевого диуретика	Компенсаторная реабсорбция натрия в дистальных канальцах
Неизвестно, но предполагается, что может быть значимо	Венозный застой	–	Ответная реакция на уровне петли Генле	Протеолитическая активация эпителиальных натриевых каналов
	Повышение внутрибрюшного давления			
Несущественные и слабовыраженные или умеренные нарушения у большинства пациентов с сердечной недостаточностью	Снижение минутного объема сердца	Увеличение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах	Гипохлоремический алкалоз	Повышенная регуляция натрийхлоридного котранспортера, пендрина, зависящего от натрий-хлоридно-бикарбонатного обменника, эпителиально-натриевого канала
	Гипоальбуминемия	Снижение скорости клубочковой фильтрации		
	Высокое потребление натрия	Увеличение количества органических анионов		
		Альбуминурия		

Рисунок 2. Возможный алгоритм применения диуретиков у пациентов с сердечной недостаточностью и устойчивостью к диуретикам. Адаптировано из G.M. Felker с соавт. [141]



чечными механизмами [90, 142]. В отсутствие тяжелых нарушений гемодинамики применение вазодилататоров, допамина и милринона не приводит к увеличению диуреза, снижению массы тела и / или выделения натрия с мочой у пациентов с ОДСН [143–146]. Вместе с тем применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) в сочетании с внутривенным введением петлевых диуретиков сопровождается увеличением натрийуреза и повышением эффективности диуретиков при отсутствии ухудшения функции почек [147, 148].

У отдельных пациентов артериальная гипотония или СН с синдромом низкого выброса играют важную роль в развитии УД, а устранение этих нарушений позволяет улучшить ответную реакцию на применение диуретиков [141]. Вместе с тем в большинстве случаев развитие УД не обусловлено нарушениями гемодинамики, а добавление к терапии препаратов с положительным инотропным действием с единственной целью увеличения диуреза обычно неэффективно [141]. Сложилось мнение о том, что потребление большого количества натрия становится причиной развития преренальной псевдоустойчивости к диуретикам [149]. В ходе выполнения исследования по сравнительной оценке применения диуретиков с высоким и низким содержанием натрия у пациентов с ОДСН были получены данные об одинаковой ответной реакции на применение диуретиков при употреблении разного количества натрия [150]. Более того, сообщалось о том, что введение гипертонического раствора

в сочетании с высокой дозой петлевого диуретика приводит к более выраженному диурезу и к увеличению объема мочи по сравнению с изолированным введением высокой дозы петлевого диуретика у пациентов с ОДСН и УД [151–153].

Внутрипочечная УД. Нарушение функции почек считается основным фактором, определяющим резистентность к развитию УД у пациентов с СН, как это отмечается у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [154]. Следует, однако, отметить, что расчетная СКФ не столь сильно связана с суммарной ответной реакцией на диуретики у пациентов с СН [155, 156]. У больных с меньшей СКФ отмечается тенденция к менее выраженной канальцевой УД по сравнению с пациентами с большей СКФ, а выделение натрия в расчете на один нефрон у них почти в два раза выше [157]. Таким образом, у пациентов с СН и низкой СКФ сниженное число нефронов компенсируется тем, что каждый нефрон экскретирует большее количество натрия [141]. Давно было установлено, что развитие гипохлоремического метаболического алкалоза за счет введения бикарбоната натрия приводит к существенному снижению ответной реакции на диуретики, так что у госпитализированных с ОДСН пациентов гипохлоремический алкалоз может считаться важным фактором развития УД [158]. Механизмы такого эффекта могут включать снижение концентрации хлорида в просвете канальцев или прямое влияние сниженного содержания хлорида внутри клеток на факторы, регулирующие avidность натрия.

Таблица 6. Изменения электролитного обмена, ассоциирующиеся с применением диуретической терапии

Эффект /Группа препаратов	Динамика pH плазмы	Выведение электролитов				
		Ca ²⁺	HCO ³⁻	K ⁺	Mg ²⁺	Na ⁺
Тиазиды и индапамид	0 или ↑	–	0 или +	++	++	++
Петлевые диуретики	0 или ↑	++	0	++	++	+++
Калийсберегающие диуретики	0 или ↓	–	0	–	–	+
Ацетазоламид	↓	0 или +	+++	+	–	+

0 – нет изменений; ↑ – увеличение; ↓ – уменьшение; + – незначительно; ++ – умеренно; +++ – сильно.

Тактика, направленная на преодоление устойчивости к диуретикам

Несмотря на то, что тактика преодоления УД будет зависеть от преобладающих механизмов ее развития у конкретного пациента, общая цель лечения в таких случаях состоит в уменьшении объективных признаков и субъективных симптомов застоя, а также в достижении отрицательного баланса натрия [141].

Предлагают следующие подходы к преодолению УД у пациентов с СН, у которых имеется стабильная гемодинамика и признаки гиперволемии. В настоящее время неизвестно, имеет ли преимущества тактика увеличения доз петлевого диуретика до максимальных или тактика сочетанного применения диуретиков [141]. По мнению большинства экспертов, считается обоснованным откладывание сочетанного применения разных диуретиков до тех пор, пока не будет предпринята попытка назначения оптимальной дозы петлевого диуретика. В то же время отсутствует согласованное мнение по поводу того, до какой дозы следует увеличивать дозу петлевого диуретика до добавления тиазидного диуретика.

Несмотря на то, что с физиологической точки зрения использование комбинированной ДТ представляется обоснованным, имеется существенный риск развития электролитных нарушений, которые могут быть

достаточно тяжелыми [159]. В ходе выполнения РКИ CARRESS-HF были получены данные о том, что применение ступенчатого алгоритма подбора дозы, который включал сочетание постепенного увеличения дозы петлевого диуретика с добавлением при необходимости тиазидного диуретика (метолазона) [160], имело преимущество по сравнению с использованием ультрафильтрации по влиянию на функцию почек в течение 96 ч после начала вмешательства в отсутствие различий по степени снижения массы тела [161].

Эффективность эмпирически выбранной дозы петлевого диуретика можно оценить по количеству выделенной мочи, по возможности с помощью измерения количества выделенного натрия. На рисунке 2 представлен алгоритм, отражающий общие подходы к применению диуретиков у пациентов с устойчивостью к их действию [27]. Доза вводимого внутривенно петлевого диуретика считается недостаточной, если через 2 ч после введения концентрация натрия в порции мочи составляет менее 50–70 ммоль/л или скорость выделения мочи составляет менее 150 мл/час. В таких случаях обычно доза должна быть увеличена в два раза и в дальнейшем, в случае отсутствия эффекта, должна быть увеличена до максимальной (формально такая доза не установлена, но часто считают, что она составля-

Таблица 7. Виды гипонатриемии при сердечной недостаточности и терапевтическая тактика по ее коррекции

Вид/ период развития	Патогенез/ лабораторные данные	Терапия
Гипонатриемия разведения (гемодилюция). Обычно при ОДСН	Гиперволемия из-за сниженного выведения воды/ Высокая осмолярность мочи (U _{осм} >100 мосм/л)	Временно отменить диуретики, работающие на уровне дистальных канальцев, сократить потребление воды до 1 л/сут, улучшить поток в дистальных канальцах: назначить петлевой диуретик, гипертонический раствор натрия хлорида, ацетазоламид, ингибиторы SGLT2 (глифлозины), ваптаны, коррекция K ⁺ и Mg ²⁺
Абсолютный дефицит натрия в организме. Обычно при длительной массивной ДТ на фоне снижения употребления натрия	Гиповолемия. Низкая U _{осм} (<100 мосм/л). Низкая UNa (<50 экв/л)	Отменить ДТ дистального действия, восполнить дефицит натрия в/в, восполнить дефицит K ⁺ и Mg ²⁺

ОДСН – Острая декомпенсированная сердечная недостаточность; U_{осм} – осмолярность мочи;

UNa – концентрация натрия в моче, SGLT2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; ДТ – диуретическая терапия.

Таблица 8. Методы лечения гипокалиемии

Стадия	Умеренная гипокалиемия (К >2 ммоль/л)	Тяжелая гипокалиемия (К ≤2 ммоль/л)
Коррекция предрасполагающих факторов	Устранить: – Алкалоз – Гипомагниемия Отменить тиазидные диуретики	
Терапия	В/в инфузия КСl со скоростью ≤10 ммоль/час	В/в инфузия КСl со скоростью ≤40 ммоль/час. Мониторирование ЭКГ. При жизнеугрожающем состоянии (ЖТ, ФЖ): болюсное введение 5–6 ммоль.

В/в – внутривенная; ЭКГ – электрокардиограмма; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФЖ – фибрилляция желудочков.

ет дозу вводимого болюсом фуросемида 200–300 мг или эквивалентную дозу другого петлевого диуретика). В ходе подбора эффективной дозы повторно измеряют концентрацию натрия в моче и объем выделяемой мочи [27]. После достижения достаточной ответной реакции на введение диуретика (определенный диуретический и/или натрийуретический эффект) подобранная доза может вводиться повторно каждые 6–12 ч для достижения отрицательного баланса натрия или жидкости.

При сохранении застоя, несмотря на применение достаточно высоких доз петлевого диуретика, обычно следующим этапом должна быть последовательная блокада нефрона с помощью тиазидного (или тиазидоподобного) диуретика. В настоящее время отсутствуют доказательные данные, свидетельствующие о преимуществах какого-то одного средства по сравнению с другим, причем даже у пациентов с низкой СКФ [159]. Изучение эффективности применения ацетазоламида в сочетании с внутривенно вводимыми петлевыми диуретиками продолжается, в частности, в ходе выполнения РКИ ADVOR [162]. Считается, что диуретическая доза АМКР (более 50 мг/сут.) оказывает натрийуретическое действие, которое теоретически может дополнять эффект петлевых диуретиков. Нельзя не упомянуть и другие дополнительные средства, эффективность которых изучалась в ходе выполнения РКИ, включавших пациентов с СН и УД или с высоким риском развития такой устойчивости. Такие средства включали допамин [163], низкую дозу несиритида [163] и антагонист вазопрессина толваптан [164]. Несмотря на то, что введение низкой дозы допамина не приводило к клиническим преимуществам в ходе выполнения РКИ ROSE-AHF, результаты анализа в подгруппе пациентов с СНнФВ позволяют предположить возможную эффективность допамина в таких случаях [163]. Известно, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера оказывают диуретический эффект и улучшают прогноз пациентов с хронической СНнФВ [165], но их влияние на УД еще предстоит изучить.

Нежелательные явления и межлекарственные взаимодействия при приеме диуретических препаратов

Нежелательные явления при приеме диуретической терапии

Гиповолемия – избыточное снижение ОЦК, нередко может развиваться при сохраняющейся задержке жидкости в тканях. Может осложнить любой этап ДТ, но чаще бывает в начале терапии декомпенсации СН после избыточного диуреза. Гиповолемия закономерно приводит к падению ударного объема, гипоперфузии тканей и снижению почечного кровотока [166], что может способствовать развитию УД вследствие преренальной почечной недостаточности. Клинические проявления – гипотония, ортостатическая гипотония, нарастание азотемии, падение диуреза.

Острая задержка мочи может быть спровоцирована наличием препятствия к оттоку повышенного количества мочи, например, при аденоме предстательной железы. Развивается на фоне активной ДТ.

Дисэлектролитемия. Изменения электролитного обмена, ассоциирующиеся с применением современной ДТ, представлены в таблице 6.

Гипонатриемия (снижение натрия в плазме крови <135 ммоль/л) может развиваться как в ранние, так и в поздние сроки ДТ. Выявляется у 20% больных при госпитализации и развивается еще у 10–15% больных в ходе ДТ в стационаре [27].

Гипонатриемия чаще встречается у пожилых женщин с низкой массой тела, у больных тяжелой ХСН, высок риск тиазид-опосредованной гипонатриемии у носителей варианта гена SLC02A1, инактивирующего транспортер простагландинов [167]. Это нежелательное явление чаще развивается у пациентов, получающих терапию тиазидами и комбинацию петлевой диуретик+тиазидный диуретик+ацетазоламид, а также строго соблюдающих рекомендации по сокращению употребления натрия.

Тиазиды приводят к гипонатриемии чаще уже в течение первой недели, а петлевые диуретики – обычно в течение нескольких месяцев терапии, однако при форсирован-

ных диурезах такое осложнение может развиваться в течение 1–2 суток. Снижение ОЦК вследствие ДТ способствует выработке АДГ и задержке свободной воды, вследствие чего может развиваться гипонатремия разведения. Еще одна причина – снижение осмолярного градиента и концентрирующих возможностей в мозговом веществе почки. Причиной гипонатриемии может быть совместное применение калийсберегающих диуретиков и ингибиторов АПФ/БРА, и это осложнение бывает даже чаще, чем гиперкалиемия при таком сочетании препаратов.

Клинические проявления гипонатриемии включают анорексию, тошноту, сонливость, апатию, нередко – гиповолемию. В тяжелых случаях развиваются дезориентация, агитация, судороги, подавление рефлексов, очаговая неврологическая симптоматика и дыхание Чейн–Стокса. Это осложнение приводит к полидипсии, которая будет далее способствовать декомпенсации и развитию рефрактерных отеков. Следует различать гипонатриемию вследствие потери натрия и гипонатриемию разведения (табл. 7).

Отмена ДТ приводит к быстрому восстановлению уровня натрия, но при ХСН отказ от диуретиков мало перспективен, а повторное их назначение приведет к рецидиву такого осложнения. Поэтому лечение гипонатриемии при СН происходит без отмены ДТ и предполагает отказ от тиазидов, ограничение употребления жидкости до 1 л, восполнение дефицита K^+ , Mg^{2+} и парентеральное применение раствора натрия хлорида. Восполнение натрия должно проходить постепенно, скорость введения не должна превышать 8 ммоль/л за сутки [168, 169]. В первые 24–48 часов вводят обычно 1–2 ммоль/ч, до достижения уровня в крови 130 ммоль/л и исчезновения симптомов. Введение >20 ммоль/л в первые сутки или быстрое введение солевого раствора приводят к развитию понтийного миелоноза и повышению риска смерти.

В случаях гипонатриемии разведения показано строгое ограничение употребления жидкости (не более 1 л/сут.), соли и применение антагонистов V_2 рецепторов вазопрессина (в настоящее время в Российской Федерации эти препараты не зарегистрированы).

Профилактика гипонатриемии должна включать введение гипертонического раствора натрия хлорида одновременно с инициацией активной фазы ДТ и тщательный контроль содержания электролитов в крови.

Гипокалиемия. Гипокалиемия – снижение уровня калия в плазме крови менее 3 ммоль/л – развивается на фоне применения петлевых и тиазидных диуретиков, причем снижение калия на 0,5 ммоль/л отмечается часто (более чем в 50% случаев) [170] и является следствием неоправданно активной ДТ при лечении больного с декомпенсацией СН. Одной из важных причин является вторичный гиперальдостеронизм на фоне ДТ, метаболи-

ческий алкалоз, возросший канальцевый поток. Однако плановая ДТ при ХСН нечасто сопровождается ее развитием. На фоне оптимальной полнотозовой терапии ХСН, включающей блокаторы РААС и β -адреноблокаторы, гипокалиемия развивается довольно редко, так как препараты этих групп задерживают калий. Именно поэтому проявление гипокалиемии у пациента с ХСН, получающего плановую ДТ, должно насторожить в отношении иных причин ее развития – например, гиперальдостеронизма. Клинические проявления гипокалиемии включают мышечную слабость, судороги, нарушения ритма и проводимости сердца, слабость, усталость, депрессию, безразличие к окружающему, анорексию, запор, тошноту, рвоту, парестезии, судороги икроножных мышц, полиурию, рабдомиолиз, метаболический алкалоз, нарушение сердечной деятельности – предсердные и желудочковые экстрасистолы и повышение чувствительности к сердечным гликозидам. Острая гипокалиемия приводит к гиперполяризации кардиомиоцитов, повышению их эктопической активности, развитию феномена re-entry, пароксизмальных тахикардий и нарушения проведения [171]. Типичные изменения электрокардиограммы при гипокалиемии включают низкий вольтаж Т, появление волны U, депрессию сегмента ST [172]. Гипокалиемия повышает риски передозировки дигоксина. Риски развития клинически значимой гипокалиемии возрастают у больных тяжелой ХСН при развитии вторичного альдостеронизма и нарушения функции печени. Методы лечения представлены в таблице 8 [173]. При умеренно сниженном уровне калия в крови (3–3,5 ммоль/л) необходимости в парентеральном применении калия нет, предпочтительно назначение калийсодержащих препаратов внутрь, коррекция дозы АМКР, и в редких случаях – комбинация с калийсберегающими диуретиками.

Скорость внутривенного введения калия зависит от выраженности гипокалиемии и проводится под тщательным контролем электрокардиограммы и содержания K^+ в крови во избежание развития гиперкалиемии [174]. Допустимо струйное введение калия в случаях, связанных с жизнеугрожающими состояниями на фоне тяжелой гипокалиемии. Коррекция гипокалиемии без лечения гипокальциемии может привести к развитию судорожного синдрома.

Гипомагниемия может быть следствием применения петлевых и тиазидных диуретиков, калийсберегающие диуретики магний задерживают. В норме содержание магния в крови составляет 1,5–1,9 мэкв/л (0,75–0,95 ммоль/л или 1,7–2,2 мг/дл). Проявления гипомагниемии ($Mg^{2+} < 1,8$ мг/дл) аналогичны таковым при гипокальциемии (см. далее), но мышечные симптомы обычно не бывают так ярко выражены, как при дефиците кальция. Однако дефицит магния потенцирует желу-

дочковые нарушения ритма. Коррекцию проводят внутривенной инфузией сульфата магния.

Метаболический алкалоз. Развивается на фоне терапии тиазидными и петлевыми диуретиками, способствует УД [175] и дает типичную клинику (тошнота, рвота). Причиной его является избыточное выведение ионов водорода в канальцах. Коррекция проводится введением калия хлорида, калийсберегающими диуретиками и ацетазоламидом [176].

Нарастание креатинина (и некоторое снижение СКФ) нередко сопровождает начальные этапы активной и/или комбинированной ДТ и, наиболее вероятно, связано как с гиповолемией и развитием преренальной почечной недостаточности, так и с увеличением пассажа натрия через нефрон [177]. По мере разрешения отека синдрома, как правило, происходит снижение уровня азотемии и возрастание СКФ. Однако в любом случае при прогрессировании дисфункции почек у пациента с декомпенсацией ХСН следует исключить воздействие нефротоксичных препаратов (антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и пр.) и активно выявлять гиповолемию (например, измеряя артериальное давление при переходе в ортостаз). Большого клинического значения временное повышение креатинина не имеет [177].

Гипокальциемия (ионизированный $\text{Ca}^{2+} < 4,0$ мг/дл или $< 1,0$ ммоль/л) развивается на фоне применения петлевых диуретиков. Длительный дефицит кальция провоцирует выпадение волос, ломкость ногтей, множественный кариес, остеопороз. Клинические проявления развиваются при снижении ионизированного $\text{Ca}^{2+} < 0,7$ ммоль/л и включают судороги поперечнополосатой мускулатуры и симптоматику, связанную с гладкой мускулатурой (кишечные колики, учащенное мочеиспускание), нарушения ритма, снижение чувствительности к дигиталису, модифицируют суточный ритм паратгормона, что у пожилых пациентов может негативно сказываться на плотности костей.

Коррекция гипокальциемии проводится при снижении уровня ионизированного $\text{Ca}^{2+} < 0,7$ ммоль/л или наличии симптомов: сначала вводят внутривенно в течение 10 мин 10 мл 10% раствора глюконата кальция, далее каждые 6 ч – по 50–100 мг элементарного кальция внутрь в сочетании с препаратами витамина Д.

Применение препаратов кальция в комплексе с витамином Д может способствовать коррекции остеопении, ассоциированной с длительным приемом петлевых диуретиков [178].

Гиперкальциемия (ионизированный $\text{Ca}^{2+} > 1,5$ ммоль/л, общий $\text{Ca}^{2+} > 10,5$ мг/дл) может развиваться на фоне длительной монотерапии тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Это редкое осложнение, чаще встречается

у пожилых женщин (в возрасте 70–79 лет – с частотой 55/100000), развиваясь спустя годы (в среднем – 6 лет) после начала терапии. Средние величины ионизированного кальция достигают 2,7 (2,54–2,88) ммоль/л [179]. Клиника при содержании общего $\text{Ca}^{2+} > 11,5$ мг/дл включает мышечную слабость, депрессию, нарушения памяти, эмоциональную лабильность, аритмии, нарушения атрио-вентрикулярной проводимости и повышенную чувствительность к дигиталису. Значимая гиперкальциемия может развиваться при совместном применении тиазида и препаратов кальция [180] и всегда требует дообследования для исключения гиперпаратиреоза. В связи с последним обстоятельством при развитии гиперкальциемии рекомендуется отмена гидрохлоротиазида до исключения гиперфункции паращитовидных желез.

Гиперурикемия является следствием повышения реабсорбции уратов в проксимальных канальцах на фоне снижения СКФ, ассоциированного с ДТ, а также результатом снижения секреции мочевой кислоты в проксимальном канальце. Выраженность ее зависит от дозы диуретиков, но лишь у 3–5% пациентов гиперурикемия ассоциируется с развитием подагры [181]. Чаще подагра развивается на фоне приема петлевых диуретиков; у потребителей тиазидов она в основном развивается у больных с избыточным весом и при злоупотреблении алкоголем. Клиническое значение гиперурикемии, ассоциированной с ДТ, в настоящее время не определено. Согласно последним рекомендациям Европейского кардиологического общества (ESC), при ХСН коррекция гиперурикемии для поддержания уровня < 357 мкмоль/л (< 6 мг/дл) показана лишь пациентам, уже имеющим подагру [182]. Такая точка зрения основана на результатах РКИ EXACT-HF, в котором не было продемонстрировано преимуществ терапии аллопуринолом больных ХСН без подагры, имевших гиперурикемию [183], и подтверждается результатами более поздних исследований [184]. Появление гиперурикемии и даже подагры у больного СН, нуждающегося в ДТ, не является основанием для отмены или снижения дозового уровня ДТ. Вместе с тем появление подагры требует назначения терапии в соответствии с текущими рекомендациями. (См. раздел «Нарушения пуринового обмена»).

Дислиппротеидемия. Тиазиды и петлевые диуретики повышают уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, очень низкой плотности, общего холестерина и триглицеридов в 5–20% случаев [185], это дозозависимый эффект, развивается уже в начале применения ДТ. Влияние на уровень холестерина липопротеидов высокой плотности variabelно. Механизмы неясны, возможно, такой эффект связан с нарушением секреции инсулина или снижением объема циркулирующей крови (то есть как следствие гемоконцентрации). К 3–12-му месяцу терапии эти изменения липидного профиля обычно исче-

зают [185, 186]. Достоверных сведений о влиянии калийсберегающих диуретиков на липидный профиль нет.

Гипергликемия. Обычно фиксируется в первые 4–8 недель применения ДТ. Причинами являются возрастание инсулинорезистентности и снижение секреции инсулина на фоне гипокалиемии, при этом сахарный диабет (СД) развивается лишь у 1–3% больных, употребляющих ДТ; при наличии СД может развиваться некетоновая гипергликемия. Чаще вызывают гипергликемию диуретики, имеющие длительное действие; тиазиды вызывают дозозависимую гипергликемию, и их применение требует пристального внимания к оценке уровня гликемии в течение всего периода применения [187]. После отмены ДТ нарушение толерантности к глюкозе обычно проходит в течение нескольких месяцев. Гипергликемия и дислипидемия, развивающиеся на фоне применения современной ДТ, в настоящее время не относятся к значительным нежелательным явлениям и не оказывают существенного негативного влияния на течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Сексуальные расстройства на фоне терапии тиазидами и тиазидоподобными диуретиками у мужчин встречаются с широкой вариабельностью (3–32%) и включают снижение либидо, эректильную дисфункцию, нарушения эякуляции. Достоверность этих отклонений не очевидна [188]. У женщин сексуальные отклонения на фоне терапии диуретиками не описаны.

Специфические нежелательные явления, присущие отдельным видам диуретической терапии.

Тиазиды вызывают фотосенсибилизацию, задерживают кальций и способствуют развитию синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу; их длительное применение ассоциируется с повышением риска развития рака кожи и носит дозозависимый характер [189].

На фоне терапии петлевыми диуретиками может развиваться гипернатриемия в результате непропорционально большего выведения свободной воды [190, 191].

Фуросемид-зависимая почка [192] – это зависимость функционирования почки от применения фуросемида. При снижении дозировки или попытке его отмены у некоторых пациентов, длительно применявших препарат, диурез резко, вплоть до полного прекращения, уменьшается, появляются и нарастают отеки, возникает одышка, быстро увеличивается масса тела, может развиваться острая почечная недостаточность и потребность в заместительной почечной терапии. При длительном употреблении этого препарата может сформироваться псевдо-Барттеровский синдром (гипокалиемия, алкалоз, активация РААС при нормальном или пониженном уровне артериального давления). Проявлением фуросемид-зависимой нефропатии мо-

гут быть гломерулонефрит и гиперплазия почечного интерстиция.

Терапия в таких случаях сводится к постепенному снижению дозы фуросемида на фоне коррекции кислотно-основного состояния и введения гипертонического раствора хлорида натрия, либо к замене фуросемида на тиазиды, что позволяет провести постепенно отмену ДТ [193]. Для полного восстановления физиологического диуреза требуется 1,5–4 недели.

Симптомный метаболический ацидоз – специфический побочный эффект ацетазоламида, он описан у 50% пациентов с глаукомой. Риск развития ацидоза выше у пожилых, при СД или ХБП. Увеличение содержания аммиака в крови может усиливать энцефалопатию у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью. Лучшей профилактикой развития метаболического ацидоза является интермиттирующий режим приема этого препарата у больных СН.

Слабость, вялость, недомогание, нарушения вкуса, парестезии, желудочно-кишечные расстройства и снижение либидо, развивающиеся при терапии ацетазоламидом, могут быть уменьшены приемом гидрокарбоната натрия, однако это увеличивает риск нефрокальциноза и нефролитиаза [194].

Ацетазоламид увеличивает риск нефролитиаза более чем в 10 раз, иногда вызывает аллергические реакции, гепатит, нарушения со стороны гемопоэза, а при одновременном использовании с фенитоином или фенобарбиталом – остеопороз [195]. Нежелательные явления, встречающиеся на фоне применения диуретиков, представлены в дополнительных материалах к статье и на сайте журнала.

Взаимодействие диуретиков с другими лекарственными препаратами

Межлекарственное взаимодействие подразумевает изменение эффекта одного лекарственного средства в ответ на совместный прием с другим лекарственным средством. Неблагоприятные межлекарственные взаимодействия для диуретиков связаны с развитием на фоне их приема электролитного дисбаланса, что повышает риск развития нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти в случае одновременного приема с препаратами, удлиняющими интервал QT (макролидные антибиотики, антиаритмические препараты, антидепрессанты и другие), токсических эффектов сердечных гликозидов, токсических эффектов препаратов лития.

Следует учитывать, что риск гипокалиемии повышается при сочетании диуретиков с кортикостероидами, β_2 -агонистами и теофиллином, а гипонатриемии – с карбамазепином. Одновременное назначение фуросемида с ризперидоном повышает риск смерти пожилых

Таблица 9. Дозирование диуретиков при острой и хронической сердечной недостаточности

Препарат	Начальная доза (мг/сут.)	Обычная доза (мг/сут.)
Фуросемид	20–40	40–240
Буметанид	0,5–1,0	1–5
Торасемид	5–10	10–20
Гидрохлоротиазид	25	12,5–100
Индапамид	2,5	2,5–5
Спиронолактон/ эплеренон	12,5–25/50	50/100–200
Триамтерен	25/50	100/200

пациентов с деменцией [196]. Кроме этого, фуросемид может снижать уровень ванкомицина в плазме на 50% [196]. Алискирен, фенитоин, индометацин (возможно, и другие НПВС) могут снижать эффективность диуретических препаратов, что может потребовать увеличения их дозировки. Нефротоксический эффект возникает при совместном приеме с другими потенциально нефротоксическими препаратами, например, НПВС, а ототоксический – с аминогликозидами и ванкомицином. Вместе с тем у пациентов с ХСН не отмечено неблагоприятного влияния на фармакодинамику и фармакокинетику одновременного приема мелоксикама (группа НПВС) и фуросемида [197], а большинство пациентов, принимающих торасемид, не требуют коррекции дозировки варфарина [198]. Основные неблагоприятные межлекарственные взаимодействия диуретиков представлены в дополнительных материалах к статье и на сайте журнала.

Применение диуретиков в отдельных клинических ситуациях

Гендерно-возрастные особенности применения диуретиков

Связанных с полом специфических особенностей применения диуретиков у пациентов с ХСН не существует. Вместе с тем известно, что у женщин при приеме диуретиков быстрее развивается гипонатриемия, что объясняется более высокой по сравнению с мужчинами активностью натрий-глюкозного котранспортера [199], и чаще возникает острое почечное повреждение (ОПП) [200]. В целом частота побочных эффектов диуретиков у женщин больше, чем у мужчин [201].

С возрастом надежность механизмов регуляции гомеостаза снижается, поэтому вероятность неблагоприятных сдвигов водно-солевого обмена и кислотно-основного баланса на фоне применения диуретиков у больных пожилого и старческого возраста увеличивается.

При развитии УД у пациентов пожилого и старческого возраста увеличение его дозы, как правило, приводит не к усилению мочегонного эффекта, а к усугублению электролитных расстройств и нарастанию сдвигов кислотно-основного баланса. При лечении пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста рекомендуется назначение диуретиков с замедленным развитием мочегонного действия в минимально эффективных дозах, постоянная оценка клинического эффекта и тщательный контроль за содержанием электролитов в крови [202].

Сахарный диабет

Сахарный диабет рассматривается, как фактор устойчивости к диуретической терапии. Пациенты с ХСН и ОДСН, страдающие СД, нуждаются в более высоких дозах фуросемида, чем пациенты без СД [203]. Основной причиной вынужденного снижения дозы диуретиков у пациентов с сочетанием ХСН и СД является нарушение функции почек, обусловленное диабетической нефропатией.

Нарушение пуринового обмена

Учитывая неблагоприятное влияние диуретиков на пуриновый обмен, при лечении пациентов с ХСН в сочетании с гиперурикемией и подагрой для уменьшения выраженности застоя следует, по возможности, применять АМКР, а не тиазидные и петлевые диуретики. В случаях, когда ДТ тиазидными/петлевыми диуретиками не обходима, следует рассмотреть назначение ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола, препятствующего образованию мочевой кислоты, и обеспечить контроль ее содержания в крови. Важным фактором, влияющим на выбор и дозирование диуретиков у больных с сочетанием ХСН и подагры, является нарушение функции почек вследствие хронического интерстициального нефрита.

Важно отметить, что отмена ДТ у пациента с ХСН с признаками застоя недопустима даже при наличии гиперурикемии и острого подагрического артрита.

У больного ХСН коррекция гиперурикемии показана для поддержания уровня мочевой кислоты в крови менее 357 мкмоль/л (менее 6 мг/дл) только при наличии подагры [53]. В остальном терапия подагры должна проводиться согласно текущим рекомендациям относительно этого заболевания. Гиперурикемия у пациента с ХСН без подагры не требует медикаментозной коррекции аллопуринолом вне зависимости от наличия ДТ [53].

Беременность и лактация

Лечение ХСН при беременности и лактации проводят по общим принципам с исключением блокаторов РААС, противопоказанных для данной категории больных [204]. Диуретики назначают при наличии признаков застоя в малом круге кровообращения, которые сохраняются,

несмотря на применение β -адреноблокаторов. Использовать диуретики следует с осторожностью, учитывая возможное уменьшение плацентарного кровотока. Согласно классификации Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) установлены следующие категории риска применения диуретиков у беременных: амилорид, торасемид, индапамид – В (исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было), буметанид, фуросемид, тиамтерен – С (исследования на животных выявили отрицательное воздействие лекарства на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск), спиронолактон – D (получены доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на риск). Наиболее опасным периодом применения диуретиков является I триместр беременности.

Степень проникновения в молоко и безопасность для ребенка при кормлении грудью определены не для всех диуретиков. Но известно, что все диуретики снижают лактацию. Если существует необходимость назначения диуретиков кормящей матери, особенно в высоких дозах, целесообразно до начала их применения прекратить грудное вскармливание.

Нарушения функции щитовидной железы

Как гиперфункция, так и гипофункция щитовидной железы могут приводить к нарушению сократимости сердечной мышцы, тахи- или брадикардии, возникновению нарушений ритма сердца, которые становятся причиной развития ХСН с формированием отечного синдрома. Основным направлением лечения этой категории пациентов является коррекция функции щитовидной железы, что может привести к исчезновению явлений застоя без применения мочегонных средств. При гипотиреозе основным механизмом образования периферических отеков является повышение онкотического давления в тканях за счет накопления альбуминов и муцина, поэтому применение диуретиков для лечения микседемы малоэффективно.

Печеночная недостаточность и цирроз печени

При лечении отечного синдрома у пациентов с циррозом печени в качестве мочегонного препарата первой линии рассматривают спиронолактон. Лечение спиронолактоном может сочетаться с применением как тиазидных, так и петлевых диуретиков. Предпочтительным пет-

левым диуретиком у пациентов с циррозом печени считается торасемид [205, 206]. ДТ у пациентов с циррозом печени начинается с минимальных доз препаратов. Повышающее титрование доз проводится медленно – увеличение дозы рекомендуется не чаще, чем один раз в 3–4 дня под контролем показателей функции печени. Тяжелая печеночная недостаточность рассматривается как противопоказание к применению диуретиков.

Гипоальбуминемия

Снижение уровня белка в крови у пациентов с ХСН является самостоятельной причиной отечного синдрома и предиктором неблагоприятного исхода [207]. Механизмами развития гипоальбуминемии являются нарушение всасывания, недостаточное поступление с пищей, повышенное выведение, нарушение синтеза белка. Дополнительными (а нередко и основными) факторами, способствующими развитию гипоальбуминемии у пациентов с ХСН, являются почечная недостаточность и цирроз печени. Основной причиной отечного синдрома у пациентов с гипоальбуминемией является снижение онкотического давления плазмы крови. Отеки образуются, как правило, при снижении содержания альбумина в крови до значений <35 г/л. При наличии гипоальбуминемии у пациента с ХСН противоотечное действие диуретиков значительно ослабевает. Для восстановления эффекта диуретиков требуется коррекция уровня альбуминов в плазме крови.

Артериальная гипотензия

Снижение систолического артериального давления до значений <90 мм рт. ст. сопровождается ухудшением кровоснабжения почек, вследствие чего эффект диуретиков значительно ослабевает. При развитии артериальной гипотензии у пациентов с ХСН, нуждающихся в ДТ, следует выявить и, по возможности, устранить причину снижения артериального давления. Допускается уменьшение доз и даже временная отмена препаратов, обладающих гипотензивным эффектом (ингибиторы АПФ, БРА, АМКР, β -адреноблокаторы, антагонист рецепторов ангиотензина и неприлизина ингибитор). Если этого недостаточно, назначаются средства с положительным инотропным действием (добутамин, допамин). У пациентов с артериальной гипотензией и отечным синдромом необходимо оценить содержание альбуминов в плазме крови и при необходимости обеспечить его нормализацию.

Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек не только ухудшает прогноз, но и затрудняет проведение фармакотерапии ХСН. Нарушение функции почек ограничивает применение

ингибиторов АПФ, АМКР и препаратов других классов, в том числе диуретиков. Правила применения диуретиков у больных с сочетанием ХСН и ХБП сформулированы в национальных рекомендациях по кардио-нефропротекции [208]. Для выбора безопасной дозы диуретика необходимо оценить исходное функциональное состояние почек по величине СКФ и уровню калия в сыворотке крови. Начинать лечение следует с минимальных доз диуретиков (табл. 9). Контроль сывороточных уровней мочевины, креатинина, мочевой кислоты, калия следует проводить через 1–2 недели после начала терапии и после повышения дозы диуретика.

Коррекции дозы петлевых диуретиков при снижении СКФ не требуется. Тиазидные диуретики утрачивают эффективность при снижении СКФ до значений <30 мл/мин/1,73 м², а индапамид – при СКФ <10 мл/мин/1,73 м². Сочетание петлевых и тиазидных диуретиков у пациента с ХБП существенно повышает риск гиповолемии, гипотонии, гипокалиемии и усиления функциональной неполноценности почек. В случае ухудшения функции почек на фоне комбинированной ДТ следует отменить тиазидный диуретик. АМКР рекомендуется назначать с особой осторожностью в исключительных случаях при уровне калия сыворотки >5 ммоль/л, уровне креатинина сыворотки крови >221 мкмоль/л ($>2,5$ мг/дл) и СКФ <30 мл/мин/1,73 м². Повышающее титрование дозы, если необходимо, следует начинать через 4–8 недель от начала терапии. У пациентов с ХБП, принимающих АМКР, контроль сывороточных уровней креатинина и калия следует проводить через 1 и 4 недели после начала терапии или повышения дозы, затем – через 8 и 12 недель, 6, 9 и 12 месяцев, после чего – 1 раз в 4 месяца. Если уровень калия составляет $>5,5$ ммоль/л, уровень креатинина >221 мкмоль/л ($>2,5$ мг/дл) или СКФ <30 мл/мин/1,73 м², следует уменьшить дозу препарата в 2 раза и контролировать уровни калия и креатинина. При повышении уровня калия до 6,0 ммоль/л, креатинина до 310 мкмоль/л (3,5 мг/дл), снижении СКФ до значений <20 мл/мин/1,73 м² препарат следует отменить и направить пациента на консультацию к нефрологу. Рекомендуется избегать комбинации АМКР с калийсберегающими диуретиками (амилорид, триамтерен) и нефротоксичными препаратами (НПВС), а также некоторыми заменителями соли, так как они содержат значительное количество калия.

Варианты нарушения функции почек и стратегия диуретической терапии при декомпенсации сердечной недостаточности

Динамические колебания креатинина при проведении активной ДТ наблюдаются у 30–65% у пациентов с декомпенсацией СН [209–211].

При лечении пациентов с декомпенсацией СН с учетом разных патофизиологических механизмов и влияния на исходы выделяют истинное ОПП и функциональное повреждение почек (функциональное снижение клубочковой фильтрации или псевдоухудшение функции почек) [212–214]. Последнее может быть связано как с влиянием известных гемодинамических факторов, так и непосредственно с лечением, в том числе с агрессивной терапией, направленной на разрешение застоя. Функциональное снижение СКФ чаще развивается спустя некоторое время с момента госпитализации (обычно более 3 дней) и, в отличие от истинного ОПП, сопровождается улучшением клинического состояния пациента, не сопровождается значительным повышением биомаркеров почечного повреждения, характеризуется достаточно быстрым обратным развитием и не ассоциировано с неблагоприятными исходами в том случае, когда сопровождается достижением эволемии. Напротив, значительное повышение креатинина и маркеров повреждения почек, особенно в сочетании с гиперкалиемией и метаболическим ацидозом, должны наводить на мысль об истинном ОПП [27, 209]. Таким образом, интерпретация изменений креатинина и/или СКФ должна проводиться в контексте клинического статуса конкретного пациента [213].

При назначении ДТ пациентам с декомпенсацией СН следует соблюдать определенный алгоритм действий [27, 209]:

- Тщательно мониторировать функцию почек (креатинин, электролиты). Появление ухудшения функции почек должно быть интерпретировано в контексте клинического статуса и общего ответа ДТ.
- Необходимо рано и ежедневно оценивать диуретический ответ и выраженность застоя. При хорошем ответе на диуретики приложить все усилия для достижения эволемии.
- Одновременно у всех пациентов с низкой фракцией выброса рассмотреть назначение и титрацию доз блокаторов РААС.
- Снижение дозы диуретиков следует рассматривать только при достижении эволемии.

Таким образом, при ухудшении функции почек у пациента, получающего лечение по поводу декомпенсации СН, необходимо оценить сроки его возникновения, клинический статус пациента, выраженность повышения креатинина и снижения СКФ, наличие нарушений кислотно-основного и электролитного баланса и выраженность ответа на терапию диуретиками. Только совокупная оценка позволит избежать преждевременной отмены необходимой терапии в случае развития функционального поражения почек.

Применение диуретиков у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

У больных СНсФВ, как и у больных с СНнФВ, применение петлевых диуретиков (фуросемида, торасемида) направлено на устранение симптомов и признаков задержки жидкости по малому и/или большому кругам кровообращения и улучшение качества жизни – уменьшение одышки и отеков, повышения переносимости нагрузки. У больных с СНсФВ диуретики следует использовать с большей осторожностью, чем при СНнФВ в связи с бóльшим риском развития синдрома фиксации сердечного выброса¹. Основной причиной этого синдрома при СНсФВ является чрезмерное снижение давления наполнения малоподатливого левого желудочка на фоне повышенного диуреза, из-за чего желудочек не в состоянии в должной мере увеличить свой ударный объем при нагрузке. При СНсФВ податливость левого желудочка снижается вследствие фиброза (разрастания соединительной ткани) и повышения диастолического напряжения кардиомицитов.

У больных с СНсФВ петлевые диуретики в ряде случаев могут быть использованы при отсутствии клинических признаков задержки жидкости. В этом случае показанием для их применения является повышенное давление наполнения левого желудочка в покое, которое диагностируется по факту обнаружения у больного диастолической дисфункции II–III степени и/или высокого доплеровского соотношения E/e' (>14), легочной гипертензии (скорости трикуспидальной недостаточности $>2,8$ м/с), расширения левого предсердия (индекса его максимального объема >34 мл/м²) [215]. У таких зуволемических больных терапию диуретиками следует начинать с минимальных доз (2,5–5 мг в случае торасемида и 10 мг в случае фуросемида) с последующим ее медленным (не быстрее, чем 1 раз в 2 недели) увеличением под контролем клинического состояния, артериального давления, частоты сердечных сокращений и электролитов крови. Критериями прекращения титрования дозы диуретика являются уменьшение степени диастолической дисфункции/переход к I степени (что свидетельствует о снижении/нормализации давления наполнения); снижение ФК СН (на две единицы или до I ФК); появление начальных признаков фиксации сердечного выброса (слабости, быстрой утомляемости, тахикардии) [216].

Положительный эффект диуретиков обычно становится заметен уже в начале лечения и проявляется в виде улучшения переносимости нагрузки, что связано с нормализацией притока крови к сердцу и снижением давле-

ния наполнения левого желудочка. Однако спустя 1–2 месяца от начала терапии мочегонный эффект препаратов может ослабевать, и в случае фуросемида достигнутое улучшение состояния больного может нивелироваться в результате частичного возврата давления наполнения к прежнему уровню. В отличие от этого положительное клиническое и гемодинамическое влияние торасемида со временем, как правило, не ослабевает [216], что объясняется наличием у препарата антифибротического эффекта [217]. Этот эффект торасемида наступает позже мочегонного эффекта и заключается в повышении податливости левого желудочка, в результате чего поддерживается адекватное наполнение левого желудочка без сопутствующего повышения его давления наполнения.

Таким образом, петлевые диуретики у больных с СНсФВ показаны при наличии симптомов и признаков задержки жидкости в организме; также их можно использовать у больных без застойных явлений, но при наличии повышенного давления наполнения в покое [1]. В любом случае необходимо тщательно контролировать клиническое состояние, частоту сердечных сокращений, артериальное давление и электролиты крови; мочегонную терапию следует осуществлять посредством медленного повышения дозы, что позволяет избежать появления синдрома фиксации сердечного выброса. При СНсФВ диуретиком выбора (особенно при отсутствии клинических признаков задержки жидкости) является торасемид, который характеризуется высокой безопасностью, большой продолжительностью действия, минимальным влиянием на уровень электролитов крови, а также наличием антифибротического эффекта. Последнее обстоятельство имеет принципиальное значение именно для больных с СНсФВ, где фиброз миокарда является основной причиной прогрессии диастолической дисфункции левого желудочка и повышения его давления наполнения [218].

**Некардиальный отечный синдром
Диуретическая терапия при асцитах**

Причиной развития асцита в 81,5% случаев являются заболевания печени (цирроз печени, острый алкогольный гепатит, цирроз-рак), в 10% – злокачественные опухоли, в 3% – ХСН, в 1,7% – туберкулезный перитонит, в 1% – панкреатит и другие заболевания [219].

Принципы терапии асцита заключаются в лечении основного заболевания и его осложнений, которые привели к развитию асцита [220]. Подходы к ДТ при асцитах не зависят от основного заболевания, но связаны со степенью асцита. Так, больным с асцитом первой степени назначение диуретиков и/или диеты с ограничением на-

¹ Клинически синдром фиксации сердечного выброса проявляется утомляемостью, апатией, гипотонией и тахикардией. Кроме того, при чрезмерном снижении давления наполнения левого желудочка может возникнуть гипоперфузия почек с преренальной азотемией, активацией РААС и задержкой воды и натрия в организме.

трия не рекомендуется. Для пациентов со второй степенью асцита рекомендуется умеренное ограничение потребления натрия (4,6–6,9 г NaCl в сутки), назначение АМКР в начальной дозе 100 мг/сут. с постепенным увеличением ее на 100 мг/сут. каждые 72 ч до максимум 400 мг/сут., если нет эффекта, соответствующего снижению массы тела 2 кг в неделю. Если на максимальной дозе АМКР не удается снизить массу тела на 2 кг в неделю или если на фоне приема АМКР развивается гиперкалиемия, рекомендуется добавить фуросемид в минимальной дозе 40 мг/сут с постепенным увеличением ее на 40 мг каждые 7 дней до максимума 160 мг/сут. Снижение концентрации сывороточного натрия менее 120 ммоль/л, прогрессирование ХБП до терминальной служат показанием для срочной отмены диуретиков. При снижении уровня сывороточного калия менее 3 ммоль/л пациенту следует отменить фуросемид; при повышении уровня калия выше 6 ммоль/л – отменить спиронолактон. ДТ не рекомендуется пациентам со стойкой явной печеночной энцефалопатией. Парацентез с удалением большого объема жидкости в качестве терапии первой линии рекомендуется для пациентов с асцитом тяжелой степени.

Хронические заболевания вен с отечным синдромом

Хронические заболевания вен (ХЗВ) широко известны и имеют высокую распространенность в мире [221]. Так, среди взрослого населения разных стран частота ХЗВ варьирует в широких пределах от 2 до 60%.

К типичным симптомам ХЗВ, наряду с тяжестью и болью в голенях (в икрах), утомляемостью ног, относится и чувство распирания в икрах, отек стоп и голеней [222].

При проведении дифференциально-диагностического поиска причин отеков нижних конечностей следует выполнить ультразвуковое ангиосканирование нижних конечностей с целью выявления или исключения ХЗВ, как этиологического фактора отечного синдрома [223].

Клиницисты отмечают, что при ХЗВ нередко применяется ДТ при наличии отечного синдрома, но ее использование не показано и может даже увеличивать риск тромботических осложнений [224, 225].

Основным методом лечения ХЗВ является компрессионная терапия, которая может быть использована самостоятельно или в дополнение к инвазивным вмешательствам [226].

Средствами базисной фармакотерапии ХЗВ служат флеботропные лекарственные препараты [227].

Хронический лимфатический отек нижних конечностей (периферическая лимфедема)

По данным эпидемиологических исследований, лимфедемой страдают от 90 до 250 млн. человек в мире, причем до 90% из них – люди трудоспособного возраста [228].

В зависимости от причин развития выделяют первичную и вторичную лимфедему. Первичная лимфедема обусловлена наличием генетических дефектов лимфатической системы, вторичная – связана с травмами, воспалительными заболеваниями (лимфадениты, лимфангиты), оперативными вмешательствами по поводу злокачественных новообразований, ятрогенными повреждениями лимфатических сосудов.

При наличии периферической лимфедемы для диагностики аномалий лимфатической системы рекомендуется выполнение лимфангиосцинтиграфии [229].

Диуретическая терапия для лечения периферической лимфедемы не рекомендуется из-за отсутствия эффекта и возможности осложнений, связанных с дисбалансом жидкости и электролитов [230].

В основе терапии периферической лимфедемы лежат консервативные немедикаментозные методы, такие как комплексный физический или физиотерапевтический подход, прерывистая аппаратная пневматическая компрессия, кинезиотейпирование и другие, а также микрохирургические процедуры, направленные на увеличение возврата лимфы в лимфатическую систему [230].

Оптимизация образа жизни и возможности самоконтроля на фоне диуретической терапии

Регулярное обучение пациентов с СН имеет фундаментальное значение для поддержания приверженности к ДТ и эффективного контроля признаков нарастания застоя или избыточного диуреза.

Для снижения риска побочных явлений и предотвращения отказа пациентов от ДТ вследствие ухудшения качества жизни с пациентом следует обсудить следующие вопросы, а затем возвращаться к ним, по мере необходимости, на каждом визите:

- Правила приема диуретиков
- Изменения в режиме дня, которые могут потребоваться
- Уровень потребления поваренной соли
- Режим приема жидкости
- Возможные побочные эффекты от приема диуретиков
- Важность взвешивания и ведения дневника веса
- Рекомендации для периода усиления застоя
- Двигательный и питьевой режим при усилении застойных явлений

Режим дня должен быть спланирован с учетом того, что в первую половину дня после приема диуретиков пациенту может быть необходимо оставаться дома. Физические тренировки также планируются с учетом приема диуретиков. Если тренировки проходят утром,

возможен прием диуретика в полдень. Однако недопустимо пропускать прием препарата.

В силу особенностей национальной кухни потребление соли в Российской Федерации очень велико и превышает рекомендуемые Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) уровни в 2,3–4,2 раза. Пациентам следует предоставлять информацию о разумных уровнях потребления соли, не превышающих рекомендованную ВОЗ норму 2,5–3 г натрия или 5–6 г поваренной соли.

При этом пациенту должно быть разъяснено, что имеется в виду общее поступление соли из всех продуктов питания, и дан примерный перечень продуктов, содержащих наибольшее количество соли, таких как колбасные изделия, соленья, консервы. Ограничение потребления хлорида натрия менее 3 мг/сут, по некоторым данным, может быть полезно пациентам с СН III–IV ФК [231].

Ограничение потребления жидкости актуально только в крайних ситуациях: при декомпенсированном тяжелом течении ХСН, требующем внутривенного введения диуретиков. В обычных ситуациях объем жидкости не рекомендуется увеличивать более 2 л/сут (минимум приема жидкости в активной фазе диуретической терапии – 1,5 л/сут) [232, 233].

Побочные эффекты диуретиков в большинстве случаев обусловлены нарушением водно-электролитного равновесия, вызываемого этими препаратами.

Симптомы водно-электролитных нарушений, требующие внимания медицинского персонала

Сухость во рту, жажда, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (включая тошноту, рвоту), слабость, сонливость, спутанность сознания, мышечные боли или судороги, гипотензия (включая постуральную гипотензию), олигурия, аритмия.

Мониторинг веса

Мониторинг веса является одним из основных методов самоконтроля у пациентов с СН, и коррекция дозы диуретика на основании динамики веса часто рекомендуется, как часть самоконтроля при СН для снижения вероятности застоя и предотвращения обострения СН. Показано, что клинически значимое увеличение массы тела может начинаться, по крайней мере, за 1 неделю до госпитализации по поводу СН. Более того, в течение этого периода риск госпитализации по поводу СН постоянно пропорционально увеличивался с нарастанием веса [50]. Также существуют данные о том, что наличие отеков стоп в течение первой недели после выписки из стационара повышает риск повторной госпитализации в течение года почти в 3 раза [234]. Показано, что эффективность вмешательств по контролю веса оказалась достоверно выше, когда пациенты вели дневник взвешиваний, а не просто сообщали об этом [235].

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 26.10.2020

ПРИЛОЖЕНИЯ К ЭКСПЕРТНОМУ МНЕНИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ДИУРЕТИКОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Приложение I. Нормальные значения показателей давления в камерах сердца

Показатель	Норма
Давление в правом предсердии	1–6 мм рт. ст. (среднее – 3 мм рт. ст.)
Систолическое давление в правом желудочке	20–30 мм рт. ст. (среднее – 25 мм рт. ст.)
Среднее диастолическое давление в правом желудочке	2 мм рт. ст.
Систолическое давление в легочной артерии	20–30 мм рт. ст.
Диастолическое давление в легочной артерии	10–15 мм рт. ст.
Среднее давление в легочной артерии менее	менее 20 мм рт. ст.
Давление заклинивания легочной артерии	6–12 мм рт. ст.
Среднее давление в левом предсердии	8–9 мм рт. ст.
Среднее систолическое давление в левом желудочке	120 мм рт. ст.
Среднее диастолическое давление в левом желудочке	4 мм рт. ст.

Приложение II. Нежелательные явления (НЯ), встречающиеся на фоне применения диуретиков

Воздействия на гемодинамику	Нарушения обмена	Гематологические и аллергические НЯ
-----------------------------	------------------	-------------------------------------

НЯ общие для ПД и ТД

<p>Гемоконцентрация, гиповолемия, гипотония, дегидратация, дисфункция почек (нарастание креатинина), остуральная гипотензия, ренальная азотемия, головокружение и обмороки</p>	<p>Гипонатриемия, гипокалемия, гипохлоремический алкалоз, гипомagneзиемия, гипергликемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, дебют и обострение подагрического артрита, нарушение белкового обмена. <i>Редкие симптомы:</i> головная боль, фотосенсибилизация кожных покровов, интерстициальный фиброз в почках, миалгия, спазмы в животе анорексия, диарея, запоры, желтуха, панкреатит, печеночная энцефалопатия, лихорадка, некротизирующий ангиит, затуманивание зрения, снижение потенции, повышение печеночных ферментов, ксантопсия (для фуросемида)</p>	<p>Тромбоцитопения, лейкопения, анемия, агранулоцитоз, апластическая и гемолитическая анемия, аллергические проявления (при непереносимости сульфаниламидов), крапивница, анафилактический шок, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивена–Джонсона, токсический эпидермальный некроз, синдром DRESS – реакция на лекарство с эозинофилией и системными симптомами</p>
--	--	---

НЯ специфичные для отдельных видов ДТ

НЯ, специфичные для ПД	НЯ, специфичные для ТД
<p>Гипокальциемия; глухота (этакриновая кислота обладает наибольшей ототоксичностью, на фоне торасемида риск ниже, чем на фоне приема фуросемида*); звон в ушах; запоры или поносы; фуросемид-зависимая почка; остеопороз, переломы плоских костей</p>	<p>Гиперкальциемия, гидрохлоротиазид повышает риск перелома позвонков у женщин, при сочетании с аллопуринолом: повышение риска развития DRESS- синдрома</p>

НЯ, специфичные для калийсберегающих диуретиков (Амилорид и Триамтрен)

<p>Гиперкалемия при сочетании с ИАПФ / АРА, калий-содержащими препаратами и пищевыми добавками, гипонатриемия (при сочетании с ИАПФ / АРА), нефролитиаз (триамтрен), почечная недостаточность при сочетании с НПВС.</p>

* DiNicolantonio JJ. Should Torsemide Be Loop Diuretic of Choice in Systolic HF? [Internet] Available at: http://www.medscape.com/viewarticle/771976_5

Приложение III. Основные неблагоприятные межлекарственные взаимодействия диуретиков

Диуретик	Препарат / взаимодействия	Возможные реакции
Фуросемид	Дигоксин	Увеличение риска гликозидной интоксикации, гипомагнемия, гипокалиемии и, как следствие, аритмии
	Варфарин, антагонисты витамина К	Увеличение антикоагулянтного действия
	ГКС	Увеличение риска гипокалиемии
	Аминогликозиды	Повышение ототоксичности и нефротоксичности
	Цефалоспорины	Увеличение риска повреждения почек, особенно при использовании цефалоспоринов, выводящихся преимущественно почками, в высоких дозах
	НПВС	Уменьшение диуретического действия. Увеличение риска развития острой почечной недостаточности у пациентов с гиповолемией и дегидратацией на фоне фуросемида
	Инсулин и другие противодиабетические средства	Ослабление гипогликемического действия в результате гипокалиемии
	Цисплатин	Увеличение риска повреждения почек
	Амфотерицин В	Увеличение риска повреждения почек
	Салицилаты в высоких дозах	увеличение риска развития салицилизма (конкурентная почечная экскреция)
	Тубокурарин (курареподобные миорелаксанты)	Уменьшение миорелаксирующей активности
	Препараты лития	Снижение почечного клиренса литийсодержащих препаратов (повышается вероятность интоксикации)
	Рентгенконтрастные вещества	У пациентов с высоким риском развития нефропатии, получающих фуросемид, при введении рентгеноконтрастных средств нарушения функций почек наблюдались чаще, чем у пациентов с высоким риском развития нефропатии, которым перед введением рентгеноконтрастных средств проводили внутривенную гидратацию
Торасемид	Дигоксин	Увеличение риска гликозидной интоксикации, гипомагнемия, гипокалиемии и как следствие аритмии
	Варфарин, антагонисты витамина К	Увеличение антикоагулянтного действия
	Глюкокортикостероиды	Увеличение риска гипокалиемии
	Аминогликозиды	Повышение ототоксичности и нефротоксичности
	Цефалоспорины	Повышение ототоксичности и нефротоксичности
	НПВС	Уменьшение диуретического действия
	Инсулин и другие противодиабетические средства	Ослабление гипогликемического действия в результате гипокалиемии
	Цисплатин	Увеличение риска повреждения почек
	Амфотерицин В	Увеличение риска повреждения почек
	Салицилаты в высоких дозах	Увеличение риска развития салицилизма (конкурентная почечная экскреция)
	Метотрексат	Уменьшение эффективности торасемида (одинаковый путь секреции). Снижение почечной элиминации метотрексата
	Пробенецид	Уменьшение эффективности торасемида (одинаковый путь секреции). Снижение почечной элиминации пробенецида
	Препараты лития	Снижение почечного клиренса литийсодержащих препаратов (повышается вероятность интоксикации)
Рентгенконтрастные вещества	У пациентов с высоким риском развития нефропатии, получающих торасемид внутрь, при введении рентгеноконтрастных средств, нарушения функций почек наблюдались чаще, чем у пациентов с высоким риском развития нефропатии, которым перед введением рентгеноконтрастных средств проводили внутривенную гидратацию	
Гидрохлортиазид	Дигоксин	Увеличение риска гликозидной интоксикации, гипомагнемия, гипокалиемии и, как следствие, аритмии
	Амиодарон	Повышение риска аритмий, связанных с гипокалиемией
	Бета-блокаторы	Рост усталости, летаргии, повышение уровня глюкозы
	НПВС	Уменьшение диуретического действия

Приложение III. Продолжение. Основные неблагоприятные межлекарственные взаимодействия диуретиков

Диуретик	Препарат / взаимодействия	Возможные реакции
Гидрохлортиазид	Противодиабетические средства	Ослабление гипогликемического действия
	Глюкокортикостероиды	Увеличение риска гипокалиемии
	Препараты лития	Снижение почечного клиренса литийсодержащих препаратов (повышается вероятность интоксикации)
Индапамид	Дигоксин	Увеличение риска гликозидной интоксикации, гипомагнемия, гипокалиемии и, как следствие, аритмии
	Бета-блокаторы	Рост усталости, летаргии, повышение уровня глюкозы
	НПВС	Уменьшение диуретического действия
	ГКС	Увеличение риска гипокалиемии, снижение диуретического действия
	Трициклические антидепрессанты, нейролептики	Увеличение риска ортостатической гипотензии (аддитивный эффект)
	Инсулин	Ослабление гипогликемического действия
	Препараты лития	Снижение почечного клиренса литийсодержащих препаратов (повышается вероятность интоксикации)
Спиринолактон	Гепарин, производные кумарина, индандиола	Снижение эффективности антикоагулянтов
	Дигоксин	Повышение риска гликозидной интоксикации за счет увеличения периода полувыведения дигоксина
	Норэпинефрин	Снижение чувствительности сосудов к норэпинефрину, что требует соблюдения осторожности при проведении анестезии
	Препараты лития	Усиление токсического действия лития
	Глюкокортикостероиды	Усиление и ускорение диуретического и натрийуретического эффектов
	Препараты калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты ангиотензина II, блокаторы альдостерона, индаметацин, цикло-спорин, хлорид аммония, колестирамин	Повышение риска развития гиперкалиемии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A. A. 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. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58 (6S): 8–158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
- Lopez-Sendon J. The heart failure epidemic. *Medicographia*. 2011;33 (4):363–9. [Av. at: <https://www.medicographia.com/2012/02/the-heart-failure-epidemic/>]
- Longjian Liu, Howard J. Eisen. Epidemiology of Heart Failure and Scope of the Problem. *Cardiology Clinics*. 2014;32 (1):1–8. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.09.009
- Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical Research in Cardiology*. 2017;106 (11):913–22. DOI: 10.1007/s00392-017-1137-7
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93 (9):1137–46. DOI: 10.1136/hrt.2003.025270
- Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Fomin I. V., Badin Yu. V., Polyakov D. S. et al. Veritable prevalence of CHF in the European part of Russian Federation (ЕРОСНА trial, hospital stage). *Russian Heart Failure Journal*. 2011;12 (2):63–8. [Russian: Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Фомин И. В., Бадин Ю. В., Поляков Д. С. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (ЭПОХА, госпитальный этап) *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12 (2):63–8]
- Ministry of Health of Russian Federation. Chronic heart failure. clinical recommendations. KR 156/1. Av. at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/134>. 2020. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. КР 156/1. 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/134>]
- Cleland JG, Swedberg K, Cohen-Solal A, Cosin-Aguilar J, Dietz R, Follath F et al. The Euro Heart Failure Survey of the EURO-HEART survey programme. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Medicines Evaluation Group Centre for Health Economics University of York. *European Journal of Heart Failure*. 2000;2 (2):123–32. DOI: 10.1016/s1388–9842 (00) 00081–7
- Garganeeva A. A., Kuzheleva E. A., Kuzmichkina M. A., Ryabov V. V., Mareev Yu. V., Mareev V. Yu. Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted to a cardiology department in 2002 and 2016. *Kardiologiya*. 2018;58 (12S): 18–26. [Russian: Гарганеева А. А., Кужелева Е. А., Кузьмичкина М. А., Рябов В. В., Мареев Ю. В., Мареев В. Ю. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. *Кардиология*. 2018;58 (12S): 18–26]. DOI: 10.18087/cardio.2605

10. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18 (6):613–25. DOI: 10.1002/ejhf.566
11. Arutyunov A. G., Dragunov D. O., Arutyunov G. P., Rylova A. K., Pashkevich D. D., Viter K. V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. *Kardiologiya*. 2015;55 (5):12–21. [Russian: Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П., Рылова А. К., Пашкевич Д. Д., Витер К. В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология*. 2015;55 (5):12–21]
12. Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *European Heart Journal*. 2003;24 (5):442–63. DOI: 10.1016/s0195-668x (02) 00823-0
13. Gheorghiane M, Pang PS. Acute Heart Failure Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53 (7):557–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.041
14. Orlova Ya. A., Tkacheva O. N., Arutyunov G. P., Kotovskaya Yu. V., Lopatin Yu. M., Mareev V. Yu. et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. *Kardiologiya*. 2018;58 (12S): 42–72. [Russian: Орлова Я. А., Ткачева О. Н., Арутюнов Г. П., Котовская Ю. В., Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и евразийской ассоциации терапевтов. *Кардиология*. 2018;58 (12S): 42–72]. DOI: 10.18087/cardio.2560
15. Gilyarevsky S. R., Golshmid M. V., Kuzmina I. M., Bendeliani N. G. Anemia in Patients with Heart Failure: Current State of the Problem. *Russian Sklifosovsky Journal 'Emergency Medical Care'*. 2019;8 (1):68–73. [Russian: Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М., Бенделиани Н. Г. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2019;8 (1):68–73]. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-68-73
16. Kolegova I. I., Chernyavina A. I., Koziolova N. A. Characteristics of the chronic heart failure course and target organ condition in cardiorenal syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23 (1):21–6. [Russian: Колегова И. И., Чернявина А. И., Козилова Н. А. Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояния органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23 (1):21–6]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-1-21-26
17. Tarlovskaya E. I., Mikhailova Yu. V. Chronic heart failure and the frequency of taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a register-based study on the possible risks. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25 (1):59–64. [Russian: Тарловская Е. И., Михайлова Ю. В. Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25 (1):59–64]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3677
18. Fudim M, O'Connor CM, Mulder H, Coles A, Bhatt AS, Ambrosy AP et al. Loop diuretic adjustments in patients with chronic heart failure: Insights from HF-ACTION. *American Heart Journal*. 2018;205:133–41. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.06.017
19. Dini FL, Ghio S, Klersy C, Rossi A, Simioniuc A, Scelsi L et al. Effects on survival of loop diuretic dosing in ambulatory patients with chronic heart failure using a propensity score analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2013;67 (7):656–64. DOI: 10.1111/ijcp.12144
20. Abdel-Qadir HM, Tu JV, Yun L, Austin PC, Newton GE, Lee DS. Diuretic dose and long-term outcomes in elderly patients with heart failure after hospitalization. *American Heart Journal*. 2010;160 (2):264–271.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.032
21. Devroey D, Van Casteren V. Symptoms and clinical signs associated with hospital admission and mortality for heart failure. *Central European Journal of Public Health*. 2010;18 (4):209–14. PMID: 21361105
22. DeVore AD, Hasselblad V, Mentz RJ, O'Connor CM, Armstrong PW, McMurray JJ et al. Loop diuretic dose adjustments after a hospitalization for heart failure: insights from ASCEND-HF: Diuretics in ASCEND-HF. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17 (3):340–6. DOI: 10.1002/ejhf.235
23. Kiernan MS, Stevens SR, Tang WHW, Butler J, Anstrom KJ, Birati EY et al. Determinants of Diuretic Responsiveness and Associated Outcomes During Acute Heart Failure Hospitalization: An Analysis From the NHLBI Heart Failure Network Clinical Trials. *Journal of Cardiac Failure*. 2018;24 (7):428–38. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.02.002
24. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;2: CD003838. DOI: 10.1002/14651858. CD003838.pub3
25. Drechsler K, Dietz R, Klein H, Wollert KC, Storp D, Molling J et al. Euro heart failure survey: Medical treatment not in line with current guidelines. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2005;94 (8):510–5. DOI: 10.1007/s00392-005-0245-y
26. Kostenko V. A., Sitnikova M. Yu., Skorodumova E. A., Fedorov A. N., Skorodumova E. G. New Scale for Assessment of Prognosis of Survival for Two Years After Hospitalization Because of Acute De-compensation of Heart Failure. *Kardiologiya*. 2017;57 (6):33–9. [Russian: Костенко В. А., Ситникова М. Ю. Скородумова Е. А., Федоров А. Н., Скородумова Е. Г. Новая шкала оценки двухлетнего прогноза выживаемости для пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар по поводу острой декомпенсированной сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2017;57 (6):33–9]
27. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H-P, Martens P et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21 (2):137–55. DOI: 10.1002/ejhf.1369
28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62 (16):e147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
29. Schrier RW. Body Fluid Volume Regulation in Health and Disease: A Unifying Hypothesis. *Annals of Internal Medicine*. 1990;113 (2):155–9. DOI: 10.7326/0003-4819-113-2-155
30. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52 (19):1527–39. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.051
31. Bekheirnia M, Schrier R. Pathophysiology of water and sodium retention: edematous states with normal kidney function. *Current Opinion in Pharmacology*. 2006;6 (2):202–7. DOI: 10.1016/j.coph.2005.09.008
32. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WHW et al. Abdominal Contributions to Cardiorenal Dysfunction in Congestive Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62 (6):485–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.070
33. Miller WL. Fluid Volume Overload and Congestion in Heart Failure: Time to Reconsider Pathophysiology and How Volume Is Assessed. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9 (8):e002922. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002922
34. Burnett JC, Opgenorth TJ, Granger JP. The renal action of atrial natriuretic peptide during control of glomerular filtration. *Kidney International*. 1986;30 (1):16–9. DOI: 10.1038/ki.1986.144

35. Richards AM. The renin-angiotensin-aldosterone system and the cardiac natriuretic peptides. *Heart (British Cardiac Society)*. 1996;76 (3 Suppl 3):36–44. DOI: 10.1136/hrt.76.3_suppl_3.36
36. Melo LG, Veress AT, Ackermann U, Sonnenberg H. Chronic regulation of arterial blood pressure by ANP: role of endogenous vasoactive endothelial factors. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1998;275 (5):H1826–33. DOI: 10.1152/ajp-heart.1998.275.5. H1826
37. Komajda M, Lam CSP. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *European Heart Journal*. 2014;35 (16):1022–32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu067
38. Greene SJ, Gheorghide M, Borlaug BA, Pieske B, Vaduganathan M, Burnett JC et al. The cGMP signaling pathway as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2 (6):e000536. DOI: 10.1161/JAHA.113.000536
39. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and Hemodynamics in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1999;341 (8):577–85. DOI: 10.1056/NEJM199908193410806
40. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;290 (1):H17–29. DOI: 10.1152/ajpheart.00684.2005
41. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clinical Science*. 2015;130 (2):57–77. DOI: 10.1042/CS20150469
42. Gheorghide M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in Acute Heart Failure Syndromes: An Essential Target of Evaluation and Treatment. *The American Journal of Medicine*. 2006;119 (12):S3–10. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.09.011
43. Zile MR, Bennett TD, St. John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF et al. Transition from Chronic Compensated to Acute Decompensated Heart Failure: Pathophysiological Insights Obtained from Continuous Monitoring of Intracardiac Pressures. *Circulation*. 2008;118 (14):1433–41. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783910
44. Adamson PB. Pathophysiology of the transition from chronic compensated and acute decompensated heart failure: New insights from continuous monitoring devices. *Current Heart Failure Reports*. 2009;6 (4):287–92. DOI: 10.1007/s11897-009-0039-z
45. Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, Dupont M, Steels P, Tang WHW et al. The Pathophysiological Role of Interstitial Sodium in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65 (4):378–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.025
46. Gelman S, Warner DS, Warner MA. Venous Function and Central Venous Pressure: a physiologic story. *Anesthesiology*. 2008;108 (4):735–48. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181672607
47. Greenway CV. Role of splanchnic venous system in overall cardiovascular homeostasis. *Federation Proceedings*. 1983;42 (6):1678–84. PMID: 6832386
48. Yu C–M, Wang L, Chau E, Chan RH–W, Kong S–L, Tang M–O et al. Intrathoracic Impedance Monitoring in Patients with Heart Failure: Correlation With Fluid Status and Feasibility of Early Warning Preceding Hospitalization. *Circulation*. 2005;112 (6):841–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492207
49. Miller WL, Mullan BP. Understanding the Heterogeneity in Volume Overload and Fluid Distribution in Decompensated Heart Failure Is Key to Optimal Volume Management: role for blood volume quantitation. *JACC: Heart Failure*. 2014;2 (3):298–305. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.02.007
50. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of Weight Change Preceding Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2007;116 (14):1549–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690768
51. Dovancescu S, Pellicori P, Mabote T, Torabi A, Clark AL, Cleland JGF. The effects of short-term omission of daily medication on the pathophysiology of heart failure: Medication omission in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19 (5):643–9. DOI: 10.1002/ejhf.748
52. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically Mediated Changes in Capacitance: Redistribution of the Venous Reservoir as a Cause of Decompensation. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4 (5):669–75. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961789
53. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 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. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18 (8):891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592
54. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345 (8):574–81. DOI: 10.1056/NEJMoa010641
55. Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12 (5):423–33. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq045
56. Martens P, Mullens W. How to tackle congestion in acute heart failure. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2018;33 (3):462–73. DOI: 10.3904/kjim.2017.355
57. Cohn JN. Jugular venous pressure monitoring: A lost art? *Journal of Cardiac Failure*. 1997;3 (2):71–3. DOI: 10.1016/S1071–9164 (97) 90037–3
58. Vinayak AG, Levitt J, Gehlbach B, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Usefulness of the External Jugular Vein Examination in Detecting Abnormal Central Venous Pressure in Critically Ill Patients. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166 (19):2132–7. DOI: 10.1001/archinte.166.19.2132
59. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *The American Journal of Medicine*. 1991;90 (3):353–9. DOI: 10.1016/0002–9343 (91) 80016–f
60. Campbell P, Drazner MH, Kato M, Lakdawala N, Palardy M, Nohria A et al. Mismatch of Right- and Left-Sided Filling Pressures in Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17 (7):561–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.02.013
61. McGee SR. Physical examination of venous pressure: a critical review. *American Heart Journal*. 1998;136 (1):10–8. DOI: 10.1016/s0002–8703 (98) 70175–9
62. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, Kern KB, Hahn E. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22 (4):968–74. DOI: 10.1016/0735–1097 (93) 90405–P
63. Thibodeau JT, Drazner MH. The Role of the Clinical Examination in Patients with Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2018;6 (7):543–51. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.04.005
64. Sochowski RA, Dubbin JD, Naqvi SZ. Clinical and hemodynamic assessment of the hepatojugular reflex. *The American Journal of Cardiology*. 1990;66 (12):1002–6. DOI: 10.1016/0002–9149 (90) 90940–3
65. Wiese J. The abdominojugular reflux sign. *The American Journal of Medicine*. 2000;109 (1):59–61. DOI: 10.1016/S0002–9343 (00) 00443–5
66. Ewy GA. The Abdominojugular Test: Technique and Hemodynamic Correlates. *Annals of Internal Medicine*. 1988;109 (6):456–60. DOI: 10.7326/0003-4819-109-6-456
67. Gheorghide M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiological targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *The American Journal of Cardiology*. 2005;96 (6A): 11G–17G. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.016

68. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzedine OF et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights from Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circulation: Heart Failure*. 2015;8 (4):741–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957
69. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41 (10):1797–804. DOI: 10.1016/S0735-1097 (03) 00309-7
70. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Llopis F, Pujol R. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *International Journal of Cardiology*. 2007;120 (2):237–41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.10.004
71. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *European Heart Journal*. 2005;27 (10):1207–15. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi845
72. Girerd N, Seronde M-F, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC: Heart Failure*. 2018;6 (4):273–85. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.09.023
73. Van der Meer P, Postmus D, Ponikowski P, Cleland JG, O'Connor CM, Cotter G et al. The Predictive Value of Short-Term Changes in Hemoglobin Concentration in Patients Presenting with Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61 (19):1973–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.050
74. Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, Voors AA, Cleland JGF, Anker SD et al. Decongestion in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16 (5):471–82. DOI: 10.1002/ejhf.74
75. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347 (3):161–7. DOI: 10.1056/NEJMoa020233
76. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The American Journal of Cardiology*. 2005;95 (8):948–54. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032
77. Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD et al. N-Terminal Pro – B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71 (11):1191–200. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.021
78. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21 (6):715–31. DOI: 10.1002/ejhf.1494
79. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10 (9):824–39. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014
80. Brenden CK, Hollander JE, Guss D, McCullough PA, Nowak R, Green G et al. Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: Results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study. *American Heart Journal*. 2006;151 (5):1006–11. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.10.017
81. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayés-Genis A, Ordoñez-Illanos J, Santaló-Bel M et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *European Heart Journal*. 2005;27 (3):330–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi631
82. Araújo JP, Azevedo A, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Intraindividual Variation of Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Patients with Stable Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98 (9):1248–50. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.06.017
83. Meijers WC, van der Velde AR, Muller Kobold AC, Dijck-Brouwer J, Wu AH, Jaffe A et al. Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19 (3):357–65. DOI: 10.1002/ejhf.669
84. Mair J, Falkensammer G, Poelzl G, Hammerer-Lercher A, Griesmacher A, Pachinger O. B-type natriuretic peptide (BNP) is more sensitive to rapid hemodynamic changes in acute heart failure than N-terminal proBNP. *Clinica Chimica Acta*. 2007;379 (1–2):163–6. DOI: 10.1016/j.cca.2006.12.018
85. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *European Heart Journal*. 2012;33 (16):2001–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq509
86. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R et al. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement: Results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47 (1):91–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.051
87. Testani JM, Brisco MA, Chen J, McCauley BD, Parikh CR, Tang WHW. Timing of Hemoconcentration During Treatment of Acute Decompensated Heart Failure and Subsequent Survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62 (6):S16–24. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.027
88. Breidhardt T, Weidmann ZM, Twerenbold R, Gantenbein C, Stal-lone F, Rentsch K et al. Impact of haemoconcentration during acute heart failure therapy on mortality and its relationship with worsening renal function. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19 (2):226–36. DOI: 10.1002/ejhf.667
89. Miller WL, Mullan BP. Peripheral Venous Hemoglobin and Red Blood Cell Mass Mismatch in Volume Overload Systolic Heart Failure: Implications for Patient Management. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2015;8 (7):404–10. DOI: 10.1007/s12265-015-9650-4
90. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC et al. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53 (7):S89–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.068
91. Mebazaa A. Congestion and Cardiorenal Syndromes. *Contributions to Nephrology*. 2010;165:140–4. DOI: 10.1159/000313752
92. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Bordonali T, Bugatti S, Danesi R et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: Clinical implications and prognostic significance. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10 (2):188–95. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.01.011
93. Schrier RW. Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2008;1 (1):2–5. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.770834
94. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *The American Journal of Medicine*. 2004;116 (7):466–73. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.11.014
95. Filippatos G, Rossi J, Lloyd-Jones DM, Stough WG, Ouyang J, Shin DD et al. Prognostic Value of Blood Urea Nitrogen in Patients Hospitalized with Worsening Heart Failure: Insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13 (5):360–4. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.02.005
96. Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, Nakano H, Takeuchi I, Naruke T et al. Prognostic Significance of Increased Serum Bilirubin Levels Coincident with Cardiac Decompensation in Chronic Heart

- Failure. *Circulation Journal*. 2008;72 (3):364–9. DOI: 10.1253/circ.72.364
97. Kirov M. Yu., Gorobets E. S., Bobovnik S. V., Zabolotskikh I. B., Kokhno V. N., Lebedinskii K. M. et al. Principles of perioperative infusion therapy in adults. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2018;63 (6):82–103. [Russian: Киров М. Ю., Горобец Е. С., Бобовник С. В., Заболотских И. Б., Кохно В. Н., Лебединский К. М. и др. Принципы периоперационной инфузионной терапии у взрослых пациентов. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;63 (6):82–103]. DOI: 10.17116/anaesthesiology201806182
 98. Kalashnikov R. N., Nedashkovskiy E. V., Savin P. P., Smirnov A. V. Technical complications of puncture and functional anatomy of the subclavian vein. *Anesthesiology and Reanimatology*. 1991;2:50–4. [Russian: Калашников Р. Н., Недашковский Э. В., Савин П. П., Смирнов А. В. Технические осложнения пункции и функциональная анатомия подключичной вены. *Анестезиология и реаниматология*. 1991;2:50–4]
 99. Chibunovsky V. A. Central venous pressure. Its role in the assessment of blood circulation and in the control of infusion therapy. *Methods for measuring it. (Methodical recommendations)*. -Almaty; 2005. – 19 p. [Russian: Чибуновский В. А. Центральное венозное давление. Его роль при оценке кровообращения и в контроле инфузионной терапии. *Методы его измерения. (Методические рекомендации)*. – Алматы, 2005. – 19с]
 100. Magder S, Bafaqeeh F. The Clinical Role of Central Venous Pressure Measurements. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2007;22 (1):44–51. DOI: 10.1177/0885066606295303
 101. Sumin S. A. The state of emergency. -M.: Medical Information Agency;2006. – 727 p. [Russian: Сумин С. А. Неотложные состояния. –М.: Медицинское информационное агентство, 2006. –727с]
 102. Meduniver.com. Central venous pressure (CVP). The value of Central venous pressure (CVP). Regulation of CVD. [Russian: Центральное венозное давление (ЦВД). Величина центрального венозного давления (ЦВД). Регуляция ЦВД.] [Internet] Available at: <https://meduniver.com/Medical/Physiology/381.html>
 103. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures. *Anesthesiology*. 2017;126 (3):376–93. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001452
 104. Barile L, Fominskiy E, Di Tomasso N, Alpizar Castro LE, Landoni G, De Luca M et al. Acute Normovolemic Hemodilution Reduces Allogeneic Red Blood Cell Transfusion in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;124 (3):743–52. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001609
 105. Yastrebov K. M., Kohno V. N., Loktin E. M. Basics of heart and lung echosonography for an anesthesiologist-resuscitator. -Novosibirsk: SPF GAUCK NSO GONB;2016. – 156 p. [Russian: Ястребов К. М., Кохно В. Н., Локтин Е. М. Основы эхосонаграфии сердца и легких для анестезиолога-реаниматолога. Новосибирск: ИПО ГАУК НСО НГОНБ, 2016. – 156с]
 106. Barbier C, Loubières Y, Schmit C, Hayon J, Ricôme J-L, Jardin F et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Medicine*. 2004;30 (9):1740–6. DOI: 10.1007/s00134-004-2259-8
 107. Corl K, Napoli AM, Gardiner F. Bedside sonographic measurement of the inferior vena cava caval index is a poor predictor of fluid responsiveness in emergency department patients. *Emergency Medicine Australasia*. 2012;24 (5):534–9. DOI: 10.1111/j.1742-6723.2012.01596.x
 108. Feissel M, Michard F, Faller J-P, Teboul J-L. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Medicine*. 2004;30 (9):1834–7. DOI: 10.1007/s00134-004-2233-5
 109. Mozzini C, Di Dio Perna M, Pesce G, Garbin U, Fratta Pasini AM, Tincinesi A et al. Lung ultrasound in internal medicine efficiently drives the management of patients with heart failure and speeds up the discharge time. *Internal and Emergency Medicine*. 2018;13 (1):27–33. DOI: 10.1007/s11739-017-1738-1
 110. Kobalava Zh. D., Safarova A. F., Kokhan E. V., Islamova M. R. Lung ultrasound in optimizing management of patients with heart failure: current status and future prospects. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25 (1):97–104. [Russian: Кобалава Ж. Д., Сафарова А. Ф., Кохан Е. В., Исламова М. Р. Статус и перспективы использования ультразвукового исследования легких в оптимизации ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25 (1):97–104]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3666
 111. Muniz RT, Mesquita ET, Souza Junior CV, Martins W de A. Pulmonary Ultrasound in Patients with Heart Failure – Systematic Review. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;110 (6):577–84. DOI: 10.5935/abc.20180097
 112. Kobalava Zh. D., Safarova A. F., Soloveva A. E., Cabello F. E., Meray I. A., Shavarova E. K. et al. Pulmonary congestion by lung ultrasound in decompensated heart failure. *Kardiologiya*. 2019;59 (8):5–14. [Russian: Кобалава Ж. Д., Сафарова А. Ф., Соловьева А. Е., Кабельо Ф. Е., Мерай И. А., Шаварова Е. К. и др. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019;59 (8):5–14]. DOI: 10.18087/cardio.2019.8.n534
 113. Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, Maestro A, López-López L, Solé-González E et al. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). *European Journal of Heart Failure*. 2019;21 (12):1605–13. DOI: 10.1002/ehf.1604
 114. Shochat MK, Shotan A, Blondheim DS, Kazatsker M, Dahan I, Asif A et al. Non-Invasive Lung IMPEDANCE-Guided Preemptive Treatment in Chronic Heart Failure Patients: A Randomized Controlled Trial (IMPEDANCE-HF Trial). *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22 (9):713–22. DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.03.015
 115. Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T. Chronic heart failure: selected lectures on cardiology. -M.: GEOTAR-Media;2006. – 432 p. [Russian: Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432с]. ISBN 978-5-9704-0119-4
 116. Bizunok N. A., Gayduk A. V. Diuretics. -Minsk: BSMU;2016. – 36 p. [Russian: Бизунок Н. А., Гайдук А. В. Мочегонные средства. – Минск: БГМУ, 2016. – 36с]. ISBN 978-985-567-557-1
 117. Maksimov M. L., Ermolaeva A. S., Kuchaeva A. V. Choice of the drug for the diuretic therapy: a view of a clinical pharmacologist. *Russian Medical Journal*. 2018;26 (1–2):115–9. [Russian: Максимов М. Л., Ермолаева А. С., Кучаева А. В. Выбор препарата для диуретической терапии: взгляд клинического фармаколога. *Русский Медицинский Журнал*. 2018;26 (1–2):115–9]
 118. Gendlin G. E., Ryazanceva E. E. Modern diuretic therapy for patients with chronic heart failure. *Atmosphere. Cardiology news*. 2012;1:18–22. [Russian: Гендлин Г. Е., Рязанцева Е. Е. Современная диуретическая терапия пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2012;1:18–22]
 119. Larina V. N. Choice of effective diuretic for congestive heart failure treatment at the outpatient stage: arguments for torasemide use. *Consilium Medicum*. 2018;20 (10):29–35. [Russian: Ларина В. Н. Выбор эффективного диуретика для терапии хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе: доводы в пользу торасемида. *Consilium Medicum*. 2018;20 (10):29–35]. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.29-35
 120. Gropper S, Albet C, Guglietta AA, Gich I, Barbanoj MJ. TDM9 Single-dose, randomized, cross-over, bioavailability pilot clinical trial of torasemide immediate release compared to a new prolonged release formulation of torasemide. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2006;99 (s1):48. [Av. at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1742-7843.2006.t01-1-x>]. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2006.t01-1-x
 121. Miyata M, Sasaki T, Ikeda Y, Shinsato T, Kubozono T, Furusho Y et al. A comparative study of therapeutic effects of short- and long-acting loop diuretics in outpatients with chronic heart failure (COLD-CHF). *Journal of Cardiology*. 2012;59 (3):352–8. DOI: 10.1016/j.jcc.2011.12.007

122. Yamato M, Sasaki T, Honda K, Fukuda M, Akutagawa O, Okamoto M et al. Effects of Torasemide on Left Ventricular Function and Neurohumoral Factors in Patients with Chronic Heart Failure. *Circulation Journal*. 2003;67 (5):384–90. DOI: 10.1253/circj.67.384
123. Ageev F. T., Zhubrina E. S., Gilyarevskiy S. R., Mareev V. Yu., Khosheva E. N., Golshmid M. V. Comparative efficacy and safety of chronic torasemide and furosemide therapy in patients with compensated heart failure. Effect on markers of myocardial fibrosis. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14 (2):55–62. [Russian: Агеев Ф. Т., Жубрина Е. С., Гиляревский С. Р., Мареев В. Ю., Хосева Е. Н., Гошмид М. В. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14 (2):55–62]
124. Müller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV—efficacy and quality of life. *European Journal of Heart Failure*. 2003;5 (6):793–801. DOI: 10.1016/S1388–9842 (03) 00150–8
125. Mareev V. Yu., Vygodin V. A., Belenkov Yu. N. Diuretic therapy with Effective doses of oral diuretics: torasemide (Diuver®) and furosemide in patients with acute exacerbation of Chronic Heart Failure (DUEL—CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2011;12 (1):3–10. [Russian: Мареев В. Ю., Выгодин В. А., Беленков Ю. Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (Диувер) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ – ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12 (1):3–10]
126. Cosín J, Díez J, on behalf of the TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4 (4):507–13. DOI: 10.1016/S1388–9842 (02) 00122–8
127. Ferreira JP, Girerd N, Medeiros PB, Santos M, Carvalho HC, Bettencourt P et al. Spot urine sodium excretion as prognostic marker in acutely decompensated heart failure: the spironolactone effect. *Clinical Research in Cardiology*. 2016;105 (6):489–507. DOI: 10.1007/s00392-015-0945-x
128. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H et al. Eplerenone and Atrial Fibrillation in Mild Systolic Heart Failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59 (18):1598–603. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.063
129. Verbrugge FH, Grieten L, Mullens W. Management of the Cardiorenal Syndrome in Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Medicine*. 2014;4 (3–4):176–88. DOI: 10.1159/000366168
130. Jones P, Greenstone M. Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001;2001 (1):CD002881. DOI: 10.1002/14651858. CD002881
131. Philippi H, Bieber I, Reitter B. Acetazolamide Treatment for Infantile Central Sleep Apnea. *Journal of Child Neurology*. 2001;16 (8):600–3. DOI: 10.1177/088307380101600813
132. Javaheri S. Acetazolamide Improves Central Sleep Apnea in Heart Failure: A Double-Blind, Prospective Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;173 (2):234–7. DOI: 10.1164/rccm.200507-1035OC
133. Ferreira JP, Girerd N, Bettencourt Medeiros P, Bento Ricardo M, Almeida T, Rola A et al. Lack of Diuretic Efficiency (but Not Low Diuresis) Early in An Acutely Decompensated Heart Failure Episode Is Associated with Increased 180-Day Mortality. *Cardiorenal Medicine*. 2017;7 (2):137–49. DOI: 10.1159/000455903
134. Brinkley DM, Burpee LJ, Chaudhry S-P, Smallwood JA, Lindenfeld J, Lakdawala NK et al. Spot Urine Sodium as Triage for Effective Diuretic Infusion in an Ambulatory Heart Failure Unit. *Journal of Cardiac Failure*. 2018;24 (6):349–54. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.01.009
135. Singh D, Shrestha K, Testani JM, Verbrugge FH, Dupont M, Mullens W et al. Insufficient Natriuretic Response to Continuous Intravenous Furosemide Is Associated With Poor Long-Term Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2014;20 (6):392–9. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.03.006
136. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, Rao V, Onyebek C, Laur O et al. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients With Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9 (1):e002370. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002370
137. Luk A, Groarke JD, Desai AS, Mahmood SS, Gopal DM, Joyce E et al. First spot urine sodium after initial diuretic identifies patients at high risk for adverse outcome after heart failure hospitalization. *American Heart Journal*. 2018;203:95–100. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.01.013
138. Collins SP, Jenkins CA, Baughman A, Miller KF, Storrow AB, Han JH et al. Early urine electrolyte patterns in patients with acute heart failure: Urine electrolytes and worsening heart failure. *ESC Heart Failure*. 2019;6 (1):80–8. DOI: 10.1002/ehf.12368
139. Cox ZL, Testani JM. Loop diuretic resistance complicating acute heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2020;25 (1):133–45. DOI: 10.1007/s10741-019-09851-9
140. Verbrugge FH, Nijst P, Dupont M, Penders J, Tang WHW, Mullens W. Urinary Composition During Decongestive Treatment in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7 (5):766–72. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001377
141. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients with Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75 (10):1178–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.059
142. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal Syndrome: New Perspectives. *Circulation*. 2010;121 (23):2592–600. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886473
143. Gottlieb SS, Stebbins A, Voors AA, Hasselblad V, Ezekowitz JA, Califf RM et al. Effects of Nesiritide and Predictors of Urine Output in Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62 (13):1177–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.073
144. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Benza R, Bourge R, Colucci WS et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287 (12):1541–7. DOI: 10.1001/jama.287.12.1541
145. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR et al. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: The ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310 (23):2533–43. DOI: 10.1001/jama.2013.282190
146. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2013;381 (9860):29–39. DOI: 10.1016/S0140–6736 (12) 61855–8
147. Chen HH, Redfield MM, Nordstrom LJ, Cataliotti A, Burnett JC. Angiotensin II AT1 receptor antagonism prevents detrimental renal actions of acute diuretic therapy in human heart failure. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2003;284 (5):F1115–9. DOI: 10.1152/ajprenal.00337.2002
148. Kula AJ, Hanberg JS, Wilson FP, Brisco MA, Bellumkonda L, Jacoby D et al. Influence of Titration of Neurohormonal Antagonists and Blood Pressure Reduction on Renal Function and Decongestion in Decompensated Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9 (1):e002333. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002333
149. Brater DC. Diuretic Therapy. *New England Journal of Medicine*. 1998;339 (6):387–95. DOI: 10.1056/NEJM199808063390607
150. Aliti GB, Rabelo ER, Clausell N, Rohde LE, Biolo A, Beck-da-Silva L. Aggressive Fluid and Sodium Restriction in Acute Decompensated Heart Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173 (12):1058. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.552
151. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, Amato P, Cardinale A, Follone G et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hyper-

- tonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2000;2 (3):305–13. DOI: 10.1016/S1388-9842(00)00094-5
152. Licata G, Pasquale PD, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Folлоне G et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: Long-term effects. *American Heart Journal*. 2003;145 (3):459–66. DOI: 10.1067/mhj.2003.166
 153. Griffin M, Soufer A, Goljo E, Colna M, Rao VS, Jeon S et al. Real World Use of Hypertonic Saline in Refractory Acute Decompensated Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2020;8 (3):199–208. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.10.012
 154. Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2002;13 (3):798–805. PMID: 11856788
 155. Testani JM, Brisco MA, Turner JM, Spatz ES, Bellumkonda L, Parikh CR et al. Loop Diuretic Efficiency: A Metric of Diuretic Responsiveness with Prognostic Importance in Acute Decompensated Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7 (2):261–70. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000895
 156. ter Maaten JM, Dunning AM, Valente MAE, Damman K, Ezekowitz JA, Califf RM et al. Diuretic response in acute heart failure—an analysis from ASCEND-HF. *American Heart Journal*. 2015;170 (2):313–21. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.05.003
 157. ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, Perry Wilson F, Bellumkonda L, Assefa M et al. Renal tubular resistance is the primary driver for loop diuretic resistance in acute heart failure: Tubular resistance and diuretic resistance in AHF. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19 (8):1014–22. DOI: 10.1002/ejhf.757
 158. Hanberg JS, Rao V, ter Maaten JM, Laur O, Brisco MA, Perry Wilson F et al. Hypochloremia and Diuretic Resistance in Heart Failure: Mechanistic Insights. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9 (8):e003180. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180
 159. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of Loop Diuretics with Thiazide-Type Diuretics in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56 (19):1527–34. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.034
 160. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Redfield MM, Felker GM, O'Connor CM et al. Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure: Rationale and Design of CARRESS-HF, for the Heart Failure Clinical Research Network. *Journal of Cardiac Failure*. 2012;18 (3):176–82. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.12.009
 161. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2012;367 (24):2296–304. DOI: 10.1056/NEJMoa1210357
 162. Mullens W, Verbrugge FH, Nijst P, Martens P, Tartaglia K, Theunissen E et al. Rationale and design of the ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload) trial. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20 (11):1591–600. DOI: 10.1002/ejhf.1307
 163. Wan S-H, Stevens SR, Borlaug BA, Anstrom KJ, Deswal A, Felker GM et al. Differential Response to Low-Dose Dopamine or Low-Dose Nesiritide in Acute Heart Failure with Reduced or Preserved Ejection Fraction: Results From the ROSE AHF Trial (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure). *Circulation: Heart Failure*. 2016;9 (8):e002593. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002593
 164. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69 (11):1399–406. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.004
 165. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381 (21):1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
 166. Dossetor JB. Creatininemia Versus Uremia: The Relative Significance of Blood Urea Nitrogen and Serum Creatinine Concentrations in Azotemia. *Annals of Internal Medicine*. 1966;65 (6):1287–99. DOI: 10.7326/0003-4819-65-6-1287
 167. Spital A. Diuretic-Induced Hyponatremia. *American Journal of Nephrology*. 1999;19 (4):447–52. DOI: 10.1159/000013496
 168. Sica DA. Diuretic-Related Side Effects: Development and Treatment. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2004;6 (9):532–40. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2004.03789.x
 169. Diuretics IV: chemistry, pharmacology, and clinical applications: proceedings of the Fourth International Conference on Diuretics, Boca Raton, Florida, U. S. A., 11–16 October 1992. Puschett JB, Greenberg A, editors -Amsterdam; New York: Excerpta Medica;1993. – 899 p. [Fernandez P, Choi M. Thiazide-induced hyponatremia. P. 199–209]. ISBN 978-0-444-89630-8
 170. Byatt CM, Millard PH, Levin GE. Diuretics and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1990;83 (11):704–8. PMID: 2250268
 171. Osadchii OE. Mechanisms of hypokalemia-induced ventricular arrhythmogenicity: Hypokalemia and tachyarrhythmia. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2010;24 (5):547–59. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2010.00835.x
 172. Kuvin JT. Electrocardiographic Changes of Hyperkalemia. *New England Journal of Medicine*. 1998;338 (10):662. DOI: 10.1056/NEJM199803053381005
 173. Weiner ID, Wingo CS. Hypokalemia—consequences, causes, and correction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1997;8 (7):1179–88. PMID: 9219169
 174. Gennari FJ. Hypokalemia. *New England Journal of Medicine*. 1998;339 (7):451–8. DOI: 10.1056/NEJM199808133390707
 175. Loon NR, Wilcox CS. Mild Metabolic Alkalosis Impairs the Natriuretic Response to Bumetanide in Normal Human Subjects. *Clinical Science*. 1998;94 (3):287–92. DOI: 10.1042/cs0940287
 176. Taal MW, Brenner BM, Rector FC. Brenner and Rector's the kidney. 9th Edition. E-Book. -Imprint: Saunders;2012. ISBN 978-1-4160-6193-9
 177. Alexander RT, Dimke H. Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2017;312 (6):F998–1015. DOI: 10.1152/ajprenal.00032.2017
 178. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreassen F, Mosekilde L. Loop Diuretics Increase Bone Turnover and Decrease BMD in Osteopenic Postmenopausal Women: Results from a Randomized Controlled Study with Bumetanide. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005;21 (1):163–70. DOI: 10.1359/JBMR.051003
 179. Wermers RA, Kearns AE, Jenkins GD, Melton LJ. Incidence and Clinical Spectrum of Thiazide-associated Hypercalcemia. *The American Journal of Medicine*. 2007;120 (10):911.e9–911.e15. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.07.044
 180. Hakim R, Tolis G, Goltzman D, Meltzer S, Friedman R. Severe hypercalcemia associated with hydrochlorothiazide and calcium carbonate therapy. *Canadian Medical Association Journal*. 1979;121 (5):591–4. PMID: 497950
 181. Waller PC, Ramsay LE. Predicting acute gout in diuretic-treated hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension*. 1989;3 (6):457–61. PMID: 2607519
 182. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 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. *European Heart Journal*. 2016;37 (27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
 183. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J et al. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation*. 2015;131 (20):1763–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536
 184. Pavlusova M, Jarkovsky J, Benesova K, Vitovec J, Linhart A, Widimsky P et al. Hyperuricemia treatment in acute heart failure patients

- does not improve their long-term prognosis: A propensity score matched analysis from the AHEAD registry. *Clinical Cardiology*. 2019;42 (8):720–7. DOI: 10.1002/clc.23197
185. Ames RP. The Effects of Antihypertensive Drugs on Serum Lipids and Lipoproteins: II. Non-Diuretic Drugs. *Drugs*. 1986;32 (4):335–57. DOI: 10.2165/00003495-198632040-00003
 186. Ott SM, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Scholes D, Barlow WE. Effect of Low-Dose Thiazide Diuretics on Plasma Lipids: Results from a Double-Blind, Randomized Clinical Trial in Older Men and Women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51 (3):340–7. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2003.51107.x
 187. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004;43 (5):963–9. DOI: 10.1161/01.HYP.0000125726.92964.ab
 188. Fogari R, Zoppi A. Effects of antihypertensive therapy on sexual activity in hypertensive men. *Current Hypertension Reports*. 2002;4 (3):202–10. DOI: 10.1007/s11906-002-0008-3
 189. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78 (4):673–681.e9. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.11.042
 190. Nicholls MG. Interaction of diuretics and electrolytes in congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 1990;65 (10):17E-21E; discussion 22E-23E. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90246-w
 191. Aronson JK. Meylers side effects of drugs – the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 16th Edition. -Imprint: Elsevier Science;2015. – 7674 p. ISBN 978-0-444-53717-1
 192. Kayukov I. G., Lukichev B. G., Podgaetskaya O. Yu. To the question of the so-called furosemide-dependent kidney. *New St. Petersburg medical records*. 2009;2:92–3. [Russian: Каюков И. Г., Лукичев Б. Г., Подгаецкая О. Ю. К вопросу о так называемой фуросемидзависимой почке. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2009;2:92–3]
 193. Ryabov S. I. Nephrology: a guide for doctors: in 2 vols. T. 2: Kidney failure. -SPb.: SpecLit;2013. – 232 p. [Russian: Рябов С. И. Нефрология: руководство для врачей: в 2 т. Т.2: Почечная недостаточность. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 232с]. ISBN 978-5-299-00501-1
 194. Parfitt AM. Acetazolamide and sodium bicarbonate induced nephrocalcinosis and nephrolithiasis; relationship to citrate and calcium excretion. *Archives of Internal Medicine*. 1969;124 (6):736–40. PMID: 5353483
 195. Mallette LE. Acetazolamide-accelerated anticonvulsant osteomalacia. *Archives of Internal Medicine*. 1977;137 (8):1013–7. PMID: 879939
 196. Carone L, Oxberry SG, Twycross R, Charlesworth S, Mihalyo M, Wilcock A. Furosemide. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2016;52 (1):144–50. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.05.004
 197. Müller FO, Middle MV, Schall R, Terblanché J, Hundt HKL, Groenewoud G. An evaluation of the interaction of meloxicam with frusemide in patients with compensated chronic cardiac failure. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1997;44 (4):393–8. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1997.t01-1-00586.x
 198. Lai S, Momper JD, Yam FK. Evaluation of the effect of torsemide on warfarin dosage requirements. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2017;39 (4):831–5. DOI: 10.1007/s11096-017-0479-6
 199. Li J, Xu S, Yang L, Yang J, Wang CJ, Weinstein AM et al. Sex difference in kidney electrolyte transport II: impact of K+ intake on thiazide-sensitive cation excretion in male and female mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2019;317 (4):F967–77. DOI: 10.1152/ajprenal.00125.2019
 200. Rasmussen TP, Williford NN, DeZorzi C, Hammoud A, Boyle BJ, Zhou Y et al. Women Hospitalized for Acute on Chronic Decompensated Systolic Heart Failure Receive Less Furosemide Compared to Men. *Cardiology Research and Practice*. 2019;2019:1505142. DOI: 10.1155/2019/1505142
 201. Werner U, Werner D, Heimbüchner S, Graf B, Ince H, Kische S et al. Gender Is an Important Determinant of the Disposition of the Loop Diuretic Torasemide. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;50 (2):160–8. DOI: 10.1177/0091270009337514
 202. Sica DA, Gehr TWB, Frishman WH. Use of Diuretics in the Treatment of Heart Failure in Older Adults. *Heart Failure Clinics*. 2017;13 (3):503–12. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.02.006
 203. Cunha FM, Pereira J, Marques P, Ribeiro A, Bettencourt P, Lourenço P. Diabetic patients need higher furosemide doses: a report on acute and chronic heart failure patients. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2020;21 (1):21–6. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000896
 204. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselin JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*. 2018;39 (34):3165–241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340
 205. Fiaccadori F, Pedretti G, Pasetti G, Pizzaferrari P, Elia G. Torasemide versus furosemide in cirrhosis: a long-term, double-blind, randomized clinical study. *The Clinical Investigator*. 1993;71 (7):579–84. DOI: 10.1007/BF00208486
 206. Abecasis R, Guevara M, Miguez C, Cobas S, Terg R. Long-term efficacy of torsemide compared with frusemide in cirrhotic patients with ascites. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2001;36 (3):309–13. DOI: 10.1080/003655201750074672
 207. Gotsman I, Shauer A, Zwass DR, Tahiroglu I, Lotan C, Keren A. Low serum albumin: A significant predictor of reduced survival in patients with chronic heart failure. *Clinical Cardiology*. 2019;42 (3):365–72. DOI: 10.1002/clc.23153
 208. Moiseev V. S., Mukhin N. A., Smirnov A. V., Kobalava Zh. D., Bobkova I. N., Villevalde S. V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19 (8):7–37. [Russian: Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллеваальде С. В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;19 (8):7–37]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
 209. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22 (4):584–603. DOI: 10.1002/ehj.1697
 210. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014;35 (7):455–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy386
 211. Avdoshina S. V., Efremovtseva M. A., Villevalde S. V., Kobalava Zh. D. Risk assessment of acute kidney injury in patients with acute cardiovascular disease without invasive intervention. *Kardiologiya*. 2020;59 (12S): 46–56. [Russian: Авдошина С. В., Ефремовцева М. А., Виллеваальде С. В., Кобалава Ж. Д. Оценка риска развития острого повреждения почек у больных с острой сердечно-сосудистой патологией без инвазивного вмешательства. Кардиология. 2019;59 (12S): 46–56]. DOI: 10.18087/cardio.n466
 212. Damman K, Tang WHW, Testani JM, McMurray JJV. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *European Heart Journal*. 2014;35 (48):3413–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu320
 213. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *European Heart Journal*. 2015;36 (23):1437–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv010
 214. Kobalava Zh. D., Villevalde S. V., Efremovtseva M. A. Fundamentals of cardiorenal medicine. Kobalava Zh. D., Moiseev S. V., editors -M.: GEOTAR-Media;2014. – 256 p. [Russian: Кобалава Ж. Д., Виллеваальде С. В., Ефремовцева М. А. Основы кардиоренальной медицины. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014. – 256с]. ISBN 978-5-9704-3040-8
 215. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardio-

- vascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29 (4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
216. Ovchinnikov A. G., Azizova A. G., Masenko V. P., Shatalina L. S., Ageev F. T. The effect of loop diuretics on the clinical course, the filling pressure of the left ventricle in patients with compensated NS-FW and high filling pressure of the LV. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13 (6):320–33. [Russian: Овчинников А. Г., Азизова А. Г., Масенко В. П., Шаталина Л. С., Агеев Ф. Т. Влияние петлевых диуретиков на клиническое течение, давление наполнения левого желудочка у больных с компенсированной СНСФВ и высоким давлением наполнения ЛЖ. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13 (6):320–33]
217. López B, González A, Beaumont J, Querejeta R, Larman M, Díez J. Identification of a Potential Cardiac Antifibrotic Mechanism of Torasemide in Patients with Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50 (9):859–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.080
218. Ovchinnikov A. G., Ozhereleva M. V., Masenko V. P., Ageev F. T. Structure and function features and adverse prognostic factors of compensated hypertensive heart disease. *Russian Heart Journal*. 2017;16 (3):185–96. [Russian: Овчинников А. Г., Ожерельева М. В., Масенко В. П., Агеев Ф. Т. Структурно-функциональные особенности течения компенсированного гипертонического сердца и факторы его неблагоприятного прогноза. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017;16 (3):185–96]
219. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Fedosyina E. A., Bessonova E. N., Pirogova I. Yu. et al. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26 (4):71–102. [Russian: Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Федосьина Е. А., Бессонова Е. Н., Пирогова И. Ю. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26 (4):71–102]
220. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2018;69 (2):406–60. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024
221. Masuda E, Ozsvath K, Vossler J, Woo K, Kistner R, Lurie F et al. The 2020 appropriate use criteria for chronic lower extremity venous disease of the American Venous Forum, the Society for Vascular Surgery, the American Vein and Lymphatic Society, and the Society of Interventional Radiology. *Journal of Vascular Surgery. Venous and Lymphatic Disorders*. 2020;8 (4):505–525.e4. DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.02.001
222. Perrin M, Eklof B, van Rij A, Labropoulos N, Vasquez M, Nicolaidis A et al. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *International Angiology*. 2016;35 (4):374–98. PMID: 27081866
223. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaidis A, Cavezzi A. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs--UIP consensus document. Part I. Basic principles. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2006;31 (1):83–92. DOI: 10.1016/j.ejvs.2005.07.019
224. Alsheekh A, Hingorani A, Marks N, Ostrozhynskyy Y, Ascher E. Clinical correlation with failure of endovenous therapy for leg swelling. *Vascular*. 2017;25 (3):249–52. DOI: 10.1177/1708538116667325
225. Huang X, Dorhout Mees E, Vos P, Hamza S, Braam B. Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2016;310 (10):F958–71. DOI: 10.1152/ajprenal.00476.2015
226. Stücker M, Danneil O, Dörler M, Hoffmann M, Kröger E, Reich-Schupke S. Safety of a compression stocking for patients with chronic venous insufficiency (CVI) and peripheral artery disease (PAD). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2020;18 (3):207–13. DOI: 10.1111/ddg.14042
227. Lichota A, Gwozdziński L, Gwozdziński K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;176:68–91. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.04.075
228. Garza R, Skoracki R, Hock K, Povoski SP. A comprehensive overview on the surgical management of secondary lymphedema of the upper and lower extremities related to prior oncologic therapies. *BMC cancer*. 2017;17 (1):468. DOI: 10.1186/s12885-017-3444-9
229. Polomska AK, Proulx ST. Imaging technology of the lymphatic system. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2020; S0169-409X (20) 30124–1. [Epub ahead of print. PMID: 32891679]. DOI: 10.1016/j.addr.2020.08.013
230. Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020;53 (1):3–19. PMID: 32521126
231. Lennie TA, Song EK, Wu J-R, Chung ML, Dunbar SB, Pressler SJ et al. Three gram sodium intake is associated with longer event-free survival only in patients with advanced heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17 (4):325–30. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.11.008
232. Parrinello G, Greene SJ, Torres D, Alderman M, Bonventre JV, Di Pasquale P et al. Water and Sodium in Heart Failure: A Spotlight on Congestion. *Heart Failure Reviews*. 2015;20 (1):13–24. DOI: 10.1007/s10741-014-9438-7
233. Li Y, Fu B, Qian X. Liberal Versus Restricted Fluid Administration in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *International Heart Journal*. 2015;56 (2):192–5. DOI: 10.1536/ihj.14–288
234. Dunlay SM, Gheorghide M, Reid KJ, Allen LA, Chan PS, Hauptman PJ et al. Critical elements of clinical follow-up after hospital discharge for heart failure: insights from the EVEREST trial. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12 (4):367–74. DOI: 10.1093/eur-jhf/hfq019
235. Jones CD, Holmes GM, DeWalt DA, Erman B, Wu J-R, Cene CW et al. Self-reported recall and daily diary-recorded measures of weight monitoring adherence: associations with heart failure-related hospitalization. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14 (1):12. DOI: 10.1186/1471-2261-14-12

Овчинников А. Г.^{1,2}, Агеев Ф. Т.¹, Алёхин М. Н.³, Беленков Ю. Н.⁴, Васюк Ю. А.², Галявич А. С.⁵, Гиляревский С. Р.⁶, Лопатин Ю. М.^{7,8}, Мареев В. Ю.⁹, Мареев Ю. В.^{10,11}, Митьков В. В.⁴, Потехина А. В.¹, Простакова Т. С.¹, Рыбакова М. К.⁴, Саидова М. А.¹, Хадзегова А. Б.¹², Чернов М. Ю.¹³, Ющук Е. Н.², Бойцов С. А.¹

¹ Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁵ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

⁶ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Волгоград, Россия

⁸ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Волгоград, Россия

⁹ «Медицинский научно образовательный центр МГУ имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

¹⁰ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹¹ «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

¹² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

¹³ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко» Минобороны РФ, Москва, Россия

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ С ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА: ПОКАЗАНИЯ, МЕТОДОЛОГИЯ, ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласованное мнение экспертов, выработанное под эгидой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОСН) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ)

Диагностика сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) сопряжена с определенными трудностями, поскольку многие пациенты с СНсФВ имеют незначительную диастолическую дисфункцию левого желудочка и нормальное давление его наполнения в покое. Для улучшения диагностики СНсФВ используется диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой (или диастолический стресс-тест), позволяющая выявить признаки повышения давления наполнения во время нагрузки. В настоящем согласованном мнении экспертов разъясняется необходимость проведения диастолического стресс-теста для диагностики СНсФВ с клинической и патофизиологической точек зрения; определяются показания к тесту с описанием его методологических аспектов; рассматриваются вопросы применения теста у особых категорий пациентов.

Ключевые слова Эхокардиография; левый желудочек; давление наполнения; диастолическая дисфункция; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; диагностика; диастолический стресс-тест

Для цитирования Ovchinnikov A. G., Ageev F. T., Alekhin M. N., Belenkov Yu. N., Vasyuk Yu. A., Galyavich A. S. et al. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. *Kardiologia*. 2020;60(12):48–63. [Russian: Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алёхин М.Н., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. *Кардиология*. 2020;60(12):48–63]

Автор для переписки Овчинников Артем Германович. E-mail: artcardio@mail.ru

Введение

Половина пациентов с сердечной недостаточностью имеют сохраненную фракцию выброса (СНсФВ) [1]. Распространенность СНсФВ по отношению к другой

форме СН – с низкой фракцией выброса (ФВ), – ежегодно увеличивается на 1%, что связано с неуклонным старением населения развитых стран [2, 3]. СНсФВ характеризуется тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом:

согласно наблюдательным исследованиям каждый второй пациент с СНсФВ требует повторной госпитализации в течение полугода после выписки из стационара [3], а годовичная смертность среди пациентов с СНсФВ, которые были госпитализированы из-за обострения заболевания, достигает 30% [4]. Несмотря на огромную медицинскую и социальную значимость, до сих пор не найдены средства, способные улучшить прогноз при СНсФВ [5]. Во всем мире активно ведется поиск препаратов, позволяющих целенаправленно воздействовать на те или иные звенья патогенеза СНсФВ. Оценить эффективность этих препаратов можно будет лишь в клинических исследованиях, участники которых будут иметь грамотно верифицированный диагноз СНсФВ.

Диагностика СНсФВ вызывает большие сложности. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению сердечной недостаточности для того, чтобы поставить диагноз СНсФВ, необходимы:

- 1) симптомы или признаки СН,
- 2) сохраненная ФВ левого желудочка (ЛЖ) ($\geq 50\%$),
- 3) эхокардиографические доказательства диастолической дисфункции и повышенный уровень мозгового натрийуретического гормона [6, 7].

Основным гемодинамическим нарушением при СНсФВ является повышение давления наполнения ЛЖ (или среднего давления в левом предсердии (ЛП)), обусловленное диастолической дисфункцией [8]. Помимо диастолической дисфункции, к повышению давления наполнения могут приводить и некоторые другие патологические состояния сердца: пороки клапанов, ишемия миокарда, динамическая митральная недостаточность, динамическая обструкция выносящего тракта ЛЖ. Повышенное давление наполнения ЛЖ является основной причиной сердечной одышки и низкой переносимости физической нагрузки у пациентов с СН. Давление наполнения можно напрямую измерить при зондировании сердца, и это исследование является «золотым стандартом» диагностики СНсФВ [9]. Однако в силу дороговизны и инвазивного характера зондирование не подходит для повседневной клинической практики, и сегодня ведущее место в диагностике СНсФВ занимает эхокардиография, которая позволяет быстро и достаточно точно оценить диастолическую функцию и давление наполнения ЛЖ.

Согласно рекомендациям различных сообществ (руководству Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению сердечной недостаточности; совместному руководству Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации, посвященному ультразвуковой оценке диастолической функции ЛЖ) для постановки диагноза СНсФВ требуется обнаружение

ультразвуковых признаков повышенного давления наполнения ЛЖ: расширения ЛП, гипертрофии ЛЖ, легочной гипертензии, повышенного доплеровского соотношения E/e' [6, 10]. Однако повышенное давление наполнения ЛЖ в покое обычно встречается при далеко зашедших стадиях СН или при обострении заболевания, в то время как у пациентов с начальными стадиями заболевания и без признаков задержки жидкости давление наполнения в покое обычно нормальное и повышается лишь при нагрузке [9, 11, 12]. Как было показано в недавнем исследовании с применением инвазивных методов обследования, до 45% пациентов с СНсФВ в покое имеют давление наполнения ЛЖ (давление заклинивания в легочных капиллярах в конце выдоха) менее 15 мм рт. ст., однако при нагрузке оно значительно повышается (становится выше 25 мм рт. ст.) [13]. Это согласуется с хорошо известным фактом, что при СН самым частым нарушением диастолической функции ЛЖ является изолированное замедление расслабления, или диастолическая дисфункция I степени [10], при которой среднее давление в ЛП в покое нормальное, а уровень мозгового натрийуретического гормона находится в пределах нормальных значений [14].

Поэтому, если ориентироваться исключительно на вышеупомянутые критерии диагностики [6, 10], многим пациентам, страдающим СНсФВ, диагноз не будет своевременно установлен, что повлечет за собой задержку в назначении терапии. В исследовании, выполненном в клинике Мейо (США), где диагноз СНсФВ верифицировали с помощью зондирования сердца, вышеупомянутый диагностический алгоритм Европейского общества кардиологов показал недопустимо низкую чувствительность в выявлении пациентов с СНсФВ – всего в 60% [13]. Кроме того, у пожилых людей, которых среди пациентов с СНсФВ большинство, симптомы СН неспецифичны и могут быть связаны с внесердечными причинами, такими как анемия, ожирение или хроническая обструктивная болезнь легких [15]; в этом случае важно уточнить причину симптомов, поскольку от этого будет зависеть дальнейшее ведение и прогноз пациента.

Для улучшения диагностики СНсФВ рекомендуется использовать диастолический стресс-тест (ДСТ), представляющий собой разновидность трансторакальной стресс-эхокардиографии с дозированной физической нагрузкой и позволяющий выявить признаки повышения среднего давления в ЛП во время нагрузки. Согласно недавним европейским рекомендациям по диагностике СНсФВ проведение ДСТ является важнейшим компонентом диагностического алгоритма СНсФВ [16]. На сегодняшний день доказана высокая воспроизводимость ДСТ, его корректность в отражении давления наполнения и высокая прогностическая значимость. На-

Рисунок 1. Механизмы повышения минутного объема сердца при нагрузке



Значительное увеличение минутного объема сердца при нагрузке достигается за счет нескольких четко скоординированных эффектов: артериальной вазодилатации, положительного люситропного эффекта, повышения сократимости обоих желудочков, частоты сердечных сокращений и преднагрузки. ЛЖ — левый желудочек; ЧСС — частота сердечных сокращений, УО – ударный объем.

стоящее согласованное мнение экспертов направлено на обоснование необходимости широкого внедрения данного неинвазивного теста в структуру обследования пациентов с подозрением на СНсФВ и имеет целью разъяснить необходимость проведения ДСТ для диагностики СНсФВ с клинической и патофизиологической точек зрения; определить показания к тесту с описанием его методологических аспектов; рассмотреть вопросы применения теста у особых категорий пациентов.

Ключевые положения:

- Симптомы СН мало специфичны, и для диагностики СНсФВ необходимо доказать наличие у пациента повышения давления наполнения ЛЖ.
- У многих пациентов с СНсФВ, особенно у лиц с диастолической дисфункцией I степени, давление наполнения ЛЖ в покое нормальное, но повышается при нагрузке, что можно выявить с помощью ДСТ.

Патофизиологическое обоснование использования диастолического стресс-теста для диагностики СНсФВ

Для того чтобы организм нормально переносил физическую нагрузку необходимо, чтобы минутный объем сердца увеличился в несколько раз, при этом давление наполнения обоих желудочков должно оставаться нормальным [17]. У здоровых людей во время нагрузки минутный объем сердца возрастает за счет нескольких четко скоординированных механизмов: увеличения сократимо-

сти и ускорения активного расслабления обоих желудочков, системной вазодилатации, повышения частоты сердечных сокращений, повышения преднагрузки (рис. 1) [18]. Повышение преднагрузки происходит за счет увеличения венозного возврата к сердцу [19] и направлено на дополнительное растяжение кардиомиоцитов, по механизму Франка–Старлинга это заставляет их сильнее сокращаться, что и приводит к повышению ударного объема. Росту последнего в немалой степени способствует системная вазодилатация, благодаря чему облегчается изгнание крови из ЛЖ [20].

Поддержание нормального давления наполнения ЛЖ при нагрузке является весьма сложной задачей, поскольку увеличение объема наполнения и уменьшение времени наполнения (из-за синусовой тахикардии) создают «благоприятные» условия для роста давления наполнения. Однако в норме этого не происходит, что достигается за счет значительного ускорения процессов активного расслабления и усиления присасывающего эффекта миокарда [21]. Последний связан с эластической отдачей пружинных элементов сердца – внутриклеточных молекул титина и интерстициального коллагена (в меньшей степени), а также от скорости закачивания ионов кальция в саркоплазматический ретикулум с помощью молекул SERCA – специальной кальциевой АТФ-азы, расположенной на поверхности саркоплазматического ретикулума. При нагрузке значительное ускорение процесса расслабления происходит благодаря люсинотропному действию норадреналина, который через фосфорилирование регуляторного белка фосфоламбана повышает активность молекул SERCA, тем самым обеспечивая более быстрое закачивание ионов кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум кардиомиоцита. Увеличению присасывающего эффекта ЛЖ способствует повышение сократимости желудочка при нагрузке, что приводит к более сильному сжатию титиновых пружин и, соответственно, к их более сильной отдаче во время диастолы.

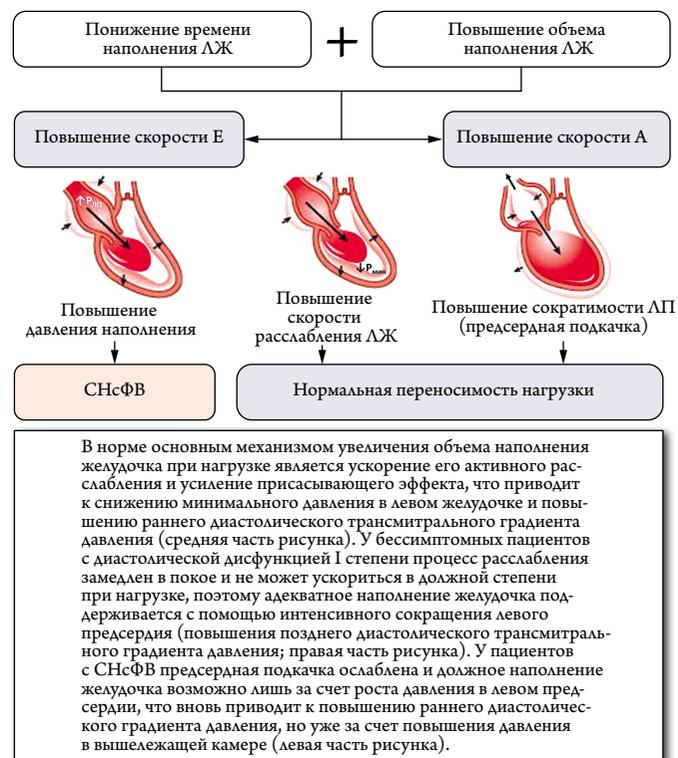
Благодаря ускорению процесса расслабления и усилению присасывающего эффекта при нагрузке (оба эффекта проявляется в виде повышения скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу – скорости e') снижается минимальное давление в ЛЖ, что приводит к повышению раннего диастолического трансмитрального градиента давления и скорости раннего диастолического кровотока – скорости E (рис. 2) [22]. Поэтому у здоровых людей при нагрузке скорости E и e' возрастают примерно в равной степени, и соотношение E/ e' почти не изменяется [23, 24]. Кроме того, при нагрузке значительно повышается податливость левого желудочка, предположительно за счет цАМФ-зависимого фосфорилирования молекул титина [25], благодаря чему увеличивается «вместимость» желудочка, и он легко

справляется с повышенной преднагрузкой. Способность сердца увеличивать объем своего наполнения при нагрузке без сопутствующего повышения давления наполнения называется диастолическим резервом. Доказано, что доплеровские показатели диастолической функции при нагрузке точнее отражают переносимость нагрузки по сравнению с их величинами, зарегистрированными в покое [16]. Так, чем выше скорость e' при нагрузке (то есть чем более «сохранен» диастолический резерв), тем выше максимальное потребление кислорода.

При большинстве заболеваний сердца самым ранним нарушением диастолической функции является замедление расслабления, или диастолическая дисфункция I степени [26]. В норме процесс расслабления длится 100–140 мс и полностью завершается в фазу быстрого наполнения; при диастолической дисфункции I степени расслабление завершается позже, ближе к концу диастолы. Помимо этого, у этих пациентов ослаблен диастолический резерв, и при нагрузке, когда время наполнения значительно сокращается, скорость расслабления возрастает в меньшей степени, чем нужно, из-за чего процесс расслабления может не успеть завершиться к окончанию диастолы [27]. Из-за ослабления диастолического резерва желудочек также не в состоянии уменьшить свое минимальное давление в раннюю диастолу и тем самым усилить свой присасывающий эффект [28]. Однако у пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией I степени нормальное наполнение желудочка в покое, равно как и адекватное увеличение объема наполнения, поддерживается за счет усиления сократимости ЛП – активации предсердной подкачки (рис. 2). Важно, что с помощью этого механизма поддерживается нормальное давление наполнения: безусловно, в момент предсердной систолы давление в ЛП повышается, но поскольку продолжительность систолы предсердий не превышает 100–150 мс, среднее давление в ЛП (которое измеряют на протяжении всего сердечного цикла) остается нормальным.

У пациентов с СНсФВ так же, как и у бессимптомных пациентов с диастолической дисфункцией I степени, ослаблен диастолический резерв, из-за чего они не способны в должной мере увеличить скорость расслабления миокарда при нагрузке, однако у них, в отличие от бессимптомных пациентов, также ослаблен и резерв сокращения ЛП. В результате дисфункции ЛП должный прирост объема наполнения ЛЖ при нагрузке и, соответственно, увеличение предсердно-желудочкового градиента давления и скорости E возможно лишь за счет роста среднего давления в ЛП (рис. 2) [29, 30]. Скорость e' при нагрузке если и повышается, то в существенно меньшей степени, чем скорость E , что приводит к существенному росту соотношения E/e' [31–34].

Рисунок 2. Способы поддержания должного наполнения левого желудочка при нагрузке



ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ЧСС – частота сердечных сокращений; А – скорость наполнения левого желудочка в систолу предсердий; E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; РЛП – среднее давление в левом предсердии; $P_{\text{мин}}$ – минимальное давление в левом желудочке.

Сократимость ЛП у пациентов с СНсФВ может быть снижена как за счет необратимых органических изменений в предсердии (что гемодинамически проявляется в виде так называемой необратимой рестрикции), так и за счет функциональных изменений. В последнем случае дисфункция предсердия возникает в результате значимого повышения его посленагрузки (в виде давления в ЛЖ перед систолой предсердий), с которой ЛП не в состоянии справиться, из-за чего его сократимость падает – возникает так называемое посленагрузочное разобщение [35]. В свою очередь, высокая посленагрузка на ЛП связана с повышением жесткости ЛЖ в результате фиброза миокарда и снижения растяжимости кардиомиоцитов. В последнем случае имеет место окисление пружинных элементов молекул титина и их изоформный сдвиг в сторону синтеза более «жестких» молекул типа N2B взамен более растяжимых молекул типа N2A [25].

При СНсФВ давление ЛЖ перед предсердной систолой в покое обычно нормальное, однако при нагрузке существенно повышается, что связано с острым повышением жесткости ЛЖ [27]. Неспособность ЛП сокращаться под действием высокой посленагрузки носит обратимый

характер, поэтому гемодинамическая разгрузка сердца с помощью диуретиков часто сопровождается восстановлением сократимости ЛП и улучшением наполнения ЛЖ [35]. Показано, что функциональные нарушения ЛП являются самыми ранними патофизиологическими нарушениями при переходе от бессимптомного течения заболевания к СНсФВ [36, 37]. Поскольку на ранней стадии СН среднее давление в ЛП повышается лишь при нагрузке, его объем может быть нормальным [36, 37].

При СНсФВ даже с помощью повышения давления наполнения во время нагрузки ЛЖ не удастся увеличить свой ударный объем в должной мере, что приводит к недостаточному поступлению кислорода к работающим мышцам [38, 39].

Ключевые положения:

- Основным механизмом нормальной переносимости нагрузки является усиление присасывающего эффекта ЛЖ вследствие ускорения процессов активного расслабления, что позволяет значительно увеличить наполнение желудочка без роста давления наполнения.
- У пациентов с СНсФВ поддержание адекватного наполнения ЛЖ при нагрузке возможно лишь ценой повышения давления наполнения.

Оценка давления наполнения левого желудочка при нагрузке и клинические показания для использования диастолического стресс-теста для диагностики СНсФВ

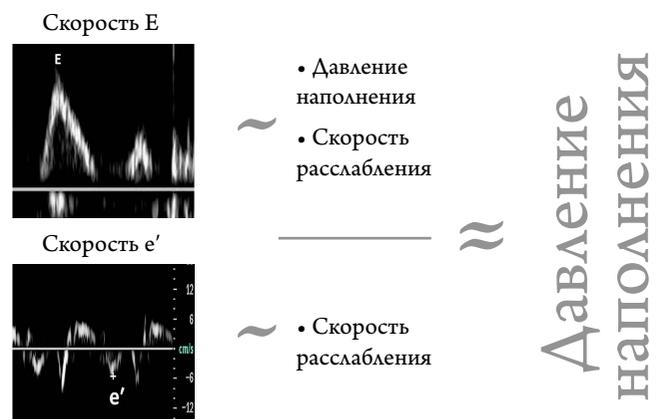
Во время ДСТ динамику давления наполнения ЛЖ обычно оценивают по соотношению максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (соотношению E/e') [10, 13, 31, 32, 34, 40–42]. На сегодняшний день соотношение E/e' является лучшим неинвазивным способом оценки давления наполнения [43–46]. Скорость E определяется градиентом давления между ЛП и ЛЖ в раннюю диастолу. Этот градиент может быть увеличен в результате роста среднего давления в ЛП и/или снижения минимального давления в ЛЖ, которое, в свою очередь, определяется скоростью расслабления его миокарда. Поэтому одна и та же скорость E может быть зарегистрирована как при нормальном, так и при повышенном давлении в ЛП, и по одной лишь скорости E нельзя судить о давлении в ЛП. Однако это ограничение можно преодолеть, если произвести индексацию скорости E по скорости e' как показателю, точно отражающему состояние расслабления ЛЖ [24, 47–49], что позволит определить ту долю давления в ЛП, которую приходится «затрачивать» на «преодоление» влияния со стороны замедленного расслабления с целью

поддержания требуемого раннего диастолического градиента давления (рис. 3). При оценке скорости e' и соотношения E/e' следует усреднять значения скоростей e' , измеренных в медиальной и латеральной частях митрального фиброзного кольца с помощью тканевого импульсно-волнового доплеровского исследования [10, 16, 32].

В норме соотношение E/e' при нагрузке почти не изменяется, оставаясь в пределах от 6 до 8 [23, 50]. Если же при нагрузке повышается давление наполнения, то параллельно этому повышается и соотношение E/e' , и если оно достигнет 15, то проба считается положительной [16]. Показано, что соотношение $E/e' \geq 15$ при нагрузке с очень высокой специфичностью позволяет выявить пациентов со сниженной переносимостью нагрузки [31, 51] и значительно улучшает точность диагностики СНсФВ [13]. На рисунке 4 представлено два примера: пациент с несердечной одышкой, у которого соотношение E/e' при нагрузке почти не изменилось, и пациент с СНсФВ, у которого на высоте нагрузки отмечалось значительное повышение соотношения E/e' .

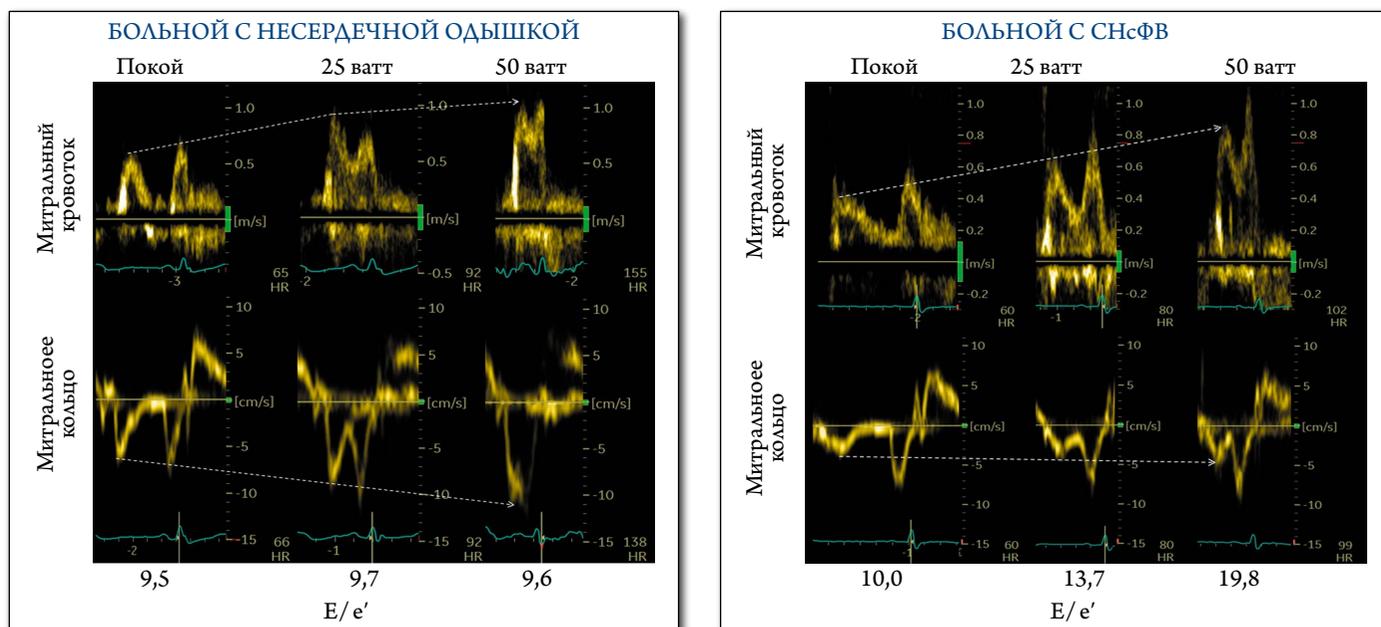
О давлении наполнения ЛЖ можно судить и по величине давления в легочной артерии. Это связано с тем, что среднее давление в ЛП является важнейшим компонентом давления в легочной артерии (наряду с ударным объемом правого желудочка и легочным сосудистым сопротивлением), и, если при нагрузке произойдет повышение давления в ЛП, одновременно с этим повысится и давление в легочной артерии. В исследовании с применением инвазивного контроля у 88% пациентов с СНсФВ отмечалось значимое повышение систолического давления в легочной артерии при нагрузке, и если оно пре-

Рисунок 3. Использование доплеровского соотношения E/e' для оценки давления наполнения левого желудочка



Скорость раннего диастолического трансмитрального кровотока (E) зависит от давления наполнения и расслабления миокарда, в то время как скорость диастолического подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу (e') зависит преимущественно от процесса расслабления. Если произвести индексацию скорости E по скорости e' (то есть разделить одну скорость на другую), то влияние расслабления на скорость E будет устранено, и соотношение E/e' будет напрямую отражать давление наполнения.

Рисунок 4. Использование диастолического стресс-теста у бессимптомного пациента с диастолической дисфункцией I степени (слева) и у пациента с СНсФВ (справа)



У бессимптомного пациента при нагрузке скорости E и e' увеличились примерно в равной степени, в результате чего соотношение E/e' не изменилось. У пациента с СНсФВ скорость E увеличилась в гораздо большей степени, чем скорость e', что привело к существенному росту соотношения E/e'.

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; E/e' – соотношение максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу.

вышло 45 мм рт.ст, то это с чувствительностью 96% и специфичностью 95% свидетельствовало о наличии у пациента СНсФВ [11].

При эхокардиографии о давлении в легочной артерии обычно судят по скорости трикуспидальной регургитации, и чем она выше, тем выше градиент давления между правым желудочком и правым предсердием и, соответственно, выше давление в легочной артерии [52]. При условии получения потока трикуспидальной регургитации приемлемого качества, скорость этого потока очень тесно соотносится с инвазивно измеренным систолическим давлением в легочной артерии как в покое, так и при нагрузке [41]. Если скорость трикуспидальной регургитации при нагрузке превышает 3,4 м/с, то это существенно повышает точность диагностики СНсФВ [16]. Ранее предлагали меньшую точку разделения – в 2,8 м/с [10], однако поскольку при нагрузке рост давления в легочной артерии (и, соответственно, скорости трикуспидальной регургитации) может быть обусловлен гипердинамической реакцией правого желудочка и существенным увеличением его ударного объема [10], в настоящее время предлагается использовать более высокую точку разделения – в 3,4 м/с [16]. В любом случае диагноз СНсФВ не может быть выставлен лишь на основании изолированного повышения скорости трикуспидальной регургитации (то есть без должного повышения соотношения E/e'), поскольку значимый изолированный рост давле-

ния в легочной артерии может быть связан со скрытой артериальной легочной гипертензией [53].

Следует помнить об ограничениях использования соотношения E/e' и максимальной скорости трикуспидальной регургитации для оценки давления наполнения ЛЖ. В нескольких исследованиях было показано, что соотношение E/e' не более чем умеренно, хотя и высоко достоверно, коррелирует с инвазивно измеренным давлением наполнения при нагрузках различной интенсивности: от повседневной до субмаксимальной [13, 31, 51, 54]. При нагрузке соотношение E/e' возрастает в меньшей степени, чем инвазивно измеренное давление наполнения, что приводит к недооценке давления наполнения по соотношению E/e' на высоте нагрузки [13]. Соотношение E/e' мало информативно при выраженном обзвествлении митрального кольца, поскольку в этом случае низкая скорость e' связана с существенным ограничением подвижности базальных участков ЛЖ из-за кальциноза кольца [55].

ДСТ можно использовать для оценки эффективности терапии у пациентов с низкой ФВ, однако у этих пациентов соотношение E/e' соотносится с давлением наполнения ЛЖ слабее, чем при СНсФВ [56]. Возможно, это связано с тем, что при низкой сократимости и расширении ЛЖ скорость e' в большей степени зависит от давления наполнения (от растягивающей силы), нежели от процесса расслабления. При СНсФВ скорость e', напротив,

в основном зависит от расслабления миокарда, поэтому по мере роста давления наполнения скорость e' будет повышаться в меньшей степени, чем при СН с низкой ФВ (СНнФВ), что при сопоставимом повышении давления наполнения приведет к большему приросту соотношения E/e' по сравнению с пациентами с СНнФВ [57].

Основным недостатком использования максимальной скорости трикуспидальной регургитации для оценки динамики давления наполнения является невозможность получить доплеровский спектр струи регургитации приемлемого качества почти у половины пациентов [13].

Динамику давления наполнения ЛЖ при нагрузке также можно оценивать по времени замедления раннего диастолического кровотока (DT). При повышении давления наполнения ЛЖ этот интервал уменьшается более чем на 50 мс от исходной величины [10]. Во время нагрузки также важно следить за возможным появлением/усилением митральной недостаточности или динамической обструкции выносящего тракта ЛЖ; подобные состояния могут самостоятельно приводить к повышению давления наполнения.

Одним из косвенных признаков повышения давления наполнения ЛЖ при нагрузке является визуальное улучшение качества двухмерных изображений по сравнению с покоем. В основе этого феномена лежит уменьшение оттока крови из легочного микроциркуляторного русла в ЛП по мере роста давления в его полости, из-за чего увеличивается кровенаполнение легких и, соответственно, уменьшается их «воздушность» – создаются оптимальные условия для проведения ультразвука. Этот признак в силу своей субъективности сам по себе не имеет значения, но может быть использован для подкрепления диагноза СНсФВ при наличии соответствующей динамики соотношения E/e' и скорости трикуспидальной недостаточности.

ДСТ в первую очередь показан пациентам с нормальной ФВ, одышкой и диастолической дисфункцией I степени (изолированным замедлением расслабления и нормальным давлением наполнения ЛЖ в покое) для уточнения генеза одышки. Если во время ДСТ повышается давление наполнения, сердечный характер одышки не вызывает сомнений, и диагноз СНсФВ становится правомочным. Лицам, у которых отсутствуют какие-либо структурные сердечные нарушения и определяется нормальная диастолическая функция в покое (скорость e' , измеренная в медиальной части митрального кольца ≥ 7 см/сек и скорость e' , измеренная в латеральной части митрального кольца ≥ 10 см/сек), ДСТ не нужен, поскольку вероятность выявления у них повышения давления наполнения при нагрузке крайне низка [10].

У пациентов с повышенным давлением наполнения ЛЖ в покое (у пациентов с диастолической дисфункцией

II–III степени или у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечно-сосудистыми заболеваниями) нет необходимости в подтверждении СНсФВ с помощью ДСТ, поскольку диагноз СНсФВ у этих пациентов доказан самим фактом повышения давления наполнения в покое. Однако стресс-тест у них может быть выполнен для исключения ишемии миокарда, оценки переносимости нагрузки и эффективности лечения [34, 58]. Следует помнить о том, что у пациентов с длительным повышением давления наполнения ЛЖ часто развивается смешанная пре- и посткапиллярная легочная гипертензия [59, 60], в результате чего соотношение E/e' при нагрузке может остаться неизменным или даже снижаться [61]. Это связано с уменьшением притока крови к левым камерам сердца из-за ослабления сократительного резерва правого желудочка, функционирующего в условиях высокого легочного сосудистого сопротивления [62].

В целом ДСТ дает ложноположительный результат у 20% бессимптомных пациентов [13], и в сомнительных случаях для уточнения диагноза рекомендовано зондирование сердца, в том числе и при нагрузке [16].

Ключевые положения:

- Критерием положительного ДСТ является доплеровское соотношение $E/e' \geq 15$ на любой ступени нагрузки, однако точность диагностики СНсФВ существенно возрастает, если одновременно с этим максимальная скорость трикуспидальной регургитации превышает 3,4 м/с.
- При оценке соотношения E/e' следует усреднять значения скоростей e' , измеренных в медиальной и латеральной частях митрального фиброзного кольца.
- Основным ограничением использования соотношения E/e' при ДСТ является недостаточно высокая корреляция с инвазивно измеренным давлением наполнения при нагрузке, а скорости трикуспидальной регургитации – частое отсутствие у пациентов сколь-либо заметной струи регургитации, из-за чего невозможно получить доплеровский спектр этой струи приемлемого качества.
- ДСТ в первую очередь показан больным с нормальной ФВ, одышкой и диастолической дисфункцией I степени для уточнения генеза одышки. Если во время ДСТ доплеровское соотношение $E/e' \geq 15$ (с или без повышения скорости трикуспидальной регургитации $> 3,4$ м/с), то диагноз СНсФВ становится очевидным. Если соотношение E/e' во время нагрузки остается менее 15, целесообразно рассмотреть альтернативную причину одышки.
- У пациентов с нормальной ФВ, у которых давление наполнения ЛЖ повышено уже в покое (с диастолической дисфункцией II–III степени), диагноз СНсФВ

не вызывает сомнений, однако у таких пациентов ДСТ может быть выполнен для выявления стресс-индуцированной ишемии миокарда и оценки переносимости нагрузки.

- Лицам, у которых отсутствуют какие-либо структурные сердечные нарушения и определяется нормальная диастолическая функция в покое, ДСТ не нужен, поскольку вероятность выявления у них повышения давления наполнения при нагрузке крайне низка.
- При невозможности проведения ДСТ или его низкой информативности для уточнения диагноза может быть обсуждена необходимость проведения зондирования сердца с нагрузочным тестом.

Дополнительные параметры оценки состояния левого желудочка при диастолическом стресс-тесте

Снижение диастолического резерва проявляется не только в виде повышения давления наполнения ЛЖ (соотношения E/e'), но и в виде недостаточного ускорения процесса активного расслабления, что можно оценить с помощью такого показателя, как диастолический функциональный резерв (ДФР), рассчитав последний по одной из формул:

$$\text{ДФР} = \Delta e' \times e'_{\text{в покое}}$$

или

$$\text{ДФР} = \Delta e' \times (1 - 1/e'_{\text{в покое}})$$

Обе формулы учитывают изменение скорости e' при нагрузке ($\Delta e'$) относительно исходной величины ($e'_{\text{в покое}}$). Значимость ДФР была протестирована в нескольких исследованиях. В корейском исследовании На J. с соавт. показали, что уменьшение ДФР соотносится с повышением упругости ЛЖ (рассчитанной как отношение E/e' к ударному объему ЛЖ) и низкой переносимостью нагрузки [63]. В исследовании Gibby C. с соавт. ДФР и соотношение E/e' при нагрузке ассоциировались с переносимостью нагрузки, однако соотношение E/e' лучше, чем ДФР, коррелировало с прочими показателями, отражающими состояние диастолической функции: возрастом, артериальной гипертонией, толщиной миокарда ЛЖ [64]. Поскольку повышение давления наполнения является конечным гемодинамическим проявлением диастолических нарушений, в настоящее время рекомендуется рассматривать соотношение E/e' при нагрузке, как наилучший кумулятивный показатель состояния диастолического резерва [40].

У многих пациентов с СНсФВ имеет место не только нарушение диастолического резерва, но и снижение систолического резерва, когда при нагрузке ЛЖ не в состоянии увеличить свою сократимость в должной степени [65, 66]. В этом случае оценить снижение систолического резерва можно несколькими способами, напри-

мер, по факту отсутствия должного увеличения ударного объема. Для этого с помощью импульсно-волнового доплеровского исследования следует зарегистрировать кровотоки в выносящем тракте ЛЖ, и, зная диаметр выносящего тракта желудочка, можно вычислить ударный объем по формуле:

$$\text{УО} = 2\pi r^2 \times \text{VTI}_{\text{ВТЛЖ}}$$

где УО – ударный объем, r – радиус выносящего тракта ЛЖ, $\text{VTI}_{\text{ВТЛЖ}}$ – интеграл линейной скорости кровотока в выносящем тракте ЛЖ.

Поскольку при нагрузке диаметр выносящего тракта почти не меняется, о динамике ударного объема можно судить по соотношению интегралов линейной скорости кровотока в выносящем тракте ЛЖ, измеренной на высоте нагрузки и в покое. При нагрузке ударный объем ЛЖ увеличивается в среднем на 40% [18]; у пациентов же со сниженным систолическим резервом степень повышения будет меньшей.

Во время ДСТ можно оценить динамику минутного объема сердца по формуле:

$$\text{Минутный объем сердца} = \text{УО} \times \text{ЧСС}$$

где УО – ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений.

У здоровых людей во время нагрузки минутный объем сердца возрастает в 3 раза, в то время как у пациентов с СНсФВ – лишь в 1,4 раза [30], что связано не только со снижением сократительного резерва (недостаточным приростом ударного объема), но и ослаблением хронотропного резерва, или степени прироста ЧСС – одного из ключевых проявлений СНсФВ [65–69]. В недавнем мета-анализе было показано, что ослабление хронотропного резерва, наряду с повышением давления наполнения ЛЖ, играет ключевую роль в ограничении переносимости нагрузки у пациентов с СНсФВ [70].

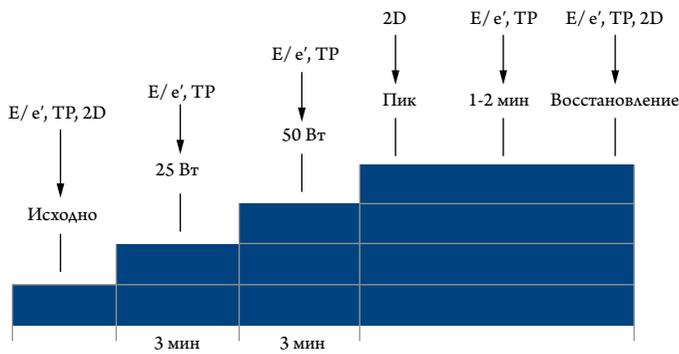
Ключевое положение:

- Дополнительные параметры оценки состояния ЛЖ при ДСТ не рекомендованы для диагностики СНсФВ, но могут быть использованы для оценки тяжести нарушений резервов сердца и оценки эффективности терапии, особенно в клинических исследованиях.

Методология проведения диастолического стресс-теста

Перед тем, как приступить к ДСТ, необходимо выполнить эхокардиографическое исследование в покое с тщательной оценкой систолической и диастолической функции ЛЖ [10, 71]. При проведении ДСТ в качестве физической нагрузки обычно используют велоэргометрию в положении лежа. Во многом это связано с тем, что во всех клинических исследованиях, где доплеровские показатели при ДСТ сопоставлялись с инвазивно изме-

Рисунок 5. Стандартный протокол проведения диастолического стресс-теста



Вт – ватты; TP – скорость трикуспидальной регургитации; E/e' – соотношение максимальных скоростей раннего диастолического трансмитрального кровотока и диастолического подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу; 2D – двухмерная эхокардиография.

ренным давлением наполнения использовали исключительно велоэргометрию в положении лежа, поскольку лишь в этом случае можно одновременно провести зондирование и эхокардиографическое исследование. Однако для ДСТ также можно использовать велоэргометрию в положении сидя и тредмил-тест, но в этих случаях регистрация показателей диастолической функции возможна лишь по завершении теста и при переходе в горизонтальное положение тела [10, 32]. В любом случае выбор способа нагрузки зависит от навыков специалиста и от имеющегося в распоряжении оборудования.

Большинство экспертов не поддерживают использование для ДСТ лекарственной пробы с добутамином, поскольку в этом случае не удастся в полной мере воспроизвести повседневную физическую активность, что является важнейшим условием оценки переносимости нагрузки [10, 32]. Кроме того, при пробе с добутамином соотношение E/e' слабо отражает динамику инвазивно измеренного давления наполнения ЛЖ [72, 73], что делает эту пробу мало пригодной для ДСТ.

Существует несколько протоколов нагрузки на велоэргометре; самый распространенный вариант предусматривает начальную нагрузку в 25 Вт в течение 3 минут с последующим приростом в 25 Вт каждые 3 минуты до появления симптомов, не позволяющих продолжить выполнение теста или стремиться к достижению целевой ЧСС (85% от максимальной ЧСС, которая, в свою очередь, рассчитывается по формуле $[220 - \text{возраст}]$). В течение всего теста пациент должен поддерживать скорость педалирования в 60 оборотов в минуту. Именно этот нагрузочный протокол заявлен как основной в актуальном руководстве Европейской ассоциации по сердечной недостаточности, посвященном диагностике СНсФВ [16], а также в совместном руководстве Американского обще-

ства эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по использованию стресс-эхокардиографии по показаниям, не связанным с диагностикой ишемической болезни сердца (ИБС) (рис. 5) [32]. Вместо трехминутных ступеней можно использовать двухминутные ступени, однако при этом сокращается время, отводимое на выведение нужных позиций и регистрацию доплеровских показателей [58].

Основной недостаток протокола с приростом нагрузки в 25 Вт – достаточно резкое увеличение нагрузки при переходе со ступени на ступень. Из-за этого максимальная достижимая нагрузка оказывается где-то между ступенями, что препятствует точной оценке функционального резерва и снижает чувствительность пробы. Поэтому можно использовать более щадящий протокол с начальной нагрузкой в 15 Вт и ежеминутным повышением на 5 Вт до достижения ЧСС в $100-110 \text{ мин}^{-1}$ или появления соответствующих симптомов. Этот вариант предпочтителен для пожилых и ослабленных пациентов с выраженными функциональными ограничениями, у которых прирост в 25 Вт между ступенями может оказаться непреодолимым барьером [33]. При тредмил-тесте обычно используют стандартный протокол Брюса; у пожилых пациентов с низкой двигательной активностью может быть использован модифицированный протокол Брюса [58].

На протяжении всего теста следует внимательно следить за артериальным давлением, ЧСС, а также за появлением симптомов. Обычно пациенты прекращают нагрузочный тест из-за утомления, одышки или слабости в мышцах ног. Многие пациенты с СНсФВ страдают артериальной гипертонией, и во время теста у них может быстро и значительно повыситься артериальное давление. Одной из основных причин преждевременного прекращения нагрузки при СНсФВ является недостаточно быстрый прирост ЧСС, или ослабление хронотропного резерва. Хронотропная недостаточность определяется, как и неспособность организма «разогнать» ЧСС выше 70–80% от максимальной величины [74–76].

Считается, что пациент плохо переносит нагрузку, если выполненная им нагрузка не превышает 75% от возрастной нормы [16]. Пациенты с СНсФВ обычно прекращают нагрузку раньше обычного, не достигая и 100 Вт. Однако хорошо тренированные пациенты могут переносить большую нагрузку; впрочем, у них так же, как и у остальных пациентов с СНсФВ, повышается давление наполнения ЛЖ.

В ходе ДСТ соотношение E/e' и скорость трикуспидальной регургитации регистрируют исходно, на каждой ступени нагрузки, на высоте нагрузки (если нет полного слияния волн E и A трансмитрального кровотока) или через 1–2 минуты после прекращения нагрузки (если есть

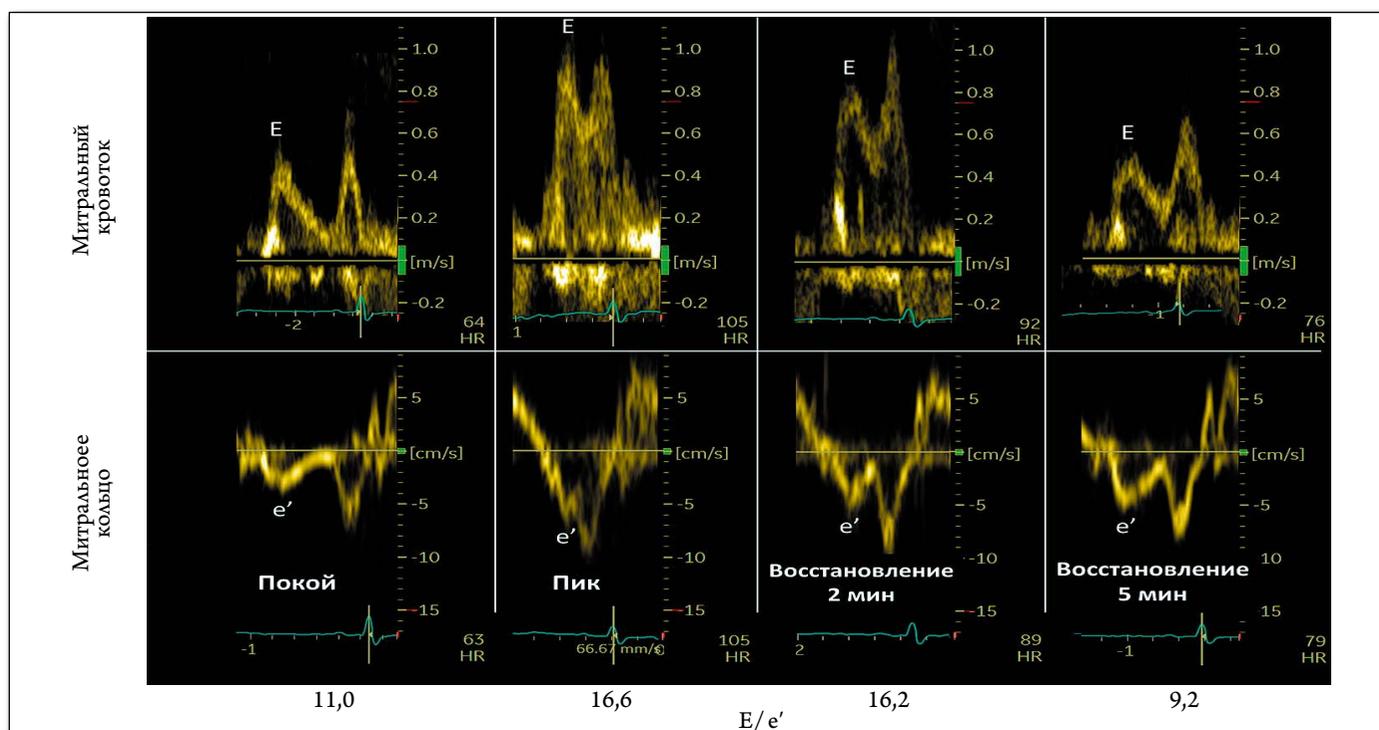
полное слияние волн E и A; подробнее см. ниже), а также в восстановительном периоде, обычно через 2–3 минуты после прекращения нагрузки. При СНсФВ давление наполнения ЛЖ при нагрузке обычно повышается очень быстро – в течение первых двух минут [11], что позволяет получить четкое представление о его динамике уже в самом начале ДСТ, когда ЧСС сравнительно невелика, а визуализация оптимальна при использовании велоэргометра с наклонным ложем. Это особенно важно при проведении теста у пожилых людей, которые в силу возраста и часто сопутствующих заболеваний опорно-двигательного аппарата не в состоянии выполнить интенсивную нагрузку.

Если на высоте нагрузки отмечается полное слияние волн E и A (а также волн e' и a'), то соотношение E/e' следует рассчитать или непосредственно перед полным слиянием волн E и A в ходе нагрузки или уже после завершения теста, дождавшись разъединения волн E и A [10, 32]. Полное слияние волн E и A чаще встречается при тредмил-тесте, при котором обычно достигается более высокая ЧСС по сравнению с велоэргометрией в положении лежа. Повышение давления наполнения, спровоцированное нагрузкой, обычно нормализуется не сразу после прекращения нагрузки, а лишь спустя 1–2 минуты [63], что позволяет зарегистрировать скорости E и e' не на высоте нагрузки, а позже, когда ЧСС снижается настолько, что волны E и A и волны e' и a' успевают разъ-

единиться (рис. 6). В течение же того времени по завершении нагрузки, пока еще сохраняется слияние доплеровских волн, можно оценить локальную сократимость ЛЖ, а также максимальную скорость трикуспидальной регургитации, на которую ЧСС существенно не влияет. Отсроченная регистрация соотношения E/e' позволяет избежать помех, связанных с интенсивным движением туловища пациента при максимальных нагрузочных усилиях. Использование контрастных веществ с целью улучшения визуализации ЛЖ делает невозможным точно измерить скорость e'; в этом случае динамику давления наполнения оценивают по скорости трикуспидальной недостаточности.

В ряде эхокардиографических лабораторий ДСТ совмещают с кардиопульмональным нагрузочным тестом, что позволяет не только оценивать динамику давления наполнения ЛЖ при нагрузке, но и предельно точно определять переносимость нагрузки [77–81]. Основным ограничением подобного подхода является дискомфорт пациента из-за множества приспособлений, расположенных на его лице и теле, из-за чего он может преждевременно прекратить выполнять нагрузку. Критерием сниженной переносимости нагрузки является пиковое потребление кислорода <20 мл/кг/мин, а критерием вентилиционной неэффективности – наклон соотношения минутной вентилиции к образованию оксида углерода (VE/VCO₂) ≥30 [82, 83].

Рисунок 6. Принцип регистрации соотношения E/e' при диастолическом стресс-тесте



При СНсФВ повышение скорости E, достигнутое при нагрузке, сохраняется в течение нескольких минут после ее прекращения, что позволяет оценивать соотношение E/e' не на самой высоте нагрузки, а несколько позже.

Ключевые положения:

- При проведении ДСТ предпочтение следует отдавать велоэргометрии в положении лежа; оптимальным является протокол с начальной нагрузкой в 25 Вт в течение 3 минут с последующим приростом на 25 Вт каждые 3 минуты до достижения целевой ЧСС (85% от максимальной) или появления симптомов, не позволяющих продолжить выполнение теста.
- У пожилых пациентов с выраженными функциональными ограничениями возможно применение более щадящего протокола с начальной нагрузкой в 15 Вт и ежеминутным повышением на 5 Вт до достижения ЧСС в 100–110 мин – 1 или появления соответствующих симптомов.
- Лекарственная проба с добутамином не рекомендована для ДСТ.
- Во время ДСТ динамику давления наполнения ЛЖ оценивают по соотношению E/e' и максимальной скорости трикуспидальной регургитации; эти показатели регистрируют исходно, на каждой ступени нагрузки, на высоте нагрузки или в течение 1–2 минут после ее завершения, а также в восстановительном периоде.
- Если на высоте нагрузки отмечается полное слияние волн E и A доплеровского спектра трансмитрального диастолического потока из-за высокой ЧСС, то сначала оценивают локальную сократимость ЛЖ и максимальную скорость трикуспидальной регургитации, а сразу после разъединения волн E и A измеряют скорости E и e' .

Пример использования диастолического стресс-теста для диагностики СНсФВ

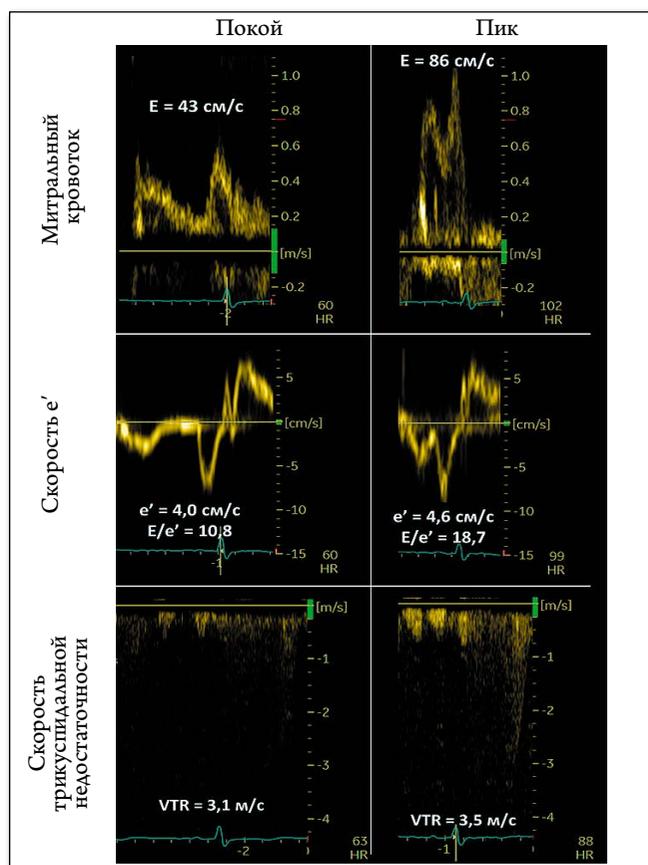
Женщина, 72 лет, с артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа и ожирением 2-й степени жалуетса на одышку при незначительной физической нагрузке. При эхокардиографии у пациентки выявлена нормальная ФВ (55%), незначительная концентрическая гипертрофия ЛЖ (индекс массы миокарда 105 г/м^2), незначительное увеличение ЛП (индекс максимального объема 35 мл/м^2), диастолическая дисфункция I степени, снижение скоростей e' , измеренных в медиальной и латеральной частях митрального фиброзного кольца и мало информативное соотношение E/e' из «серой зоны» (10,8; то есть больше 8, но меньше 15); в анализе крови нормальный уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического гормона (105 пг/мл при норме $<125 \text{ пг/мл}$). При функциональном исследовании внешнего дыхания выявлены вентиляционные нарушения по обструктивному типу умеренной степени выраженности, что не позволяло исключить заболевание легких, как основную причину одышки. Поскольку диа-

столическая дисфункция у пациентки была незначительной, а уровень мозгового натрийуретического гормона был в пределах нормы, для исключения СНсФВ и уточнения характера одышки пациентке была выполнена велоэргометрия в положении лежа, в ходе которой у пациентки возникла выраженная одышка, и она смогла выполнить нагрузку всего в 50 Вт. В ходе теста было выявлено повышение соотношения E/e' с 10,8 до 18,7 и максимальной скорости трикуспидальной регургитации с 3,1 до 3,5 м/с (рис. 7). Подобные изменения однозначно свидетельствовали о повышении давления наполнения ЛЖ, что позволило диагностировать СНсФВ.

Прогностическая значимость диастолического стресс-теста

В ряде исследований была показана высокая прогностическая значимость ДСТ. В исследовании Holland D. с соавт. с участием 522 «последовательных» пациен-

Рисунок 7. Пример положительного диастолического стресс-теста



У 72-летней пациентки с артериальной гипертонией и одышкой выявлена нормальная систолическая функция (фракция выброса 55%) и незначительная диастолическая функция (1 степени). При проведении нагрузочной пробы у пациентки отсутствовало нарушение локальной сократимости левого желудочка, что позволило исключить ишемию миокарда. Во время теста у пациентки появилась и стала нарастать одышка, из-за которой она вынуждена была преждевременно прекратить нагрузку; объем выполненной нагрузки соответствовал 4,8 метаболических единиц. Слева представлены показатели диастолической функции в покое, справа – на высоте нагрузки. При нагрузке соотношение E/e' значительно повысилось и стало выше 15; также отмечалось значительное увеличение скорости трикуспидальной недостаточности (выше 3,4 м/с). На основании этих данных пациентке был выставлен диагноз СНсФВ.

тов, которым был выполнен ДСТ, повышение давления наполнения при нагрузке ($E/e' > 13$) ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом при медиане наблюдения в 13,2 месяца; при этом наихудший прогноз отмечался у лиц с ишемией миокарда при нагрузке [84]. Shim C. с соавт. оценили прогностическую значимость повышения давления наполнения ЛЖ и давления в легочной артерии при нагрузке у 498 пациентов с СНсФВ [85]. Спустя 41 месяц наблюдения смертельные случаи и серьезные сердечно-сосудистые осложнения достоверно чаще случались у пациентов, у которых при нагрузке отмечалось повышение давления в легочной артерии, при этом наихудший прогноз наблюдался у лиц, у которых наряду с повышением давления в легочной артерии также повышалось и давление наполнения ЛЖ. У пациентов с повышением давления в легочной артерии соотношение $E/e' > 15$ при нагрузке в 50 ватт явилось независимым предиктором неблагоприятного прогноза, что указывает на то, что именно высокое давление наполнения ЛЖ является основной причиной роста давления в легочной артерии при нагрузке [85].

В исследовании Takagi T. с соавт. с участием 147 пожилых пациентов и медианой наблюдения в 5,6 лет была выявлена способность высокого соотношения E/e' при нагрузке предсказывать последующее развитие фибрилляции предсердий [86], при этом соотношение E/e' на высоте нагрузки явилось независимым предиктором возникновения фибрилляции предсердий и усиливало прогностическую значимость объема ЛП – важнейшего структурного предиктора фибрилляции предсердий.

Kosmala W. с соавт. оценили прогностическую значимость нарушений диастолического и систолического резервов (определенных соответственно, как соотношение $E/e' > 14$ и скорость глобального продольного стрейна ЛЖ [GSR] $< 0,8$ сек – 1 на высоте нагрузки) у 205 пациентов с СНсФВ [87]. Нарушения обоих резервов явились независимыми предикторами плохого прогноза и усиливали прогностическую значимость клинических показателей и содержания мозгового натрийуретического гормона в крови. Соотношение E/e' и GSR на высоте нагрузки более тесно ассоциировались с прогнозом, нежели значения этих показателей в покое.

Wang J. с соавт. оценили прогностическую значимость соотношения E/e' и глобального продольного стрейна ЛЖ (GLS) при нагрузке у 80 пациентов с СНсФВ [88]. По результатам однофакторного анализа соотношение E/e' и GLS при нагрузке явились независимыми предикторами неблагоприятного прогноза, однако при многофакторном анализе независимым предиктором оказался лишь показатель GLS на высоте нагрузки.

В инвазивном исследовании Dorfs S. с соавт. обследовали 355 пациентов с подозрением на СНсФВ; было по-

казано, что давление наполнения ЛЖ как в покое, так и на высоте нагрузки с высокой точностью предсказывает прогноз. Оба давления явились независимыми предикторами 10-летней смертности, однако лучше всего они предсказывали прогноз, когда рассматривались не порознь, а вместе [89]. Несмотря на то, что в настоящее время нагрузочный тест с добутином в качестве ДСТ не рекомендован к использованию, в раннем исследовании Dupcan A. с соавт. было показано, что у пациентов с ишемической кардиомиопатией и рестриктивным типом наполнения ЛЖ в покое сохранение рестрикции наполнения при введении добутина ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом [90].

Интерпретация диастолического стресс-теста при ишемической болезни сердца

Давление наполнения ЛЖ может повышаться не только за счет хронической («внутренней») диастолической дисфункции, но и в результате остро возникающей при нагрузке ишемии миокарда, что следует учитывать при интерпретации результатов ДСТ, особенно с учетом того, что многие пациенты с СНсФВ имеют ИБС [91, 92]. В ишемизированном миокарде из-за резкого падения содержания молекул АТФ значительно замедляются процессы расслабления вплоть до развития контрактуры, когда актин-миозиновые мостики не успевают разомкнуться за время диастолы [93], что приводит к значительному повышению жесткости данного участка миокарда. Но поскольку в остальном миокарде при нагрузке процесс расслабления под действием норадреналина значительно ускоряется, желудочек легко «преодолеывает» это локальное повышение жесткости и локальная ишемия миокарда обычно не приводит к росту давления наполнения ЛЖ. Повышение давления наполнения ЛЖ при ишемии миокарда возможно лишь в двух случаях:

- 1) при тяжелой/протяженной ишемии (например, при стволовом или многососудистом поражении коронарных артерий), которая приводит к повышению жесткости большей части ЛЖ;
- 2) при скрытой СНсФВ, когда локальная ишемия миокарда может спровоцировать рост давления наполнения у пациентов с имеющейся выраженной диастолической дисфункцией.

С другой стороны, рост давления наполнения, обусловленный диастолической дисфункцией, сам по себе может спровоцировать/усилить ишемию миокарда через повышение напряжения на стенку желудочка и увеличения потребности в кислороде. Согласно данным наблюдательного исследования у пациентов с ИБС и СНсФВ эффективна полная реваскуляризация миокарда, благодаря чему удается поддержать нормальную насосную функцию ЛЖ и улучшить прогноз [91].

В любом случае во время нагрузочного теста у всех пациентов с подозрением на ИБС, помимо оценки динамики давления наполнения, необходимо оценить и локальную сократимость ЛЖ. При этом на высоте нагрузки или в течение ближайших 1–2 минут по ее завершении записывают двухмерные изображения ЛЖ и сразу после этого – динамику давления наполнения.

Ключевые положения:

- У пациентов с ИБС повышение давления наполнения ЛЖ при нагрузке обычно связано с выраженной/протяженной ишемией миокарда; локальная ишемия миокарда обычно не сопровождается ростом давления наполнения за исключением пациентов, имеющих скрытую СНсФВ.
- У пациентов с подозрением на ИБС при проведении ДСТ, помимо доплеровских диастолических показателей, необходимо оценить локальную сократимость ЛЖ.

Диастолический стресс-тест в диагностике СНсФВ: ограничения и перспективы метода

Несмотря на простоту выполнения и информативность, метод ДСТ не лишен некоторых недостатков, основным из которых является неспособность многими пожилыми пациентами выполнить адекватную нагрузку. В этом случае в качестве альтернативы можно рассмотреть тест с менее интенсивной нагрузкой, особенно с учетом того, что при СНсФВ давление наполнения,

как правило, повышается уже в начале теста [11]. Несмотря на то, что ДСТ является неотъемлемым компонентом диагностического алгоритма СНсФВ [16], его более широкому распространению мешают отсутствие должного опыта у специалистов эхокардиографии и низкая осведомленность врачей о возможностях метода, а также недостаточная оснащенность лечебных учреждений в России велоэргометрами с наклонным ложем.

При ДСТ диастолический резерв сердца обычно оценивают по динамике соотношения E/e' – простому и высоко воспроизводимому показателю, который лучше других доплеровских показателей отражает динамику давления наполнения ЛЖ. Тем не менее этот показатель не идеален, и активно ведется поиск более чувствительных показателей оценки диастолического резерва, где наибольшие перспективы имеют показатели деформации миокарда, такие как раннее диастолическое растяжение ЛЖ [94], продольное растяжение ЛП в резервуарную фазу [95], скорость раскручивания миокарда ЛЖ в раннюю диастолу [40].

Благодарности

Все ультразвуковые изображения, представленные в настоящем документе, были получены на приборе Vivid E-95 фирмы General Electrics.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 08.06.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vaduganathan M, Michel A, Hall K, Mulligan C, Nodari S, Shah SJ et al. Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: a systematic review. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(1):54–65. DOI: 10.1002/ejhf.442
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Blumke DA, Butler J, Fonarow GC et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):606–19. DOI: 10.1161/HNF.0b013e318291329a
3. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770
4. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):251–9. DOI: 10.1056/NEJMoa052256
5. Patel RB, Shah SJ, Fonarow GC, Butler J, Vaduganathan M. Designing Future Clinical Trials in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Lessons From TOPCAT. *Current Heart Failure Reports*. 2017;14(4):217–22. DOI: 10.1007/s11897-017-0336-x
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 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. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592
7. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2007;28(20):2539–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm037
8. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure – Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(19):1953–9. DOI: 10.1056/NEJMoa032566
9. Maron BA, Cockrill BA, Waxman AB, Systrom DM. The Invasive Cardiopulmonary Exercise Test. *Circulation*. 2013;127(10):1157–64. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104463
10. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
11. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise Hemodynamics Enhance Diagnosis of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(5):588–95. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701
12. Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Differential Hemodynamic Effects of Exercise and Volume Expansion

- sion in People With and Without Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(1):41–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001731
13. Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation*. 2017;135(9):825–38. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822
 14. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194–202. DOI: 10.1001/jama.289.2.194
 15. Azevedo A, Bettencourt P, Pimenta J, Friões F, Abreu-Lima C, Hense H-W et al. Clinical syndrome suggestive of heart failure is frequently attributable to non-cardiac disorders - population-based study. *European Journal of Heart Failure*. 2007;9(4):391–6. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.10.017
 16. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
 17. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: Failure of the Frank-Starling mechanism. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17(5):1065–72. DOI: 10.1016/0735-1097(91)90832-T
 18. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, McHale PA, Coleman RE, Cobb FR. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circulation Research*. 1986;58(2):281–91. DOI: 10.1161/01.res.58.2.281
 19. Rowell LB. *Human cardiovascular control*. -New York: Oxford University Press;1993. – 500 p. ISBN 978-0-19-507362-1
 20. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105(4):1342–51. DOI: 10.1152/jappphysiol.90600.2008
 21. Nonogi H, Hess OM, Ritter M, Kraysenbuehl HP. Diastolic properties of the normal left ventricle during supine exercise. *British Heart Journal*. 1988;60(1):30–8. DOI: 10.1136/hrt.60.1.30
 22. Cheng CP, Igarashi Y, Little WC. Mechanism of augmented rate of left ventricular filling during exercise. *Circulation Research*. 1992;70(1):9–19. DOI: 10.1161/01.RES.70.1.9
 23. Ha J-W, Lulic F, Bailey KR, Pellikka PA, Seward JB, Tajik AJ et al. Effects of treadmill exercise on mitral inflow and annular velocities in healthy adults. *The American Journal of Cardiology*. 2003;91(1):114–5. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)03016-3
 24. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(1):278–85. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)01056-1
 25. Hidalgo C, Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: Role in health and disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2013;23(5):165–71. DOI: 10.1016/j.tcm.2012.10.005
 26. Kosmala W, Jellis CL, Marwick TH. Exercise Limitation Associated With Asymptomatic Left Ventricular Impairment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(3):257–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.10.044
 27. Borlaug BA, Jaber WA, Ommen SR, Lam CSP, Redfield MM, Nishimura RA. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2011;97(12):964–9. DOI: 10.1136/hrt.2010.212787
 28. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K et al. The Pathophysiology of Heart Failure With Normal Ejection Fraction exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1):36–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.037
 29. Cheng CP, Noda T, Nozawa T, Little WC. Effect of heart failure on the mechanism of exercise-induced augmentation of mitral valve flow. *Circulation Research*. 1993;72(4):795–806. DOI: 10.1161/01.res.72.4.795
 30. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*. 2011;32(6):670–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq426
 31. Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(9):1891–900. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.042
 32. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(2):101–38. DOI: 10.1016/j.echo.2016.10.016
 33. Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(12):1345–61. DOI: 10.1002/ejhf.184
 34. Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Contribution of exercise echocardiography to the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Heart*. 2010;96(13):1024–8. DOI: 10.1136/hrt.2009.183947
 35. Ovchinnikov A.G., Azizova A.G., Masenko V.P., Shatalina L.S., Ageev F.T. The effect of loop diuretics on the clinical course, the filling pressure of the left ventricle in patients with compensated NS-FW and high filling pressure of the LV. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(6):320–33. [Russian: Овчинников А.Г., Азизова А.Г., Масенко В.П., Шаталина Л.С., Агеев Ф.Т. Влияние петлевых диуретиков на клиническое течение, давление наполнения левого желудочка у больных с компенсированной СНСФВ и высоким давлением наполнения ЛЖ. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(6):320-33]
 36. Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Borisov AA, Ibragimova NM, Yushchyuk EN, Masenko VP et al. The contribution of left atrial dysfunction to exercise intolerance in early heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020;21(Suppl 1):jez320. DOI: 10.1093/ehjci/jez320
 37. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(10):1405–15. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.07.029
 38. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitemann K et al. Role of Left Ventricular Stiffness in Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *Circulation*. 2008;117(16):2051–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716886
 39. Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2018;39(30):2810–21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy268
 40. Erdei T, Aakhus S, Marino P, Paulus WJ, Smiseth OA, Fraser AG. Pathophysiological rationale and diagnostic targets for diastolic stress testing. *Heart*. 2015;101(17):1355–60. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307040
 41. van Riel ACMJ, Opotowsky AR, Santos M, Rivero JM, Dhimitri A, Mulder BJM et al. Accuracy of Echocardiography to Estimate Pulmonary Artery Pressures With Exercise: A Simultaneous Invasive–Noninvasive Comparison. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(4):e005711. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005711
 42. Belyavskiy E, Morris DA, Url-Michitsch M, Verheyen N, Meinitzer A, Radhakrishnan A-K et al. Diastolic stress test echocardiography in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study: Diastolic stress test in HFpEF. *ESC Heart Failure*. 2019;6(1):146–53. DOI: 10.1002/ehf2.12375

43. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM et al. Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures: A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study. *Circulation*. 2000;102(15):1788–94. DOI: 10.1161/01.CIR.102.15.1788
44. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(6):1527–33. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00344-6
45. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quiñones MA, Zoghbi WA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. *Circulation*. 1998;98(16):1644–50. DOI: 10.1161/01.cir.98.16.1644
46. Nagueh SF, Kopelen HA, Quiñones MA. Assessment of Left Ventricular Filling Pressures by Doppler in the Presence of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 1996;94(9):2138–45. DOI: 10.1161/01.CIR.94.9.2138
47. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A et al. Clinical Application of Pulsed Doppler Tissue Imaging for Assessing Abnormal Left Ventricular Relaxation. *The American Journal of Cardiology*. 1997;79(7):921–8. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)00015-5
48. Firstenberg MS, Greenberg NL, Main ML, Drinko JK, Odabashian JA, Thomas JD et al. Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influences of relaxation and preload. *Journal of Applied Physiology*. 2001;90(1):299–307. DOI: 10.1152/jappl.2001.90.1.299
49. Sohn D-W, Chai I-H, Lee D-J, Kim H-C, Kim H-S, Oh B-H et al. Assessment of Mitral Annulus Velocity by Doppler Tissue Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(2):474–80. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)88335-0
50. Schiano-Lomoriello V, Santoro C, de Simone G, Trimarco B, Galderisi M. Diastolic bicycle stress echocardiography: Normal reference values in a middle age population. *International Journal of Cardiology*. 2015;191:181–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.010
51. Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK. Estimation of Left Ventricular Filling Pressure with Exercise by Doppler Echocardiography in Patients with Normal Systolic Function: A Simultaneous Echocardiographic–Cardiac Catheterization Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(5):477–9. DOI: 10.1016/j.echo.2006.10.005
52. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7):685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010
53. Nagueh SF, Chang SM, Nabi F, Shah DJ, Estep JD. Cardiac Imaging in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(9):e006547. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006547
54. Ritzema JL, Richards AM, Crozier IG, Frampton CF, Melton IC, Doughty RN et al. Serial Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Detection of Elevated Directly Measured Left Atrial Pressure in Ambulant Subjects With Chronic Heart Failure. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(9):927–34. DOI: 10.1016/j.jcimg.2011.07.004
55. Silbiger JJ. Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(2):216–232.e2. DOI: 10.1016/j.echo.2018.11.011
56. Marchandise S, Vanoverschelde J-L, D’Hondt AM, Gurne O, Vancaeynest D, Gerber B et al. Usefulness of Tissue Doppler Imaging to Evaluate Pulmonary Capillary Wedge Pressure During Exercise in Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(12):2036–44. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.03.051
57. Ageev FT, Ovchinnikov A.G. Left ventricular filling pressure: pathogenesis and ultrasonic assessment. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(5):287–309. [Russian: Ареев Ф.Т., Овчинников А.Г. Давление наполнения левого желудочка: механизмы развития и ультразвуковая оценка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(5):287-309]
58. Prasad SB, Holland DJ, Atherton JJ. Diastolic stress echocardiography: from basic principles to clinical applications. *Heart*. 2018;104(21):1739–48. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312323
59. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of Vasodilation in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(5):442–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.062
60. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Rossi A, Tajik AJ, Seward JB. Determinants of the pulmonary artery pressure rise in left ventricular dysfunction. *Cardiologia (Rome, Italy)*. 1997;42(10):1051–8. PMID: 9534280
61. Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Gavryushina SV, Ageev FT. P2138. Sildenafil improves functional capacity and exercise hemodynamics in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and predominantly combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(Suppl S1):S67. [Av. at: <https://esc365.escardio.org/Congress/Heart-Failure-2018-World-Congress-on-Acute-Heart-Failure/Poster-Session-4-Chronic-Heart-Failure-Pathophysiology-and-Mechanisms/172610-sildenafil-improves-functional-capacity-and-exercise-hemodynamics-in-patients-with-hfpef-and-predominantly-combined-pre-and-post-capillary-pulmonary-hypertension>]. DOI: 10.1002/ejhf.1197
62. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(6):1802–6. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00408-8
63. Ha J-W, Choi D, Park S, Choi E-Y, Shim C-Y, Kim J-M et al. Left ventricular diastolic functional reserve during exercise in patients with impaired myocardial relaxation at rest. *Heart*. 2008;95(5):399–404. DOI: 10.1136/hrt.2008.145441
64. Gibby C, Wiktor DM, Burgess M, Kusunose K, Marwick TH. Quantitation of the diastolic stress test: filling pressure vs. diastolic reserve. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013;14(3):223–7. DOI: 10.1093/ehjci/jes078
65. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC et al. Impaired Chronotropic and Vasodilator Reserves Limit Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745
66. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD et al. Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(11):845–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.077
67. Brubaker PH, Joo K-C, Stewart KP, Fray B, Moore B, Kitzman DW. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 2006;26(2):86–9. DOI: 10.1097/00008483-200603000-00007
68. Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD et al. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):776–85. DOI: 10.1093/eurjhf/hft026
69. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Davies C, Nassimzadeh M, Jimenez D et al. Impaired Heart Rate Recovery and Chronotropic Incompetence in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2010;3(1):29–34. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877720
70. Pandey A, Khera R, Park B, Haykowsky M, Borlaug BA, Lewis GD et al. Relative Impairments in Hemodynamic Exercise Reserve Parameters in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(2):117–26. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.10.014
71. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by

- Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
72. Chan AK, Govindarajan G, Del Rosario ML, Aggarwal K, Dellsperger KC, Chockalingam A. Dobutamine Stress Echocardiography Doppler Estimation of Cardiac Diastolic Function: A Simultaneous Catheterization Correlation Study. *Echocardiography*. 2011;28(4):442-7. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2010.01360.x
 73. Egstrup M, Gustafsson I, Andersen MJ, Kistorp CN, Schou M, Tuxen CD et al. Haemodynamic response during low-dose dobutamine infusion in patients with chronic systolic heart failure: comparison of echocardiographic and invasive measurements. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013;14(7):659-67. DOI: 10.1093/ehjci/jes234
 74. Bangalore S, Yao S-S, Chaudhry FA. Comparison of Heart Rate Reserve Versus 85% of Age-Predicted Maximum Heart Rate as a Measure of Chronotropic Response in Patients Undergoing Dobutamine Stress Echocardiography. *The American Journal of Cardiology*. 2006;97(5):742-7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.09.111
 75. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(1):153-6. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)01054-8
 76. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268-77. DOI: 10.1001/jama.2013.2024
 77. Sinning D, Kasner M, Westermann D, Schulze K, Schultheiss H-P, Tschöpe C. Increased Left Ventricular Stiffness Impairs Exercise Capacity in Patients with Heart Failure Symptoms Despite Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Cardiology Research and Practice*. 2011;2011:692862. DOI: 10.4061/2011/692862
 78. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W et al. Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Aldo-DHF Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2013;309(8):781-91. DOI: 10.1001/jama.2013.905
 79. Edelmann F, Gelbrich G, Döngen H-D, Fröhlings S, Wachter R, Stahrenberg R et al. Exercise Training Improves Exercise Capacity and Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(17):1780-91. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.054
 80. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(13):1618-36. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.012
 81. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in HF. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):3-15. DOI: 10.1002/ejhf.979
 82. Reddy YNV, Olson TP, Obokata M, Melenovsky V, Borlaug BA. Hemodynamic Correlates and Diagnostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(8):665-75. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.03.003
 83. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *European Heart Journal*. 2018;39(14):1144-61. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw180
 84. Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Prognostic Implications of Left Ventricular Filling Pressure With Exercise. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(2):149-56. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.908152
 85. Shim CY, Kim S-A, Choi D, Yang W-I, Kim J-M, Moon S-H et al. Clinical outcomes of exercise-induced pulmonary hypertension in subjects with preserved left ventricular ejection fraction: implication of an increase in left ventricular filling pressure during exercise. *Heart*. 2011;97(17):1417-24. DOI: 10.1136/hrt.2010.220467
 86. Takagi T, Takagi A, Yoshikawa J. Elevated left ventricular filling pressure estimated by E/E' ratio after exercise predicts development of new-onset atrial fibrillation independently of left atrial enlargement among elderly patients without obvious myocardial ischemia. *Journal of Cardiology*. 2014;63(2):128-33. DOI: 10.1016/j.jcc.2013.06.019
 87. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M, Rojek A, Mysiak A, Dabrowski A, Marwick TH. Association of Abnormal Left Ventricular Functional Reserve With Outcome in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(12):1737-46. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.07.028
 88. Wang J, Fang F, Wai-Kwok Yip G, Sanderson JE, Feng W, Xie J-M et al. Left ventricular long-axis performance during exercise is an important prognosticator in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2015;178:131-5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.130
 89. Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, Jander N, Kienzle R-P, Pieske B et al. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2014;35(44):3103-12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu315
 90. Duncan AM, Lim E, Gibson DG, Henein MY. Effect of Dobutamine Stress on Left Ventricular Filling in Ischemic Dilated Cardiomyopathy: pathophysiology and prognostic implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):488-96. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.048
 91. Hwang S-J, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of Coronary Artery Disease in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25):2817-27. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.034
 92. Rusinaru D, Houpe D, Szymanski C, Lévy F, Maréchaux S, Tribouilloy C. Coronary artery disease and 10-year outcome after hospital admission for heart failure with preserved and with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(9):967-76. DOI: 10.1002/ejhf.142
 93. Gillebert TC, De Pauw M, Timmermans F. Echo-Doppler assessment of diastole: flow, function and haemodynamics. *Heart*. 2013;99(1):55-64. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301961
 94. Erbsoll M, Andersen MJ, Valeur N, Mogensen UM, Fahkri Y, Thune JJ et al. Early diastolic strain rate in relation to systolic and diastolic function and prognosis in acute myocardial infarction: a two-dimensional speckle-tracking study. *European Heart Journal*. 2014;35(10):648-56. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw179
 95. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(7):735-43. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.08.014

Меркулова И. Н., Шария М. А., Миронов В. М., Шабанова М. С., Веселова Т. Н., Гаман С. А., Барышева Н. А., Шахнович Р. М., Жукова Н. С., Сухинина Т. С., Староверов И. И., Терновой С. К.
Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ВЫЯВЛЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК ВЫСОКОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST: СОПОСТАВЛЕНИЕ С ВНУТРИСОСУДИСТЫМ УЛЬТРАЗВУКОВЫМ ИССЛЕДОВАНИЕМ

<i>Цель</i>	Оценка структурных характеристик атеросклеротических бляшек (АСБ) с помощью компьютерной томографии коронарных артерий (КТА) и внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ).
<i>Материал и методы</i>	Исследование выполнено у 37 больных с острым коронарным синдромом (ОКС). КТА с использованием томографа с 64 рядами детекторов, коронарографию и ВСУЗИ в «серой шкале» и с функцией спектрального анализа проводили до стентирования коронарных артерий. Определяли протяженность АСБ, «бремя» бляшки, индекс ремоделирования (ИР), а также известные КТ-признаки (признаки по данным компьютерной томографии) нестабильности АСБ – наличие точечных кальцинов, положительное ремоделирование артерии в месте АСБ, неровность контура бляшки, наличие кольцевидного усиления плотности по периферии АСБ и участка низкой рентгеновской плотности. По ВСУЗИ определяли тип АСБ и признаки разрыва или тромбоза.
<i>Результаты</i>	По данным ВСУЗИ выявлено 45 нестабильных АСБ (НАСБ): 25 – с разрывом, 20 – тонкокапсульных фиброатером (ТКФА) и 13 стабильных АСБ (САСБ). Не найдено статистически значимых различий в распределении ТКФА и АСБ с разрывом среди симптомсвязанных бляшек (ССБ, $n=28$) и симптомнесвязанных (СНБ, $n=30$). Они обнаружены соответственно в 82,1 и 73,3% случаев ($p>0,05$), что указывает на генерализацию процесса дестабилизации АСБ в коронарном русле. Однако пристеночный тромбоз чаще определялся в ССБ – соответственно в 53,5 и 16,6% АСБ ($p<0,001$). Не было различий между НАСБ и САСБ по частоте выявления качественных и значениям количественных КТ-характеристик АСБ, включая известные признаки нестабильности, за исключением наличия неровности контура, обнаруженной в 92,9% НАСБ и в 46,1% САСБ ($p=0,0007$) и участков с рентгеновской плотностью ≤ 46 HU, определенных в 83,3% НАСБ и в 46,1% САСБ ($p=0,01$). Наличие первого КТ-критерия в 11 раз повышает вероятность того, что АСБ является нестабильной (отношение шансов – ОШ 11,1 при 95% доверительном интервале – ДИ от 2,24 до 55,33), второго – в 7 раз (ОШ 7,0 при 95% ДИ от 5,63 до 8,37).
<i>Заключение</i>	Для НАСБ, выявленных по данным ВСУЗИ, наиболее характерны 2 рентгеновских признака – неровность контура и наличие участка рентгеновской плотности ≤ 46 HU. Наличие первого признака повышает вероятность нестабильности АСБ в 11 раз, второго – в 7 раз.
<i>Ключевые слова</i>	Острый коронарный синдром; компьютерная томография коронарных артерий; внутрисосудистое ультразвуковое исследование; коронарная артерия; нестабильная атеросклеротическая бляшка; индекс ремоделирования; минимальная плотность атеросклеротических бляшек
<i>Для цитирования</i>	Merkulova I. N., Shariya M. A., Mironov V. M., Shabanova M. S., Veselova T. N., Gaman S. A. et al. Computed Tomography Coronary Angiography Possibilities in “High Risk” Plaque Identification in Patients With non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: Comparison with Intravascular Ultrasound. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(12):64–75. [Russian: Меркулова И. Н., Шария М. А., Миронов В. М., Шабанова М. С., Веселова Т. Н., Гаман С. А. и др. Возможности компьютерной томографии в выявлении атеросклеротических бляшек высокого риска у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: сопоставление с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием. <i>Кардиология</i> . 2020;60(12):64–75].
<i>Автор для переписки</i>	Меркулова Ирина Николаевна. E-mail: irina_merkulova@list.ru

Известно, что у больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) ведущая роль в развитии приступов стенокардии принадлежит, прежде всего, постепенно развивающемуся стенозирующему атероскле-

розу коронарных артерий (КА). У больных с острым коронарным синдромом (ОКС) наблюдается иной механизм развития коронарных приступов – это, как правило, острый пристеночный тромбоз КА, возникающий вслед-

ствие разрыва или эрозии так называемой уязвимой, нестабильной атеросклеротической бляшки (АСБ), иначе – АСБ высокого риска, и приводящий к внезапной обструкции, вплоть до окклюзии КА [1–4]. Именно поэтому при исследовании ОКС столь пристальное внимание уделяется изучению структурных особенностей и свойств не только АСБ, ответственных за возникновение коронарного приступа, но и потенциально нестабильных бляшек во всем коронарном русле. Из всех гистологических типов АСБ наиболее склонной к разрыву является тонкокапсульная фиброатерома (ТКФА), для которой характерно наличие крупного липидно-некротического ядра и тонкой (65 мкм) покрышки [5].

В настоящее время существуют различные инвазивные и неинвазивные методы визуализации коронарного русла, исследующие коронарные АСБ [6]. Среди неинвазивных методов наибольшее распространение получила компьютерная томография коронарных артерий (КТА), благодаря относительной безопасности, возможности одномоментного обследования всего коронарного русла, хорошей воспроизводимости и достаточно высокой точности оценки степени стеноза, размерных характеристик АСБ [7–11].

Однако особое внимание уделяется изучению возможности КТА в выявлении АСБ высокого риска. Разрешающая способность КТА не позволяет визуализировать истонченную покрышку ТКФА, что доступно для оптической когерентной томографии (ОКТ). При внутрисосудистом ультразвуковом исследовании (ВСУЗИ) с функцией спектрального анализа наличие тонкой покрышки подтверждается по косвенным признакам. Поскольку метод изучения структуры АСБ при КТА основан на дифференцировке тканей сосудистой стенки с различной рентгеновской плотностью по отношению к плотности контрастного вещества в просвете сосуда, то одним из направлений исследований уязвимых бляшек стала количественная оценка плотности структурных компонентов разных типов бляшек, в том числе ТКФА, выявляемых в основном при ВСУЗИ [12–16]. Предполагалось, что бляшки с большим липидным ядром существенно отличаются по плотности от кальцинированных и фиброзных.

Кроме того, в ряде исследований показано, что некоторые КТ-признаки (признаки по данным компьютерной томографии), характеризующие АСБ, сопряжены с высоким риском возникновения ОКС. К ним относятся положительное ремоделирование, низкая рентгеновская плотность бляшки (<30 HU), кольцевидное усиление плотности по периферии бляшки и наличие микрокальцинатов (менее 3 мм) в мягкотканном компоненте бляшки [17–24]. В отечественной литературе описан еще один признак нестабильности АСБ – неровность контура бляшки

[25]. Поэтому одним из направлений исследований уязвимых АСБ стала оценка перечисленных КТ-признаков или их сочетаний в качестве суррогатных маркеров таких бляшек, верифицированных по ВСУЗИ или ОКТ [13, 26–33]. Однако результаты этих исследований противоречивы, в том числе относительно определения, какие именно КТ-признаки нестабильности и их сочетания являются наиболее точными маркерами уязвимых бляшек, и вообще, являются ли?

Цель исследования

Оценка структурных характеристик АСБ с помощью КТА и ВСУЗИ и возможностей КТА в выявлении АСБ высокого риска, верифицированных с помощью ВСУЗИ.

Материал и методы

За 2 года наблюдений путем проспективного набора и после исключения по причинам, описанным далее, в исследование были включены 37 больных, у которых при госпитализации диагностирован ОКС. Критерии включения: возникновение ангинозного приступа продолжительностью более 20 мин либо клинические проявления, характерные для нестабильной стенокардии (НС) – впервые возникшей, прогрессирующей, либо ранней постинфарктной стенокардии. В исследование не включали пациентов, перенесших аортокоронарное и маммарокоронарное шунтирование, с выраженными нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м²), аллергическими реакциями на рентгеноконтрастный препарат в анамнезе, с постоянной формой мерцательной аритмии, тяжелыми осложнениями основного заболевания (кардиогенный шок, острая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по Killip), тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В исследование не включали также больных, у которых по результатам КТА выявлялись интактные КА либо стенозы менее 25%, массивный кальциноз (кальциевый индекс ≥600 HU), плохое качество изображений, некоронарная патология как причина болевого синдрома в грудной клетке. Таким образом, в окончательный анализ состояния АСБ были включены 37 больных в возрасте от 34 до 72 лет. У 13 из них был диагностирован острый инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST, у 24 – НС. Клиническая характеристика больных, которым были выполнены КТА, коронарография (КГ) и ВСУЗИ, представлена в табл. 1.

Клиническое обследование включало лабораторные исследования, в том числе определение кардиоспецифичного тропонина и фракции МВ креатинфосфокиназы, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ).

Таблица 1. Общая характеристика больных, которым были выполнены КТА, КГ и ВСУЗИ (n=37)

Характеристика	Значение	
Мужской пол	29 (78,4)	
Средний возраст, годы	58 [44; 65]	
Алиментарное ожирение	9 (24,3)	
Средний индекс массы тела, кг/м ²	27 [24; 29]	
Курение	20 (54)	
Отягощенный семейный анамнез	11 (29,7)	
Артериальная гипертензия	23 (62,2)	
Сахарный диабет	2 (5,4)	
ИМ в анамнезе	10 (27)	
Повышение уровня общего холестерина	15 (40,5)	
Средний уровень холестерина, ммоль/л	4,89 [4,17; 5,39]	
Повышение уровня триглицеридов	8 (21,6)	
Средний уровень триглицеридов, ммоль/л	1,58 [0,94; 2,20]	
Течение ишемической болезни сердца	острый ИМ	13 (35,2)
	НС	24 (64,8)

Данные представлены в виде абсолютного числа (%) или медианы [интерквартильный размах]. КГ – коронарография; ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование; ИМ – инфаркт миокарда; НС – нестабильная стенокардия.

КТ выполняли на компьютерном томографе с 64 рядами детекторов Aquilion 64 с внутривенным введением неионного йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата согласно стандартному протоколу. Выполняли топрограмму для определения зоны исследования, нативную и артериальную фазы. Определяли типы и параметры АСБ – протяженность, контур бляшки, «время» бляшки (ее площадь в процентах от площади артерии на поперечном срезе в месте максимального сужения), индекс ремоделирования (ИР), который рассчитывался по формуле:

$$ИР = A_1 / A_2,$$

где A_1 – диаметр по наружному контуру КА на уровне бляшки, A_2 – наружный диаметр референтного сегмента (ближайшего интактного сегмента артерии, расположенного проксимальнее, а в отсутствие – дистальнее бляшки).

Положительное ремоделирование на уровне бляшки расценивали как $ИР \geq 1,05$. Определяли все ранее описанные в исследованиях КТ-признаки нестабильности бляшки. Из анализа исключали сегменты КА с плохим качеством полученных изображений и сегменты, наружный диаметр которых составлял менее 1,5–2 мм.

Всем больным во время диагностической КГ, которую выполняли радиальным доступом на установке Allura Xper FD 10, осуществляли и ВСУЗИ КА на аппарате iLAV IVUS Console с использованием внутрисосудистого ультразвукового датчика Atlantis 40 МГц и функции спектрального анализа iMap согласно стандартным протоколам. Длина датчика позволяла охватить зону интереса в проксимальных и средних отделах КА протяженностью 110 мм. ВСУЗИ не выполняли в артериях со степе-

нью стеноза более 90% из-за риска развития осложнений. Типы АСБ при ВСУЗИ определяли визуально в «серой шкале» и автоматически с помощью программного обеспечения – функции спектрального анализа (автоматического цветового кодирования компонентов бляшек) [34]. Все исследования проводили после получения информированного согласия, подписанного больным.

На основании комплексной клинико-инструментальной диагностики определяли доступные визуализации по ВСУЗИ симптомсвязанные бляшки (ССБ) и симптомнесвязанные бляшки (СНБ). При анализе данных КТА, КГ и ВСУЗИ за ССБ во всех случаях принимали только одну бляшку, определяемую в сегменте артерии, кровоснабжающей зону инфаркта или ишемии миокарда, выявляемых на основании данных ЭКГ, ЭхоКГ (локальные зоны нарушения сократимости) и инвазивной КГ. В случае обнаружения в артерии нескольких АСБ, ССБ считали ту, которая вызвала наибольший стеноз просвета сосуда [35], особенно при наличии признаков пристеночного тромбоза.

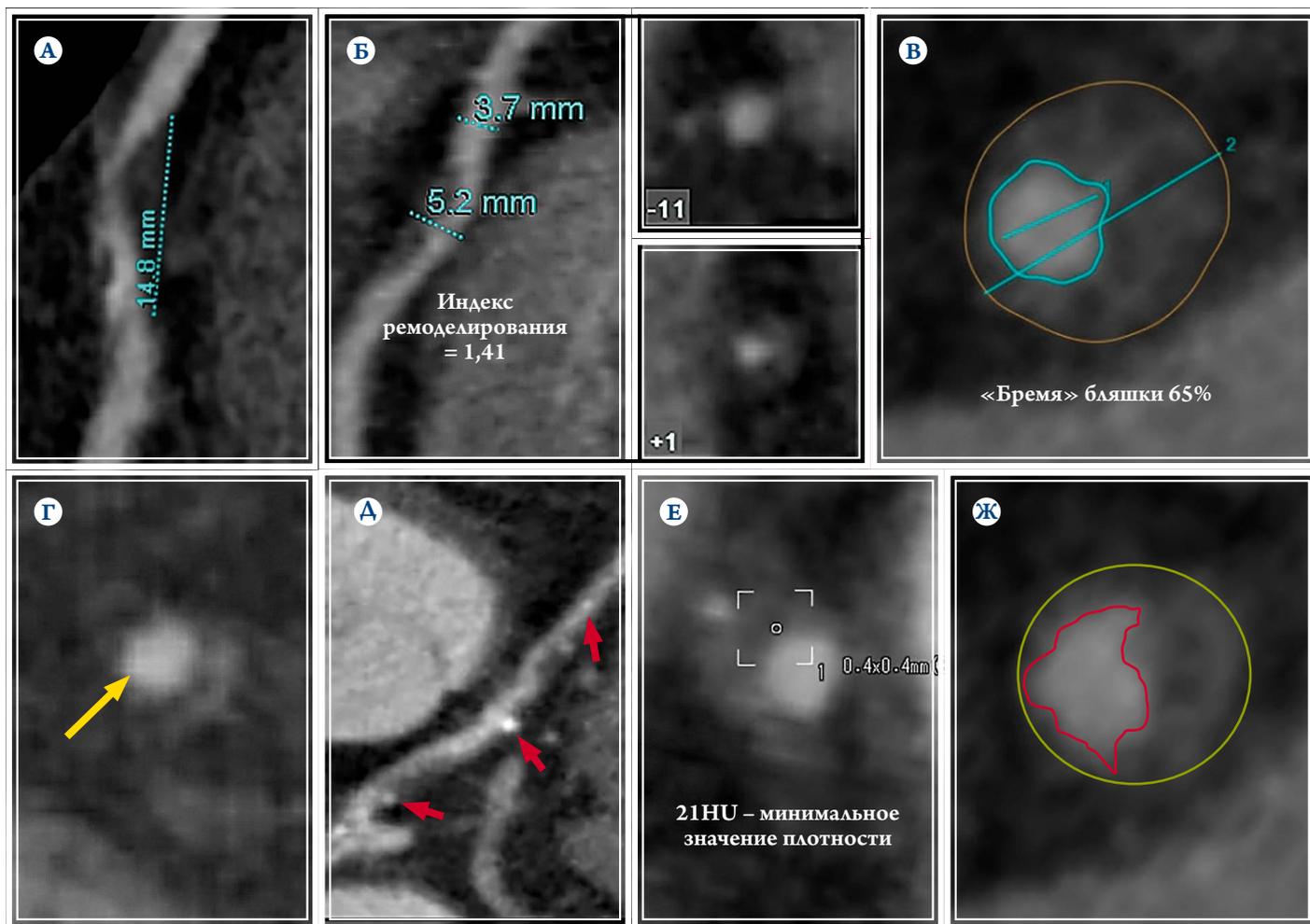
Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием программы Microsoft Excel 2013 и MedCalc v. 2.7. Для количественных параметров рассчитывали медианы и интерквартильные размахи. Анализ корреляционной зависимости изучаемых характеристик АСБ проводили с определением корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения качественных показателей применяли метод анализа частотных таблиц и таблиц 2×2 с определением значимости различия по Фишеру (двустороннее распределение). Для построения бинарной классификации АСБ (стабильная – 0 и нестабильная – 1) выполняли ROC-анализ значений рентгеновской плотности АСБ, определенной при КТ, с вычислением так называемого оптимального (порогового) значения для разграничения стабильных и нестабильных АСБ. «Золотым стандартом» для ROC-анализа являлась классификация АСБ при ВСУЗИ. Многофакторный анализ оценки признаков нестабильности в АСБ проводили с использованием метода логистической регрессии. При этом дополнительно определяли отношение шансов (ОШ) – относительный риск нестабильности АСБ при наличии/в отсутствие признаков нестабильности при КТ.

Результаты

Характеристика атеросклеротических бляшек у больных ОКС по данным КТА

У 37 больных проведен анализ особенностей строения по данным КТА и ВСУЗИ доступных для визуализации 60 АСБ. Оценка бляшек с помощью КТА предшествовала обработке результатов ВСУЗИ.

Рисунок 1. КТА. Мультипланарные реконструкции (А, Б, Д) и поперечные срезы КА в месте АСБ (В, Г, Е, Ж): рентгеновские характеристики АСБ



А – протяженность АСБ; Б – слева: положительное ремоделирование артерии в месте АСБ; справа: поперечные срезы артерии на уровне референтного участка (вверху) и максимального сужения просвета (внизу); В – «бремя» бляшки; Г – кольцевидное усиление по периферии АСБ (желтая стрелка); Д – точечные кальцинаты – менее 0,3 см (красные стрелки); Е – гиподенсный участок (минимальная рентгеновская плотность области интереса); Ж – неровный контур АСБ. КТА – компьютерная томография коронарных артерий; КА – коронарная артерия; АСБ – атеросклеротическая бляшка.

Таблица 2. Характеристики мягких и комбинированных ССБ и СНБ при КТА

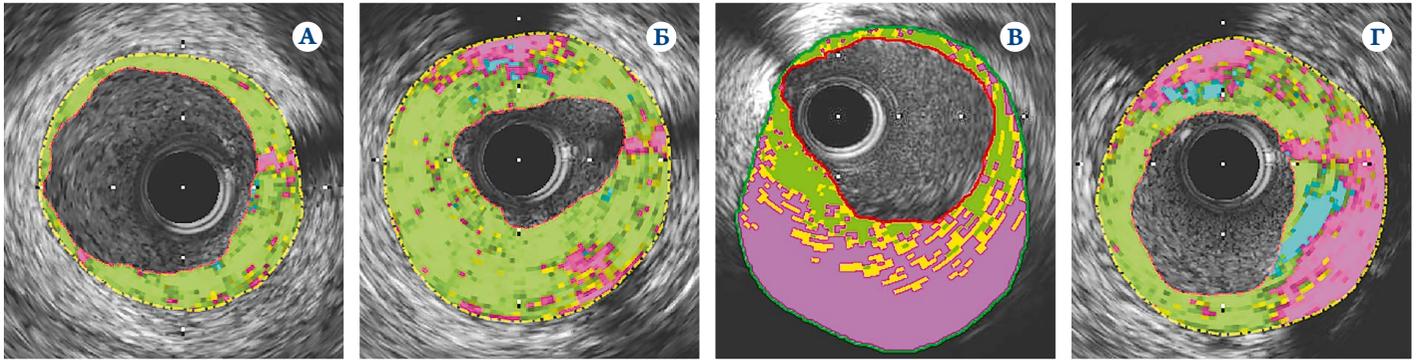
Характеристика	ССБ (n=28)	СНБ (n=29)	p
Протяженность бляшки, мм	19 [15; 30]	16 [11; 24]	0,144
«Бремя» бляшки, %	78,7 [58,7; 86,2]	66,2 [55,0; 71,7]	0,029
Положительное ремоделирование артерии	14 (50)	12 (41,4)	0,599
Индекс ремоделирования	1,14 [1,00; 1,25]	1,10 [1,00; 1,14]	0,167
Неровность контура бляшки	27 (96)	20 (72)	0,025
Наличие точечных кальцинатов	11 (39)	11 (38)	1,000
Кольцевидное усиление	16 (28)	6 (10)	0,007
Участок низкой рентгеновской плотности во всех бляшках, HU	31 [12; 45]	31 [22; 53]	0,482

Данные представлены в виде абсолютного числа (%) или медианы [интерквартильный размах]. КТА – компьютерная томография коронарных артерий; ССБ – симптомсвязанные бляшки; СНБ – симптомнесвязанные бляшки.

Согласно общепринятой классификации типов АСБ при КТА, в 60 пораженных участках выявлено 32 (53%) мягких, 25 (42%) комбинированных и 3 (5%) кальцинированных АСБ. Все кальцинированные АСБ были исключены из последующего анализа результатов КТА, поскольку в них невозможно выявление общепринятых

признаков нестабильности. Структурные характеристики и признаки нестабильности в мягких и комбинированных АСБ по данным КТ представлены на рис. 1. Все АСБ (n=57) были разделены на 2 группы: ССБ (n=28) и СНБ (n=29). Сравнительная характеристика ССБ и СНБ по данным КТ представлена в табл. 2.

Рисунок 2. Типы АСБ (ВСУЗИ с функцией цветового кодирования компонентов АСБ: поперечные срезы артерии в месте АСБ)



А – фибровая бляшка; Б – толстокапсульная фиброатерома; В – тонкокапсульная фиброатерома; Д – кальцинированная фиброатерома. АСБ – атеросклеротическая бляшка; ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

Характеристика атеросклеротических бляшек у больных ОКС по данным ВСУЗИ

При стандартном анализе тех же 60 пораженных участков КА с использованием ВСУЗИ в «серой шкале» выявлены 25 АСБ с разрывом, 33 АСБ без надрыва, 1 спонтанная диссекция и 1 интрамуральная гематома. Последние 2 вида поражений в дальнейшем не учитывались в анализе.

На поверхности 20 (34,5%) из 58 АСБ визуализировались пристеночные тромбы.

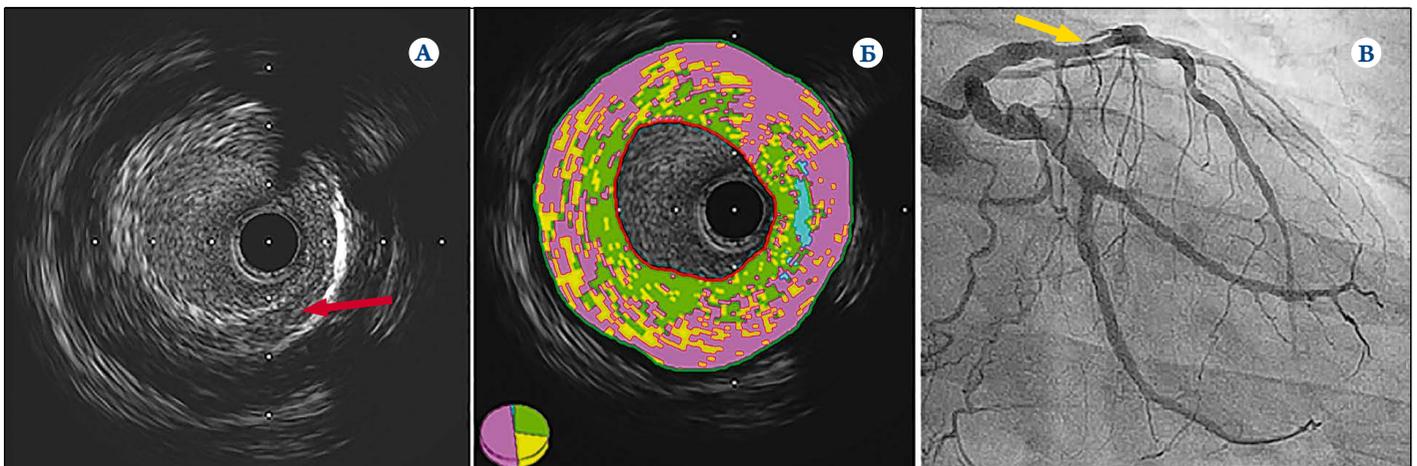
Применение ВСУЗИ с функцией спектрального анализа позволило выявить АСБ 4 типов в соответствии с общепринятой классификацией [34]. Примеры представлены на рис. 2. Можно видеть, что ТКФА содержит большое липидно-некротическое ядро, а в некоторых участках между просветом АСБ и липидно-некротическим компонентом не определяется фибровая ткань, что является признаком отсутствия целостности покрышки.

Сопоставление данных ВСУЗИ в «серой шкале» с функцией спектрального анализа позволило определить,

что 22 АСБ с разрывом, выявленные при ВСУЗИ в «серой шкале», были ошибочно расценены как ТКФА при ВСУЗИ с функцией спектрального анализа, так как при цветовом кодировании не визуализируется надрыв бляшки. В качестве примера на рис. 3 представлен результат комплексного анализа такой бляшки, где видны и признаки разрыва (А), и структурные компоненты, характерные для ТКФА, в частности, большое липидно-некротическое ядро (желто-розовый компонент), занимающее более 50% объема бляшки (Б). При КГ признаков надрыва той же АСБ выявлено не было (В).

Таким образом, по данным ВСУЗИ выявлено 22 разорвавшихся ТКФА, 20 ТКФА, 12 толстокапсульных фиброатером (из них 2 – с надрывом), 2 фибровые бляшки и 2 кальцинированные фиброатеромы (из них 1 – с надрывом). АСБ, соответствующих еще одному типу бляшек, – патологическому утолщению интимы, не выявлено. Пристеночные тромботические массы определялись в 14 ТКФА с надрывом, 5 ТКФА без надрыва, 1 толстокапсульной фиброатероме с надрывом.

Рисунок 3. Результаты комплексного анализа бляшки с разрывом



А – ВСУЗИ в «серой шкале»: АСБ с разрывом (указан красной стрелкой); Б – ВСУЗИ с функцией спектрального анализа: ТКФА; В – КГ: умеренный стеноз в среднем сегменте ПНА (указан желтой стрелкой). АСБ – атеросклеротическая бляшка; ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование; ТКФА – тонкокапсульная фиброатерома; КГ – коронарография; ПНА – передняя нисходящая артерия.

Все выявленные АСБ при ВСУЗИ мы также разделили на ССБ (n=28) и СНБ (n=30). АСБ с разрывом чаще определялись среди ССБ по сравнению с СНБ: n=15 (53,5%) и n=10 (33,3%), а ТКФА и толстокапсульные фиброатеромы – чаще среди СНБ: n=12 (40,0%) и n=8 (26,6%) по сравнению с ССБ: n=8 (28,5%) и n=2 (7,0%). Однако достоверных различий по частоте распределения этих типов АСБ среди ССБ и СНБ не выявлено (p>0,05). Следует отметить, что в ССБ по сравнению с СНБ статистически значимо чаще наблюдался тромбоз: n=15 (53,5%) и n=5 (16,6%; p=0,005).

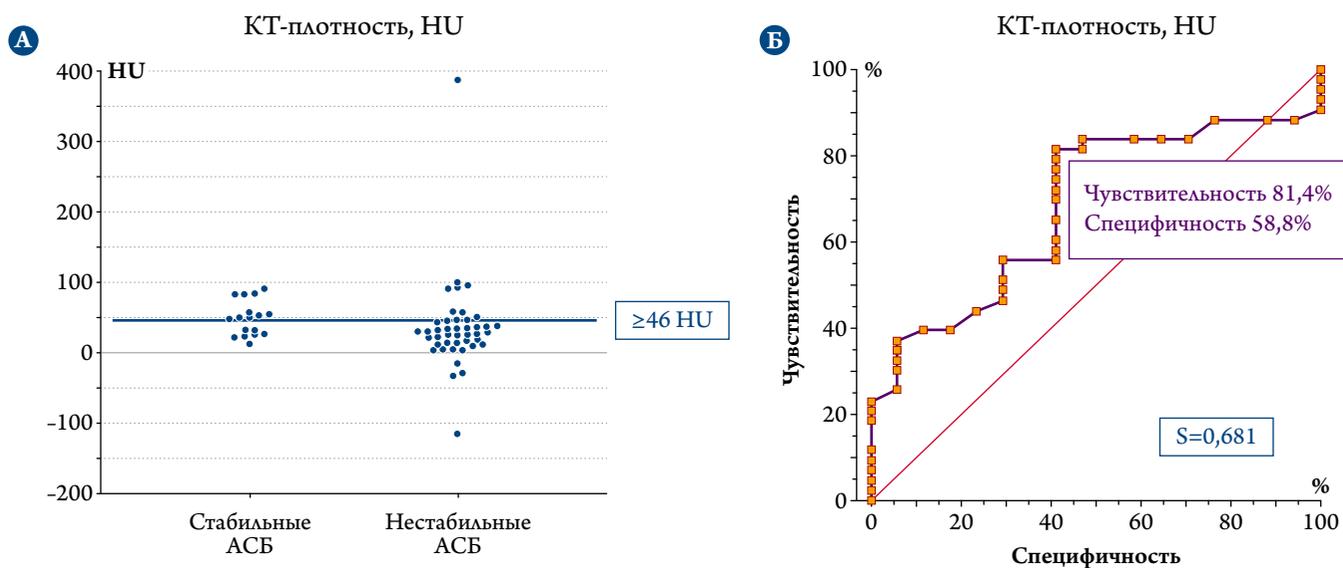
Оценка минимальной рентгеновской плотности как КТ-маркера нестабильности АСБ

При ВСУЗИ к нестабильным АСБ были отнесены 20 ТКФА и 25 АСБ с разрывом, 88% из которых перед разрывом также относились к ТКФА, остальные типы 13 АСБ

были расценены как стабильные. Среди нестабильных и стабильных АСБ число мягких [25 (55,5%) и 5 (38,5%); p=0,352] и комбинированных [17 (37,7%) и 8 (61,5%); p=0,203] бляшек статистически значимо не различалось.

Одним из основных признаков ТКФА как АСБ «высокого риска» является наличие большого липидного ядра, о чем может свидетельствовать выявление участков с низкой минимальной рентгеновской плотностью в бляшках по данным КТ, поскольку плотность ядра значительно ниже плотности других компонентов. Как и следовало ожидать, минимальная рентгеновская плотность бляшек, нестабильных по данным ВСУЗИ (28 [12; 41] HU, n=42), оказалась статистически значимо ниже, чем стабильных (47 [25,8; 62,5] HU, n=13; p=0,04), при этом кальцинированные бляшки не учитывались. Уровень рентгеновской плотности ≤46 HU оказался оптимальным (пороговым) для дифференцировки нестабильных АСБ (рис. 4, А;

Рисунок 4. Оценка минимальных значений рентгеновской КТ-плотности в нестабильных и стабильных АСБ



А – распределение минимальной рентгеновской плотности в нестабильных и стабильных АСБ (пороговое значение рентгеновской плотности соответствует 46 HU); HU – единицы Хаунсфильда. Б – ROC-кривая для расчета пограничного значения минимальной рентгеновской плотности бляшки по данным КТА для прогнозирования нестабильной бляшки по ВСУЗИ. АСБ – атеросклеротическая бляшка; КТА – компьютерная томография коронарных артерий; ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

Таблица 3. КТ-характеристики нестабильных и стабильных АСБ

Характеристика	Нестабильные АСБ по данным ВСУЗИ (n=42)	Стабильные АСБ по данным ВСУЗИ (n=13)	P
Неровность контура	39 (92,9)	6 (46,1)	0,0007
Минимальная плотность ≤46 HU	35 (83,3)	6 (46,1)	0,01
«Бремя» бляшки, %	70 [60,6; 84,4]	65 [51,9; 70,0]	0,071
Микрокальцинаты	16 (38,1)	3 (23,1)	0,506
Положительное ремоделирование	20 (47,6)	4 (30,8)	0,349
Индекс ремоделирования	1,1 [1,01; 1,23]	1,01 [1,00; 1,14]	0,119
Кольцевидное усиление	19 (45,2)	3 (23,1)	0,203

Данные представлены в виде абсолютного числа (%) или медианы [интерквартильный размах]. АСБ – атеросклеротическая бляшка; ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

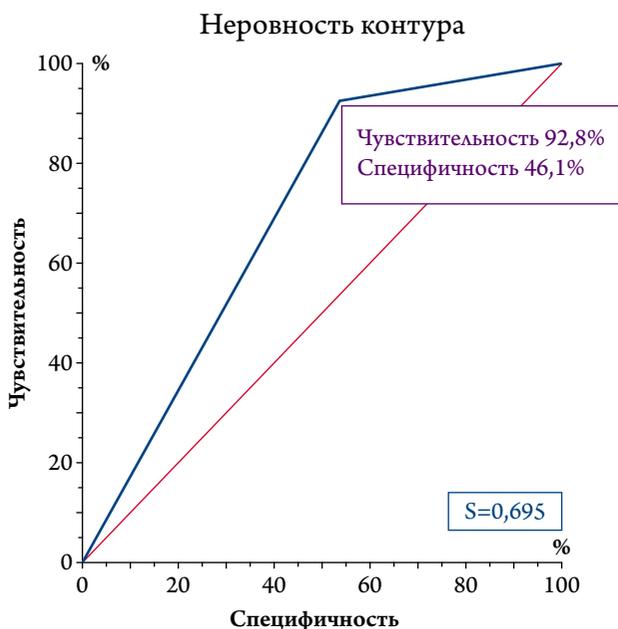
табл. 3). Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) этого показателя при определении нестабильных по ВСУЗИ АСБ составили 81,4; 58,8; 83,3 и 55,6% соответственно (рис. 4, Б). Кроме того, выявлено, что наличие участка в АСБ с рентгеновской плотностью ≤ 46 НУ в 7 раз повышает вероятность того, что бляшка нестабильная (ОШ 7,0 при 95% доверительном интервале – ДИ от 5,63 до 8,37).

Выявление КТ-признаков нестабильности в нестабильных бляшках по данным ВСУЗИ

При КТА неровный контур бляшки, также как участки с минимальной рентгеновской плотностью ≤ 46 НУ, статистически значимо чаще определялись в группе нестабильных бляшек. Достоверных межгрупповых различий по остальным КТ-признакам нестабильности не выявлено (см. табл. 3). Но кольцевидное усиление по периферии бляшки чаще определялось в ТКФА с разрывом по сравнению с ТКФА соответственно в 63,6 и 25% случаев ($p=0,015$).

Выявление такого признака, как неровность контура, позволило подтвердить наличие нестабильной бляшки с чувствительностью, специфичностью, ПЦПР и ПЦОР соответственно 92,8; 46,1; 84,8 и 66,7% (рис. 5). Наличие

Рисунок 5. Оценка чувствительности и специфичности КТ-признака неровности контура для определения нестабильности АСБ по ВСУЗИ



КТ-признак – признак по данным компьютерной томографии; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

признака в 11 раз повышает вероятность нестабильности АСБ (ОШ 11,1 при 95% ДИ от 2,24 до 55,33; $p=0,009$).

Обсуждение

Исследование посвящено оценке значения КТА в определении структуры АСБ, а также признаков их нестабильности в совокупности на 60 бляшках в 50 КА в группе из 37 больных с ОКС. Одним из преимуществ работы является комплексное использование ВСУЗИ как в «серой шкале» (определяет разрывы, тромбоз), так и с функцией спектрального анализа (определяет типы АСБ) как метода с большей, чем у КТА, разрешающей способностью, и позволяющего не только детально исследовать структуру АСБ (в том числе выявлять АСБ высокого риска), но и верифицировать точность КТА в оценке структурных особенностей бляшек при ОКС. В отечественной литературе впервые проводится анализ возможностей КТА в выявлении нестабильных АСБ, верифицированных по ВСУЗИ, оценка значения известных признаков нестабильности по КТА как маркеров АСБ высокого риска. При анализе данных КТА мы намеренно включали в анализ только некальцинированные или частично кальцинированные бляшки, поскольку известно, что, с одной стороны, именно мягкотканый компонент АСБ в основном служит субстратом для изменений, и эти КТ-типы бляшек чаще встречаются при ОКС, а с другой стороны, в кальцинированных бляшках оценка КТ-признаков нестабильности либо невозможна, либо значительно затруднена из-за артефактов от массивных кальцинатов. Ограничением исследования является также то, что в анализ не включались АСБ, в том числе ССБ, которые были недоступны для ультразвукового датчика из-за степени минимальной площади просвета, а также бляшки, суживающие просвет менее чем на 25%, и, как правило, относящиеся к незрелым, – утолщения интимы и фиброатеромам у больных с ОКС [36, 37].

У больных с ОКС отсутствие достоверных межгрупповых различий ряда характеристик АСБ по данным КТА при сравнении ССБ и СНБ (положительное ремоделирование артерии на уровне бляшки, точечные кальцинаты, участки с минимальной рентгеновской плотностью и др.) может быть обусловлено генерализацией процесса дестабилизации бляшек во всем коронарном русле, а не только в симптомсвязанной артерии, которая описана ранее в работах ряда авторов, применявших различные методы визуализации АСБ и показавших, что уязвимые бляшки встречаются как среди ССБ, так и СНБ [36, 38–41]. Перечисленные признаки в большей степени являются отражением потенциальной готовности бляшек к внезапным изменениям, чем самих этих изменений. Наоборот, значительно большие значения «времени» в ССБ, более частое выявление в них таких КТ-признаков, как неров-

МОЩНЫЙ СОЮЗ

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ^{1,2}

АЗИЛСАРТАН
ПРЕВОСХОДИТ ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ ЭФФЕКТЕ^{3,4}

ХЛОРТАЛИДОН
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ БАЗУ⁵⁻⁹
ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ССО**
У ПАЦИЕНТОВ С АГ



Наша миссия – ваше здоровье

МОЩНЫЙ СОЮЗ



*По сравнению с валсартаном и олмесартаном. **ССО – сердечно-сосудистые осложнения. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби® Кло, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 г + 12,5 мг, 40 мг + 25 мг. Рег. уд. ЛП-002941 от 02.04.2015 г. 2. Cushman W.C., et al. Hypertension. 2012; 60: 310–318. 3. Sica D., et al. J. Clin. Hypertens. 2011; 13: 467–472. 4. White W.B., et al. Hypertension. 2011; 57: 413–420. 5. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA. 1979; 242: 2562–2571. 6. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation. 1990; 82: 1616–1628. 7. Dorsch M.P., et al. Hypertension. 2011; 51: 689–694. 8. SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265: 3255–3264. 9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288: 2981–2997.

Сокращённая информация по применению
Торговое название: Эдарби® Кло. **Международное непатентованное или группировочное название:** азилсартана медоксомил + хлорталидон.
Лекарственная форма и дозировка: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующим веществам и другим компонентам препарата; рефрактерная гипокалиемия; рефрактерная гипонатриемия; анурия; беременность и период грудного вскармливания; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; тяжёлые формы сахарного диабета; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); нарушения функции печени тяжёлой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы.** Препарат Эдарби® Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи.

Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной: 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. Препарат Эдарби® Кло следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** для комбинации азилсартана медоксомила и хлорталидона: очень часто: повышение концентрации креатинина; часто: головокружение, постуральное головокружение, обморок (синкопе), выраженное снижение АД, диарея, тошнота, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины, повышенная утомляемость, периферические отёки; для хлорталидона (монотерапия): очень часто: гиперлипидемия, гипокалиемия; часто: выраженное снижение АД, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, крапивница, снижение потенции, гипомagneмизм; для азилсартана медоксомила (монотерапия): часто: головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); нарушение функции почек (КК более 30 мл/мин); нарушение функции печени лёгкой и умеренной степени (5–9 баллов по

шкале Чайлд-Пью); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея, приём высоких доз диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гиперурикемия и подагра; бронхиальная астма; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардио-миопатия; возраст старше 75 лет; гипокалиемия, гипонатриемия. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7.
Тел.: +7 (831) 278 80 88,
E-mail: med@stada.ru.
www.stada.ru

Дата выхода материала ноябрь 2020 г.
6666822002M00073

ность контура, кольцевидное усиление плотности по периферии бляшки, закономерно взаимосвязаны с процессами, непосредственно приводящими к ОКС, – разрывом бляшки, тромбообразованием, увеличением вследствие этого «бремени» бляшки и прогрессированием обструкции КА. На взаимосвязь этих признаков с разрывом бляшек и тромбообразованием указывают и результаты ВСУЗИ в нашем исследовании, при котором статистически значимо чаще выявлялся пристеночный тромбоз в ССБ, а признак кольцевидного усиления – в АСБ с разрывом, и данные литературы [13, 42].

Классификация типов АСБ при ВСУЗИ и ОКТ соответствует гистологической классификации [43], по которой к нестабильным АСБ относят два типа зрелых АСБ – ТКФА и АСБ с разрывом [44, 45]. Комплексный анализ данных ВСУЗИ в нашем исследовании позволил выделить разные типы АСБ и отличать ТКФА как АСБ, склонные к разрыву, но с целой фиброзной покрывкой, от АСБ (преимущественно также ТКФА) с состоявшимся разрывом.

По данным нашего исследования, АСБ с разрывом и ТКФА преобладали среди зрелых некальцинированных бляшек в КА у больных с ОКС, что согласуется с данными литературы [46, 47].

Достоверных различий по распространенности ТКФА, толстокапсульных фиброатером и АСБ с разрывом среди ССБ и СНБ не выявлено, что согласуется с упоминавшейся гипотезой о генерализации процесса дестабилизации АСБ во всем коронарном русле. По данным ВСУЗИ, единственным отличием ССБ от СНБ было более частое выявление пристеночных тромбов в ССБ. Считается, что при ВСУЗИ не визуализируются мелкие тромбы, что является одним из ограничений метода. Однако ВСУЗИ в ряде исследований все же применяется для обнаружения тромбов на поверхности АСБ в КА, как и в нашем случае [48, 49].

Поскольку одним из основных признаков ТКФА является наличие большого липидного ядра, для которого характерна наиболее низкая по сравнению с другими компонентами бляшки рентгеновская плотность, то в поисках суррогатных маркеров этого типа АСБ для КТ немало исследований посвящено определению диапазона значений минимальной рентгеновской плотности бляшек, а в более поздних исследованиях – объема их некальцинированного компонента, как возможных рентгеновских признаков уязвимых бляшек [12–16, 33]. По данным нашего исследования, рентгеновская плотность нестабильных по данным ВСУЗИ бляшек также оказалась значительно ниже плотности остальных АСБ, а уровень 46 НУ – оптимальным пороговым для дифференцировки стабильных и нестабильных бляшек. Определенный нами показатель почти полностью совпал с данными дру-

гого исследования, но использующего усовершенствованную методику распознавания бляшек высокого риска [49]. Пороговые значения рентгеновской плотности нестабильных бляшек различаются в разных исследованиях, и стандартного значения для индивидуальной дифференцировки по плотности нет. Кроме того, при безусловной значимости межгрупповых различий показателей рентгеновской плотности разных компонентов бляшек, например, липидно-некротического и фиброзного, наблюдается перекрытие диапазонов индивидуальных значений, что затрудняет оценку принадлежности некальцинированной бляшки к тому или иному типу. Однако дальнейшее усовершенствование метода в этом направлении, в том числе определения объемов компонентов с низкой плотностью, продолжается благодаря усовершенствованию аппаратуры и программного обеспечения [13, 49–53]; более того, изучаются новые КТ-признаки бляшек высокого риска [53–56].

В ряде исследований доказана связь с ОКС таких КТ-признаков, как положительное ремоделирование, наличие участков с плотностью менее 30 НУ, наличие микрокальцинатов, кольцевидного усиления по периферии бляшки и неровность контура бляшки, хотя данные противоречивы [13, 26–33]. Эти признаки также обозначаются как КТ-признаки нестабильности АСБ, однако не являются синонимами признаков нестабильных бляшек по гистологической классификации. Мы оценили частоту их обнаружения в нестабильных и стабильных по данным ВСУЗИ бляшках, за исключением минимальной плотности менее 30 НУ, поскольку вместо него мы использовали пограничный критерий плотности ≤ 46 НУ. Статистически значимые различия между группами были получены только по частоте выявления этого критерия ($p=0,01$), а также неровности контура АСБ ($p=0,0007$). По нашим данным, критерий минимальной рентгеновской плотности ≤ 46 НУ характеризуется средними значениями чувствительности и специфичности, но в 7 раз повышает вероятность того, что бляшка нестабильная. Для показателя неровности контура характерны высокая чувствительность, но низкая специфичность в выявлении нестабильных АСБ, однако этот признак в 11 раз повышает вероятность того, что бляшка нестабильная. Признак неровности контура бляшки как клинически значимый критерий нестабильности АСБ в КА при ОКС и ранее упоминался в отечественной литературе [25], однако его верификация с помощью ВСУЗИ выполнена впервые в настоящем исследовании.

Значения остальных рентгеновских признаков в нестабильных АСБ по данным ВСУЗИ были выше, чем в стабильных, но различия не достигли статистической значимости, что согласуется с результатами некоторых исследований [13, 32, 33, 57, 58]. Следует подчеркнуть,

что симптом кольцевидного усиления определялся в АСБ с разрывом достоверно чаще, чем в ТКФА, что согласуется с данными и других авторов [13, 58].

Заключение

КТА является информативным неинвазивным методом оценки особенностей строения АСБ, включая выявление бляшек с признаками нестабильности, что в нашем исследовании подтверждено сравнительным анализом полученных результатов с референтным методом – ВСУЗИ.

Применение в нашей работе комплексного анализа внутрисосудистого ультразвукового исследования в «серой шкале» и с функцией спектрального анализа оказалось предпочтительнее использования данных только спектрального анализа, поскольку позволило не только определить типы АСБ, но и выявить надрывы и пристеночные тромбы в бляшках.

У больных с ОКС отсутствие различий между ССБ и СНБ по частоте выявления АСБ разных типов, в том числе ФАТК и АСБ с разрывом, а также таких КТ-характеристик АСБ, как положительное ремоделирование артерии на уровне бляшки, точечные кальцинаты, участки с низкой рентгеновской плотностью и других, согласуется с гипотезой о генерализации процесса дестабилизации АСБ во всем коронарном русле, а не только

в ССБ. Наоборот, значительно большие значения «бремени» в ССБ, более частое выявление в них таких КТ-признаков, как неровность контура, кольцевидное усиление плотности по периферии бляшки, закономерно связаны с процессами, непосредственно приводящими к ОКС, – разрывом бляшки, тромбообразованием, увеличением вследствие этого степени обструкции коронарной артерии. В пользу этого свидетельствует и более частое обнаружение пристеночных тромбов в ССБ по сравнению с СНБ (58 и 15,6% соответственно; $p=0,0005$), а кольцевидного усиления – в бляшках с разрывом.

По данным нашей работы, для нестабильных бляшек наиболее характерно наличие двух КТ-признаков – неровности контура и участка низкой рентгеновской плотности ≤ 46 НУ. Наличие первого из этих признаков в 11 раз повышает вероятность того, что бляшка нестабильная, второго – в 7 раз.

Дальнейшее усовершенствование аппаратуры, программного обеспечения, оценки значимости новых КТ-критериев уязвимости бляшек позволяет надеяться на дальнейшее повышение точности КТА в исследовании АСБ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 01.08.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *The American Journal of Cardiology*. 1989;63(10):E114–20. DOI: 10.1016/0002-9149(89)90242-7
- Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the Vulnerable Plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8):C13–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.065
- Fuster V, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherothrombosis: mechanisms and clinical therapeutic approaches. *Vascular Medicine*. 1998;3(3):231–9. DOI: 10.1177/1358836X9800300310
- Farb A, Tang AL, Burke AP, Sessums L, Liang Y, Virmani R. Sudden Coronary Death: Frequency of Active Coronary Lesions, Inactive Coronary Lesions, and Myocardial Infarction. *Circulation*. 1995;92(7):1701–9. DOI: 10.1161/01.CIR.92.7.1701
- Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: The major precursor lesion to acute coronary syndromes: Current Opinion in Cardiology. 2001;16(5):285–92. DOI: 10.1097/00001573-200109000-00006
- Celeng C, Takx RAP, Ferencik M, Maurovich-Horvat P. Non-invasive and invasive imaging of vulnerable coronary plaque. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016;26(6):S38–47. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.03.005
- Shabanova M.S. Comparison of coronary stenosis degree measurements with computed tomography, intravascular ultrasound and coronary angiography. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2016;6(3):38–47. [Russian: Шабанова М.С. Сопоставление результатов измерения степени стенозирования просвета коронарных артерий при компьютерной томографии, внутрисосудистом ультразвуковом исследовании и коронарной ангиографии. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2016;6(3):38–47]. DOI: 10.21569/2222-7415-2016-6-3-38-47
- Veselova T.N., Shabanova M.S., Mironov V.M., Merkulova I.N., Ternovoy S.K. Computed tomography in the evaluation of coronary atherosclerotic plaques: comparison with intravascular ultrasound. *Kardiologia*. 2017;57(1):42–7. [Russian: Веселова Т.Н., Шабанова М.С., Миронов В.М., Меркулова И.Н., Терновой С.К. Компьютерная томоангиография коронарных артерий при сопоставлении с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием. *Кардиология*. 2017;57(1):42–7]
- Shariya M.A., Shabanova M.S., Veselova T.N., Merkulova I.N., Mironov V.M., Gaman S.A. et al. Comparison of computed tomography with intravascular ultrasound in evaluation of coronary plaques parameters. *Medical Visualization*. 2018;22(4):7–19. [Russian: Шария М.А., Шабанова М.С., Веселова Т.Н., Меркулова И.Н., Миронов В.М., Гаман С.А. и др. Сопоставление результатов компьютерной ангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования в оценке параметров атеросклеротических бляшек. *Медицинская визуализация*. 2018;22(4):7–19]. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-4-7-19
- Abdulla J, Asferg C, Kofoed KF. Prognostic value of absence or presence of coronary artery disease determined by 64-slice computed tomography coronary angiography A systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2011;27(3):413–20. DOI: 10.1007/s10554-010-9652-x
- Tagieva N.R., Shakhnovich R.M., Mironov V.M., Ezhov M.V., Matchin Yu.G., Mitroshkin M.G. et al. Comparison of Atherosclerotic Lesions in Patients With Acute Myocardial Infarction and Stable Angina Pectoris Using Intravascular Ultrasound. *Kardiologia*. 2015;55(7):5–13. [Russian: Тагиева Н.Р., Шахнович Р.М., Миронов В.М., Ежов М.В., Матчин Ю.Г., Митрошкин М.Г. и др. Сравнение атеросклеротических поражений коронарных артерий у больных острым инфарктом миокарда и стабильной стенокардией по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. *Кардиология*. 2015;55(7):5–13]
- Yamaki T, Kawasaki M, Jang I-K, Raffel OC, Ishihara Y, Okubo M et al. Comparison between integrated backscatter intravascular ultra-

- sound and 64-slice multi-detector row computed tomography for tissue characterization and volumetric assessment of coronary plaques. *Cardiovascular Ultrasound*. 2012;10(1):33. DOI: 10.1186/1476-7120-10-33
13. Obaid DR, Calvert PA, Brown A, Gopalan D, West NEJ, Rudd JHF et al. Coronary CT angiography features of ruptured and high-risk atherosclerotic plaques: Correlation with intra-vascular ultrasound. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2017;11(6):455–61. DOI: 10.1016/j.jcct.2017.09.001
 14. Marwan M, Taher MA, El Meniawy K, Awadallah H, Pflederer T, Schuhbäck A et al. In vivo CT detection of lipid-rich coronary artery atherosclerotic plaques using quantitative histogram analysis: A head to head comparison with IVUS. *Atherosclerosis*. 2011;215(1):110–5. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.006
 15. Pohle K, Achenbach S, MacNeill B, Ropers D, Ferencik M, Moselewski F et al. Characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by multi-detector row CT: Comparison to IVUS. *Atherosclerosis*. 2007;190(1):174–80. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.013
 16. Voros S, Rinehart S, Qjan Z, Vazquez G, Anderson H, Murrieta L et al. Prospective Validation of Standardized, 3-Dimensional, Quantitative Coronary Computed Tomographic Plaque Measurements Using Radiofrequency Backscatter Intravascular Ultrasound as Reference Standard in Intermediate Coronary Arterial Lesions. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(2):198–208. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.10.008
 17. Kitagawa T, Yamamoto H, Horiguchi J, Ohhashi N, Tadehara F, Shokawa T et al. Characterization of Noncalcified Coronary Plaques and Identification of Culprit Lesions in Patients With Acute Coronary Syndrome by 64-Slice Computed Tomography. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(2):153–60. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.09.015
 18. Hoffmann U, Moselewski F, Nieman K, Jang I-K, Ferencik M, Rahman AM et al. Noninvasive Assessment of Plaque Morphology and Composition in Culprit and Stable Lesions in Acute Coronary Syndrome and Stable Lesions in Stable Angina by Multidetector Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8):1655–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.01.041
 19. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T et al. Multislice Computed Tomographic Characteristics of Coronary Lesions in Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(4):319–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.044
 20. Pflederer T, Marwan M, Schepis T, Ropers D, Seltmann M, Muschil G et al. Characterization of culprit lesions in acute coronary syndromes using coronary dual-source CT angiography. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):437–44. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.001
 21. Puchner SB, Liu T, Mayrhofer T, Truong QA, Lee H, Fleg JL et al. High-Risk Plaque Detected on Coronary CT Angiography Predicts Acute Coronary Syndromes Independent of Significant Stenosis in Acute Chest Pain: results from the ROMICAT-II trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(7):684–92. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.039
 22. Maurovich-Horvat P, Ferencik M, Voros S, Merkely B, Hoffmann U. Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(7):390–402. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.60
 23. Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, Nakanishi K, Taguchi H, Yoshikawa J et al. Napkin-Ring Sign on Coronary CT Angiography for the Prediction of Acute Coronary Syndrome. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(4):448–57. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.09.016
 24. Ferencik M, Schlett CL, Ghoshhajra BB, Kriegel MF, Joshi SB, Maurovich-Horvat P et al. A Computed Tomography-Based Coronary Lesion Score to Predict Acute Coronary Syndrome Among Patients With Acute Chest Pain and Significant Coronary Stenosis on Coronary Computed Tomographic Angiogram. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(2):183–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.02.066
 25. Veselova T.N., Merkulova I.N., Barysheva N.A., Ternovoy S.K., Shariya M.A., Ruda M.Ya. Comparison of characteristics of atherosclerotic plaques in patients with acute coronary syndrome and stable ischemic heart disease: data of multispiral computed tomography. *Kardiologia*. 2013;53(12):14–20. [Russian: Веселова Т.Н., Меркулова И.Н., Барышева Н.А., Терновой С.К., Шария М.А., Руда М.Я. Сравнение особенностей атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у больных острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца по данным мультиспиральной компьютерной томографии. *Кардиология*. 2013;53(12):14–20]
 26. Kashiwagi M, Tanaka A, Shimada K, Kitabata H, Komukai K, Nishiguchi T et al. Distribution, frequency and clinical implications of napkin-ring sign assessed by multidetector computed tomography. *Journal of Cardiology*. 2013;61(6):399–403. DOI: 10.1016/j.jcc.2013.01.004
 27. Kröner ESJ, van Velzen JE, Boogers MJ, Siebelink H-MJ, Schalij MJ, Kroft LJ et al. Positive Remodeling on Coronary Computed Tomography as a Marker for Plaque Vulnerability on Virtual Histology Intravascular Ultrasound. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(12):1725–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.02.337
 28. Benedek T, Jako B, Benedek I. Plaque Quantification by Coronary CT and Intravascular Ultrasound Identifies a Low CT Density Core as a Marker of Plaque Instability in Acute Coronary Syndromes. *International Heart Journal*. 2014;55(1):22–8. DOI: 10.1536/ihj.13-213
 29. Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF, Motoyama S, Naruse H, Hattori K et al. Coronary CT angiographic characteristics of culprit lesions in acute coronary syndromes not related to plaque rupture as defined by optical coherence tomography and angiography. *European Heart Journal*. 2011;32(22):2814–23. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr189
 30. Nakazato R, Otake H, Konishi A, Iwasaki M, Koo B-K, Fukuya H et al. Atherosclerotic plaque characterization by CT angiography for identification of high-risk coronary artery lesions: a comparison to optical coherence tomography. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015;16(4):373–9. DOI: 10.1093/ehjci/jeu188
 31. Bittner DO, Mayrhofer T, Puchner SB, Lu MT, Maurovich-Horvat P, Ghemigian K et al. Coronary Computed Tomography Angiography-Specific Definitions of High-Risk Plaque Features Improve Detection of Acute Coronary Syndrome. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2018;11(8):e007657. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.118.007657
 32. Kashiwagi M, Tanaka A, Kitabata H, Tsujioka H, Kataiwa H, Komukai K et al. Feasibility of noninvasive assessment of thin-cap fibroatheroma by multidetector computed tomography. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(12):1412–9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.09.012
 33. Yuan M, Wu H, Li R, Yu M, Dai X, Zhang J. The value of quantified plaque analysis by dual-source coronary CT angiography to detect vulnerable plaques: a comparison study with intravascular ultrasound. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2020;10(3):668–77. DOI: 10.21037/qims.2020.01.13
 34. Maehara A, Cristea E, Mintz GS, Lansky AJ, Dressler O, Biro S et al. Definitions and Methodology for the Grayscale and Radiofrequency Intravascular Ultrasound and Coronary Angiographic Analyses. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(3):S1–9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.11.019
 35. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
 36. van Velzen JE, Schuijff JD, de Graaf FR, Nucifora G, Pundziute G, Jukema JW et al. Plaque type and composition as evaluated non-invasively by MSCT angiography and invasively by VH IVUS in relation to the degree of stenosis. *Heart*. 2009;95(24):1990–6. DOI: 10.1136/hrt.2009.176933
 37. Otsuka F, Yasuda S, Noguchi T, Ishibashi-Ueda H. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2016;6(4):396–408. DOI: 10.21037/cdt.2016.06.01
 38. Tanaka A, Shimada K, Sano T, Namba M, Sakamoto T, Nishida Y et al. Multiple Plaque Rupture and C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1594–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.053

39. Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, Kato K, Uemura S, Yu B et al. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: A 3-vessel optical coherence tomography study. *American Heart Journal*. 2014;167(1):59–67. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.10.011
40. Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, Palmieri G, Bonanno E, Anemona L et al. Diffuse and Active Inflammation Occurs in Both Vulnerable and Stable Plaques of the Entire Coronary Tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1585–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.054
41. Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(5):1284–8. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01135-4
42. Achenbach S, Marwan M. Intracoronary Thrombus. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2009;3(5):344–5. DOI: 10.1016/j.jcct.2009.06.009
43. Maurovich-Horvat P, Schlett CL, Alkadhi H, Nakano M, Stolzmann P, Vorpahl M et al. Differentiation of Early from Advanced Coronary Atherosclerotic Lesions: Systematic Comparison of CT, Intravascular US, and Optical Frequency Domain Imaging with Histopathologic Examination in ex Vivo Human Hearts. *Radiology*. 2012;265(2):393–401. DOI: 10.1148/radiol.12111891
44. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW et al. Frequency and Distribution of Thin-Cap Fibroatheroma and Ruptured Plaques in Human Coronary Arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(10):940–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.086
45. Tavora F, Cresswell N, Li L, Fowler D, Burke A. Frequency of acute plaque ruptures and thin cap atheromas at sites of maximal stenosis. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*. 2010;94(2):153–9. DOI: 10.1590/s0066-782x2010000200003
46. Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, Decramer I, Sarno G, Vanhoenacker PK et al. Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes: non-invasive assessment with multi-slice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radio-frequency data analysis. *European Heart Journal*. 2008;29(19):2373–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn356
47. Liu J, Wang Z, Wang W, Li Q, Ma Y, Liu C et al. Feasibility of diagnosing unstable plaque in patients with acute coronary syndrome using iMap-IVUS. *Journal of Zhejiang University. Science. B*. 2015;16(11):924–30. DOI: 10.1631/jzus.B1500206
48. Wieringa WG, Lexis CPH, Lipsic E, van der Werf HW, Burgerhof JGM, Hagens VE et al. In vivo coronary lesion differentiation with computed tomography angiography and intravascular ultrasound as compared to optical coherence tomography. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2017;11(2):111–8. DOI: 10.1016/j.jcct.2017.01.004
49. Matsumoto H, Watanabe S, Kyo E, Tsuji T, Ando Y, Otaki Y et al. Standardized volumetric plaque quantification and characterization from coronary CT angiography: a head-to-head comparison with invasive intravascular ultrasound. *European Radiology*. 2019;29(11):6129–39. DOI: 10.1007/s00330-019-06219-3
50. Conte E, Mushtaq S, Pontone G, Li Piani L, Ravagnani P, Galli S et al. Plaque quantification by coronary computed tomography angiography using intravascular ultrasound as a reference standard: a comparison between standard and last generation computed tomography scanners. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;21(2):191–201. DOI: 10.1093/ehjci/jez089
51. Park H-B, Lee BK, Shin S, Heo R, Arsanjani R, Kitslaar PH et al. Clinical Feasibility of 3D Automated Coronary Atherosclerotic Plaque Quantification Algorithm on Coronary Computed Tomography Angiography: Comparison with Intravascular Ultrasound. *European Radiology*. 2015;25(10):3073–83. DOI: 10.1007/s00330-015-3698-z
52. Kigka VI, Sakellarios A, Kyriakidis S, Rigas G, Athanasiou L, Siogkas P et al. A three-dimensional quantification of calcified and non-calcified plaques in coronary arteries based on computed tomography coronary angiography images: Comparison with expert's annotations and virtual histology intravascular ultrasound. *Computers in Biology and Medicine*. 2019;113:103409. DOI: 10.1016/j.combiomed.2019.103409
53. Kolossváry M, Park J, Bang J-I, Zhang J, Lee JM, Paeng JC et al. Identification of invasive and radionuclide imaging markers of coronary plaque vulnerability using radiomic analysis of coronary computed tomography angiography. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(11):1250–8. DOI: 10.1093/ehjci/jez033
54. Masuda T, Nakaura T, Funama Y, Okimoto T, Sato T, Higaki T et al. Machine-learning integration of CT histogram analysis to evaluate the composition of atherosclerotic plaques: Validation with IB-IVUS. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2019;13(2):163–9. DOI: 10.1016/j.jcct.2018.10.018
55. Heo R, Park H-B, Lee BK, Shin S, Arsanjani R, Min JK et al. Optimal boundary detection method and window settings for coronary atherosclerotic plaque volume analysis in coronary computed tomography angiography: comparison with intravascular ultrasound. *European Radiology*. 2016;26(9):3190–8. DOI: 10.1007/s00330-015-4121-5
56. Murata N, Hiro T, Takayama T, Migita S, Morikawa T, Tamaki T et al. High shear stress on the coronary arterial wall is related to computed tomography-derived high-risk plaque: a three-dimensional computed tomography and color-coded tissue-characterizing intravascular ultrasonography study. *Heart and Vessels*. 2019;34(9):1429–39. DOI: 10.1007/s00380-019-01389-y
57. Ito T, Terashima M, Kaneda H, Nasu K, Matsuo H, Ehara M et al. Comparison of In Vivo Assessment of Vulnerable Plaque by 64-Slice Multislice Computed Tomography Versus Optical Coherence Tomography. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(9):1270–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.12.036
58. Tanaka A, Shimada K, Yoshida K, Jissyo S, Tanaka H, Sakamoto M et al. Non-Invasive Assessment of Plaque Rupture by 64-Slice Multi-detector Computed Tomography - Comparison With Intravascular Ultrasound. *Circulation Journal*. 2008;72(8):1276–81. DOI: 10.1253/circj.72.1276

Антюфеева О. Н., Буданова Д. А., Ильгисонис И. С., Гадаев И. Ю.,
Бочкарникова О. В., Соколова И. Я., Беленков Ю. Н., Ершов В. И.

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

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, РАННИХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АГРЕССИВНОГО ТИПА НА ФОНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

<i>Цель</i>	Оценка динамики показателей окислительного стресса, маркеров повреждения и дисфункции миокарда у пациентов с лимфомами агрессивного типа на фоне противоопухолевой терапии.
<i>Материал и методы</i>	В исследование были включены 75 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями агрессивного типа. Основную группу составили 53 больных, которым в ходе исследования был проведен один курс противоопухолевой терапии, группу сравнения – 22 человека, еще не получивших ни одного курса специфического лечения. У пациентов обеих групп были определены тропонин I (TnI), высокочувствительный тропонин (hsTnI), протеин, связывающий жирные кислоты (H-FABP), N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), супероксиддисмутаза (SOD) и миелопероксидаза (MPO) исходно, а в основной группе – через 4 ч после введения противоопухолевых препаратов и по завершении курса. Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы всем больным были выполнены электрокардиография исходно и после курса противоопухолевой терапии, эхокардиография.
<i>Результаты</i>	После химиотерапии отмечено повышение уровней NT-proBNP, SOD, MPO (30,670±15,367 против 52,309±25,718 пмоль/л; 1,61±0,135 против 1,74±0,193 ед/мл; 507,54±91,51 против 742,3±49,01 нг/мл соответственно). Полученные данные свидетельствуют об активации окислительного стресса на фоне проводимой противоопухолевой терапии, прогрессировании дисфункции миокарда, увеличении частоты эпизодов нарушения ритма.
<i>Заключение</i>	Результаты проведенного исследования позволили выделить NT-proBNP, MPO, SOD как важные показатели для определения группы пациентов с высоким риском развития кардиотоксичности в ходе противоопухолевого лечения.
<i>Ключевые слова</i>	Лимфома; противоопухолевая терапия; окислительный стресс; кардиотоксичность; супероксиддисмутаза; миелопероксидаза
<i>Для цитирования</i>	Antyufeeva O. N., Budanova D. A., Ilgisonis I. S., Gadaev I. Yu., Bochkarnikova O. V., Sokolova I. Ya. et al. Assessment of the Dynamics of Oxidative Stress Indicators and Early Markers of Myocardial Damage and Dysfunction in Patients With Aggressive Lymphoproliferative Diseases During of Anticancer Therapy. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(12):76–82. [Russian: Антюфеева О. Н., Буданова Д. А., Ильгисонис И. С., Гадаев И. Ю., Бочкарникова О. В., Соколова И. Я. и др. Оценка динамики показателей окислительного стресса, ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями агрессивного типа на фоне противоопухолевой терапии. <i>Кардиология</i> . 2020;60(12):76–82].
<i>Автор для переписки</i>	Антюфеева Ольга Николаевна. E-mail: olgaantyufeeva86@mail.ru

Возможности лечения больных онкологическими заболеваниями в последние десятилетия значительно возросли. Это связано с тем, что современная противоопухолевая терапия оказывает действие на очень сложные процессы жизнедеятельности злокачественных клеток. Вместе с этим неизбежно происходит и «побочное» нарушение метаболизма других органов, которое может реализоваться как во время лечения, так и через месяцы и даже годы. Такое положение привело к необходимости междисциплинарного наблюдения и даже лечения больных, получивших современную противоопухоле-

вую терапию и облучение. Становится актуальным создание интегральных отделений, объединяющих в совместной работе онкологов и врачей других специальностей. Первопроходцем в этом направлении стала кардиоонкология [1]. В настоящее время под наблюдение кардиологов все чаще попадают пациенты, перенесшие ранее химиотерапевтическое или лучевое лечение по поводу гематологических опухолей [2]. По данным ВОЗ (2019), заболеваемость и смертность от онкогематологических заболеваний составляют примерно 5%, основная доля которых приходится именно на лимфомы. Следует отме-

титель, что опухоли кроветворной ткани относятся к числу пяти самых распространенных опухолей человека, а у детей первых 5 лет жизни на их долю приходится около 30% случаев [3]. Еще важнее отметить, что во всем мире происходит неуклонный ежегодный рост числа впервые выявляемых больных лимфопролиферативными заболеваниями [4]. Одновременно с этим отмечается увеличение возраста пациентов, при котором диагностируются лимфомы, что обуславливает высокую коморбидность данной группы больных, в первую очередь, высокую частоту сопутствующей патологии сердца и кардиологических осложнений во время химиотерапевтического лечения. Терапевтические возможности при лимфопролиферативных заболеваниях быстро развиваются. Практически все современные схемы лечения включают несколько препаратов разного механизма действия. С сожалением приходится констатировать, что возникающее в ходе лечения лимфом кардиотоксическое действие свойственно практически всем используемым противоопухолевым препаратам (антрациклины, алкилирующие агенты, иммуномодуляторы, алкалоиды, ингибиторы протеосом и т.д.). Использование полихимиотерапии сопровождается снижением смертности от лимфопролиферативных заболеваний, однако одновременно приводит к увеличению количества сердечно-сосудистых осложнений. Немаловажным фактором является и то, что исследования кардиотоксичности при лимфомах малочисленны, и полученные результаты неоднозначны. Все изложенное послужило основанием для того, чтобы продолжить исследование кардиотоксического действия противоопухолевой терапии у больных, страдающих лимфопролиферативными заболеваниями, а также возможных механизмов его реализации.

Цель исследования

Изучение динамики маркеров прямого повреждения миокарда – тропонина I (TnI), высокочувствительного тропонина (hsTnI), белка, связывающего жирные кислоты сердечного типа (H-FABP) и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), как одного из основных показателей дисфункции миокарда, на фоне проводимой химиотерапии у пациентов с агрессивными вариантами лимфом.

Материал и методы

В исследование были включены 75 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с верифицированным диагнозом лимфомы агрессивного типа. Диагноз устанавливали в соответствии с классификацией опухолей лимфоидной ткани ВОЗ (2017), на основании клинической симптоматики, данных гистологического и иммуногистохимического исследований костного мозга и доступного для биопсии

лимфатического узла, результатов мультиспиральной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной компьютерной томографии. Все пациенты проходили обследование и лечение на базе гематологического отделения Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России. Основную группу составили 53 человека, которым был проведен 1 курс противоопухолевой терапии. В группу сравнения включили 22 пациентов, еще не получивших ни одного курса специфической терапии.

Тропонин I определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом при помощи тест-системы Troponin I (Human cardiac-specific) Enzyme immunoassay test kit. Высокочувствительный тропонин I определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе ADVIA CENTAUR XP, тест-система TnI-Ultra, NT-proBNP – в сыворотке иммуноферментным методом, тест-система NT-proBNP, H-FABP – иммуноферментным методом при помощи тест-системы Human H-FABP ELISA Kit. Наряду с этим представляло интерес изучение некоторых механизмов реализации развития кардиотоксического действия. Учитывая, что, по многочисленным данным литературы, повреждение миокарда при различных его заболеваниях связано с окислительным стрессом, мы проводили мониторинг наиболее значимых показателей, характеризующих этот процесс, – супероксиддисмутазы (SOD) и миелопероксидазы (MPO). Миелопероксидазу и супероксиддисмутазу определяли иммуноферментным методом при помощи тест-систем Human MPO ELISA Kit и Human SOD ELISA Kit. Все лабораторные исследования выполняли на базе Централизованной лабораторно-диагностической службы лабораторно-гемотрансфузиологического комплекса Клинического центра Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Представлялось важным оценить динамику этих показателей при противоопухолевой терапии у пациентов с агрессивными вариантами лимфом и в результате исследования попытаться выделить наиболее чувствительные маркеры раннего кардиотоксического действия. Вышеуказанные показатели определялись исходно у пациентов обеих групп, а в основной – также через 4 ч после введения противоопухолевых препаратов и по завершении курса химиотерапии. Наряду с определением тестируемых показателей проводили исследование островоспалительных тестов, липидного состава крови. Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы всем больным были выполнены электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ) до химиотерапии и после проведенного курса, а также в группе контроля. Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ Excel и Statistica 10. Данные таблиц представлены в виде средних величин и среднеквадратичных отклонений, а также абсолютного числа и процентного соотношения. Для статистической обработки результатов использовали параметрические и непараметрические методы. Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Возрастная, половая характеристика исследуемых пациентов, нозологическая принадлежность, стадии заболевания по классификации Ann-Arbor подробно представлены в табл.1. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту. Большинство пациентов составляли женщины старше 50 лет. По нозологической структуре в обеих группах преобладали пациенты с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) и лимфомой Ходжкина III и IV стадий болезней.

В обеих исследуемых группах пациентов оценивалось наличие факторов риска развития кардиотоксичности в ходе противоопухолевой терапии. К ним условно были отнесены индекс массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$, курение, гиперхолестеринемия ($> 5,6 \text{ ммоль/л}$), гипертриглицеридемия ($> 1,7 \text{ ммоль/л}$), гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда в анамнезе, а также наличие сахарного диабета и хронической болезни почек – ХБП (табл. 2).

По нашему мнению, наличие анемии у пациента, получающего противоопухолевую терапию, не может не учитываться в оценке риска развития кардиотоксич-

Таблица 1. Основная характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов	Основная группа, число пациентов (%)	Группа сравнения, число пациентов (%)
Мужчины	9 (17,4)	4 (16)
Женщины	44 (82,6)	18 (84)
Возраст		
• моложе 30 лет	7 (13)	4 (16,5)
• 30–49 лет	14 (26)	4 (16,5)
• 50–69 лет	16 (30,5)	9 (41,6)
• >70 лет	16 (30,5)	5 (25,4)
Средний возраст, годы	53,8±4,1	55,3±5,3
Лимфома Ходжкина	25 (47,8)	9 (41,6)
ДВККЛ	21 (39,2)	11 (50)
Т-клеточная лимфома	7 (13)	2 (8,4)
	I	2 (4,3)
	II	16 (30,4)
	III	12 (21,7)
	IV	23 (43,5)

ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома.

ности, поскольку увеличивается чувствительность миокарда к повреждающим факторам. Среди обследованных нами пациентов анемия, соответствующая критериям ВОЗ, встречалась у 25% пациентов группы сравнения и у 43,7% пациентов основной группы на фоне лечения.

Все другие сопутствующие заболевания у пациентов обеих групп находились вне обострения и не могли влиять на исследуемые в работе показатели. В исследование не включали пациентов, недавно перенесших острую инфекцию (давностью менее 6 мес).

Поскольку неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему свойственно различным классам противоопухолевых препаратов, а монотерапия лимфо-пролиферативных заболеваний в настоящее время практически не проводится, в нашем исследовании оценивалось кардиотоксическое действие при различных схемах противоопухолевой терапии. Все пациенты основной группы включались в исследование на фоне химиотерапии по различным программам: R-СНОР – 23 (43,5%) человека, R-СОР – 5 (8,7%) пациентов, СНОЕР – 5 (8,7%), АВВД – 11 (21,7%), ВЕАСОРР – 9 (17,4%), где R – ритуксимаб, С – циклофосфамид, А/Н – доксорубин, О – винкристин, Р – преднизолон, Е – этопозид, D – дакарбазин, В – блеомицин. Большинству пациентов проводились антрациклин-содержащие курсы противоопухолевой терапии. Суммарная доза ранее введенного доксорубина на момент включения в исследование в среднем составила $109,7 \pm 22 \text{ мг/м}^2$, медиана – 63 мг/м^2 , минимум – 0 мг/м^2 , максимум – 440 мг/м^2 , 95% доверительный интервал 64,2–155,2.

В основной группе изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) исходно были зафиксированы у 44 (82,6%) пациентов: признаки гипертрофии миокарда – у 16 (30,4%), нарушения ритма – у 30 (56,5%), из них синусовая арит-

Таблица 2. Факторы риска развития кардиотоксичности и сопутствующая патология у пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов	Основная группа, число пациентов (%)	Группа сравнения, число пациентов (%)
ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$	27 (52,2)	14 (61,5)
Курение	7 (13)	3 (15,4)
Гиперхолестеринемия	21 (39,1)	5 (23,1)
Гипертриглицеридемия	21 (39,1)	7 (30,8)
Повышение ЛОНП	21 (39,1)	3 (15,4)
Гипертоническая болезнь	23 (43,5)	12 (53,8)
Сахарный диабет	13 (25)	6 (25)
	I	12 (21,7)
	II	37 (69,7)
ХБП (стадии)	III	2 (4,3)
	IV	2 (4,3)

ИМТ – индекс массы тела; ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности; ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 3. Базовые показатели островоспалительных процессов у пациентов, включенных в исследование

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
СОЭ, мм/ч	21,7±3,96	20,15±5,23
СРБ, мг/дл	2,6±0,84	4,3±5,14
Альфа-2-глобулины, %	11,7±0,72	10,71±0,63
ЛДГ, ед/л	491,7±63,73	570,69±98,57

СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

мия – у 21 (39,1%), единичная наджелудочковая экстрасистолия – у 9 (17,4%), нарушения проводимости – у 11 (21,7%). В группе сравнения изменения на ЭКГ были зафиксированы у 17 (76,9%) пациентов: признаки гипертрофии миокарда – у 10 (46,2%), нарушения ритма – у 7 (30,8%), из них синусовая аритмия – у 2 (7,7%), единичная наджелудочковая экстрасистолия – у 3 (15,4%), единичная желудочковая экстрасистолия – у 2 (7,7%), нарушения проводимости – у 4 (15,4%). По данным ЭхоКГ, нарушений сократимости миокарда ни у одного пациента до противоопухолевой терапии выявлено не было, фракция выброса левого желудочка в среднем составила 62,86±0,94%.

В работе проводили также тесты по оценке островоспалительных процессов (табл. 3): СОЭ (2–20 мм/ч), С-реактивный белок (0–0,8 мг/дл), альфа-2-глобулины (5,1–11,8%), лактатдегидрогеназа (135–450 ед/л); в скобках указаны референсные значения.

Исходные уровни TnI, hsTnI, H-FABP, NT-proBNP, SOD и MPO представлены в табл. 4. Для каждого из показателей были определены референсные значения – TnI (до 1,5 нг/мл), hsTnI (до 0,78 нг/мл), H-FABP (до 1,6 нг/мл), NT-proBNP (до 5,8 пмоль/л), SOD (0,005–0,05 ед/мл), MPO (0,4–100 нг/мл).

Таблица 5. Динамика исследуемых показателей на фоне противоопухолевой терапии

Показатель	До лечения	Через 4 ч после введения цитостатических препаратов	По завершении курса противоопухолевой терапии	p
TnI, нг/мл	0,853±0,038	0,841±0,044	0,857±0,057	0,789
hsTnI, нг/мл	0,017±0,000	0,017±0,000	0,017±0,001	0,480
H-FABP, нг/мл	1,835±0,203	1,775±0,185	1,748±0,231	0,037
NT-proBNP, пмоль/л	30,670±15,367	15,479±6,908	52,309±25,718	0,048
SOD, ед/мл	1,61±0,135	1,68±0,253	1,74±0,193	0,469
MPO, нг/мл	507,54±91,51	586,07±78,21	742,3±49,01	0,570

TnI – тропонин I; hsTnI – высокочувствительный тропонин; H-FABP – белок, связывающий жирные кислоты; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; SOD – супероксиддисмутаза; MPO – миелопероксидаза.

Таблица 6. Динамика островоспалительных показателей на фоне противоопухолевой терапии

Показатель	До лечения	По завершении курса противоопухолевой терапии	p
СОЭ, мм/ч	21,7±3,96	13,3±2,02	0,453
СРБ, мг/дл	2,6±0,84	2,0±0,59	0,657
Альфа-2-глобулины, %	11,7±0,72	11,2±0,52	0,021
ЛДГ, ед/л	491,7±63,73	391,7±23,56	0,165

СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Таблица 4. Исходные уровни изучаемых показателей у пациентов, включенных в исследование

Показатель	Основная группа (среднее значение, медиана)	Группа сравнения (среднее значение, медиана)
TnI, нг/мл	0,853±0,030,79	1,19±0,240,79
hsTnI, нг/мл	0,017±0,00,016	0,017±0,0010,016
H-FABP, нг/мл	1,835±0,2031,7	2,1±0,21,7
NT-proBNP, пмоль/л	30,7±15,47,1	18,5±6,510
SOD, ед/мл	1,61±0,1351,4	1,25±0,091,11
MPO, нг/мл	507,54±91,51383	342,3±49287

TnI – тропонин I; hsTnI – высокочувствительный тропонин; H-FABP – белок, связывающий жирные кислоты; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; SOD – супероксиддисмутаза; MPO – миелопероксидаза.

Важно отметить, что превышение исходных уровней TnI и hsTnI выявлено не было. Исходные уровни H-FABP, NT-proBNP, SOD и MPO превышали референсные значения у пациентов обеих групп.

В ходе исследования были получены следующие результаты. На фоне противоопухолевой терапии клинически значимой динамики по уровню как TnI, так и hsTnI, не выявлено. Их уровни за все время наблюдения находились в пределах референсных значений (табл. 5). Было определено снижение уровня H-FABP как по средним значениям, так и по медиане. Концентрация NT-proBNP в свою очередь повышалась на фоне противоопухолевого лечения. При оценке показателей окислительного стресса уровни MPO и SOD также повышались на фоне терапии.

Средние и медианные уровни С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, альфа-2-глобулинов, а также СОЭ на фоне противоопухолевой терапии снижались (табл. 6).

По результатам противоопухолевой терапии отмечалось повышение показателей атерогенеза в основной группе как по средним значениям, так и по медиане при сравнении с исходными данными: общий холестерин – $5,1 \pm 0,3$ и $5,9 \pm 0,4$ ммоль/л, триглицериды $1,6 \pm 0,2$ и $1,7 \pm 0,2$ ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности $0,8 \pm 0,1$ и $1,0 \pm 0,2$ ммоль/л, липопротеиды низкой плотности $3,0 \pm 0,2$ и $3,4 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно. Интерпретация выявленных изменений сложна, поскольку в исследовании участвовали пациенты с коморбидной патологией, и требуется дальнейшее детальное исследование, чтобы делать определенные выводы.

При оценке ЭКГ после цитостатической терапии у 6 (13%) пациентов основной группы развились эпизоды пароксизмов фибрилляции предсердий, у 20 (39,1%) появились диффузные изменения реполяризации желудочков при оценке сегмента ST, что не регистрировалось исходно. По завершении курса противоопухолевой терапии показатели ЭхоКГ оставались в пределах нормы.

Обсуждение

В результате проведенной работы не выявлено клинически значимой динамики уровней TnI и hsTnI. Их значения за все время исследования не выходили за пределы референсных. Известно, что в настоящее время тропонин расценивается как основной и наиболее изученный маркер повреждения миокарда. Отсутствие повышения его уровня в ходе нашего исследования можно отчасти объяснить низкой кумулятивной дозой используемого доксорубина, которая в среднем составила $109,7 \pm 22$ мг/м². По данным литературы, кардиотоксическое действие наиболее часто отмечается у пациентов, получивших общую дозу доксорубина за все курсы полихимиотерапии более 550 мг/м². Однако важно отметить, что мы не получили клинически значимой динамики по результатам определения уровня данных показателей и после курса полихимиотерапии. Можно утверждать, что за время исследования ни у одного пациента не выявлено признаков повреждения миокарда по динамике уровней TnI и hsTnI (с точностью до 99%).

На фоне полихимиотерапии выявлено снижение уровня H-FABP как по средним значениям, так и по медиане. Впервые H-FABP был выделен из поврежденного миокарда в 1988 г. J. F. Glatz и соавт. [5], после чего по результатам ряда исследований он был предложен в качестве маркера некроза кардиомиоцитов [6, 7]. Выявлено, что уровень H-FABP диагностически значимо повышается в крови через 1–3 ч после повреждения миокарда и достигает максимальных значений через 6–8 ч, возвращаясь к норме через 12–24 ч. В ряде работ зафиксировано, что он превосходит по чувствительности миоглобин, а по специфичности уступает тропонину [8].

В ходе нашего исследования средние уровни H-FABP были выше стандартных референсных значений в группе сравнения, чем исходно в основной группе ($2,1 \pm 0,2$ и $1,835 \pm 0,203$ нг/мл соответственно), но были существенно ниже порогового значения (более 8 нг/мл), которое является независимым фактором риска смерти и фатальных сердечно-сосудистых осложнений, что было продемонстрировано на большой когорте пациентов [9]. С учетом более высоких уровней H-FABP в группе сравнения (у еще не леченных пациентов) и снижения их на фоне противоопухолевой терапии можно допустить предположение о самостоятельном влиянии лимфопролиферативного заболевания на уровень H-FABP (минимальные очаги лимфопролиферации в сердце, в мягких тканях и мускулатуре), что требует дальнейшего изучения и подтверждения.

NT-proBNP – пептидный гормон, который продуцируется кардиомиоцитами желудочков сердца в ответ на избыточное механическое напряжение или перегрузку объемом его полостей. В кардиологической практике эти пептиды используются с 90-х годов XX века в диагностике и мониторинге хронической сердечной недостаточности [10]. При этом связь динамики уровня NT-proBNP с проведением противоопухолевой терапии изучена недостаточно. Установлено повышение концентрации NT-proBNP у пациентов, в лечении которых использовались антрациклины [11, 12]. Однако до настоящего времени не выработано единое мнение о возможности использования этого маркера с целью оценки и прогноза кардиотоксичности химиотерапии у онкогематологических больных, поскольку эти исследования малочисленны. В исследовании M. A. Fridrik и соавт. [13] с участием пациентов с ДВККЛ были получены результаты, свидетельствующие о возможности использования NT-proBNP в качестве раннего маркера дисфункции миокарда у больных лимфомами на фоне цитостатического лечения. Повышение уровня NT-proBNP предвещало снижение фракции выброса левого желудочка. В исследовании M. P. Ferrago и соавт. [14] было выявлено, что у пациентов с ДВККЛ и уровнем NT-proBNP более 600 пг/мл был выше риск развития антрациклин-индуцированной токсичности почти в 4 раза на фоне противоопухолевой терапии. Кроме того, имеется большое количество исследований, подтверждающих прямую связь повышения уровня NT-proBNP с возрастом пациентов, тяжестью ХБП и наличием сахарного диабета, отчасти объясняя это развитием кардиоренального синдрома [15–17]. Анализируя наши результаты, также можно говорить о прогрессировании дисфункции миокарда на фоне противоопухолевой терапии, что подтверждается увеличением количества эпизодов нарушений ритма, реполяризации желудочков на ЭКГ. Таким образом, NT-proBNP служит важным показателем прогноза дис-

функции миокарда у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне противоопухолевой терапии. Оценка его динамики позволит выделить группу больных с высоким риском развития кардиотоксичности в ходе цитостатического лечения и своевременно принять меры по коррекции ее проявлений.

В ходе нашего исследования были получены результаты, свидетельствующие об активации окислительного стресса на фоне противоопухолевой терапии, что проявлялось увеличением уровней МРО и SOD. Наибольшее количество МРО продуцируется нейтрофилами, а также моноцитами, тканевыми макрофагами и эндотелиальными клетками. МРО является важной составной частью активности фагоцитов, обеспечивающей защиту организма путем активации окислительного стресса в ответ на повреждение тканей любой природы (бактериальное, вирусное, токсическое, аутоиммунное и т.д.) [18, 19]. В связи с этим в последние десятилетия изучается роль МРО при различных кардиологических заболеваниях [20]. По многочисленным данным литературы, МРО оказывает повреждающее действие непосредственно на миокард, увеличивая вероятность развития и прогрессирования сердечной недостаточности [21]. В исследовании E. Eleuteri и соавт. [22] выявлена прямая корреляция между уровнями МРО и NT-proBNP. Кроме того, доказана роль МРО в развитии дисфункции эндотелия, характеризующейся экспрессией различных провоспалительных цитокинов и протромботических факторов, инициирующих атерогенез, и прогнозировании риска развития кардиологических осложнений [23, 24]. Повышение уровня МРО как одного из основных показателей, характеризующих окислительный стресс, ком-

пенсаторно приводит к активации антиоксидантной защиты организма. Это проявляется повышением уровня SOD у пациентов на фоне противоопухолевой терапии, таким образом, сохраняется определенный баланс между про- и антиоксидантными системами в макрофагах и нейтрофилах. В литературе активно обсуждается роль SOD в регуляции интенсивности окислительного стресса при различных патологических процессах, включая воспалительные изменения различного происхождения, токсическое повреждение, анемию, дисфункцию эндотелия и атерогенез [25].

Заключение

Полученные нами результаты объясняют необходимость продолжения дальнейшего исследования влияния противоопухолевой терапии на сердечно-сосудистую систему у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Они позволяют пока выделить N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, а также миелопероксидазу и супероксиддисмутазу как возможные ранние маркеры для определения группы пациентов с лимфомами высокого риска развития кардиотоксичности в ходе противоопухолевого лечения и необходимости своевременного принятия мер по коррекции ее проявлений.

Работа поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Статья поступила 06.10.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abe J, Sood AK, Martin JF. Editorial: Cardio-Oncology: From Bench to Bedside. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019;6:37. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00037
2. Snipelisky D, Park JY, Lerman A, Mulvagh S, Lin G, Pereira N et al. How to Develop a Cardio-Oncology Clinic. *Heart Failure Clinics*. 2017;13(2):347–59. DOI: 10.1016/j.hfc.2016.12.011
3. Harrison's principles of internal medicine. Chapter 104. P. 769-781. Jameson JL, editor -New York: McGraw-Hill Education;2018. - 1904 p. ISBN 978-1-259-64404-7
4. Bowzyk Al-Naeef A, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ*. 2018;362:k3204. DOI: 10.1136/bmj.k3204
5. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, Veerkamp JH, van der Vusse GJ, Reneman RS. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochimica Et Biophysica Acta*. 1988;961(1):148–52. DOI: 10.1016/0005-2760(88)90141-5
6. Kalinichenko R.M., Kopylov F.Yu. Perspectives of heart-type fatty acid binding protein application in diagnostics of myocardial infarction. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2012;5(3):13–7. [Russian: Калиниченко Р.М., Копылов Ф.Ю. Перспективы применения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике инфаркта миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012;5(3):13-7]
7. Hoffmann U, Espeter F, Weiß C, Ahmad-Nejad P, Lang S, Brueckmann M et al. Ischemic biomarker heart-type fatty acid binding protein (hFABP) in acute heart failure - diagnostic and prognostic insights compared to NT-proBNP and troponin I. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015;15(1):50. DOI: 10.1186/s12872-015-0026-0
8. Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, Kawamura K, Asayama K, Kimura H et al. Human Heart-Type Cytoplasmic Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clinical Evaluation of H-FABP in Comparison with Myoglobin and Creatine Kinase Isoenzyme MB*. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2000;38(3):231–8. DOI: 10.1515/CCLM.2000.034
9. O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA, Buros JL, Cannon CP et al. Prognostic Utility of Heart-Type Fatty Acid Binding Protein in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2006;114(6):550–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641936
10. Matsumoto A, Hirata Y, Momomura S, Suzuki E, Yokoyama I, Sata M et al. Effects of exercise on plasma level of brain natriuretic peptide in congestive heart failure with and without left ventricular dysfunction. *American Heart Journal*. 1995;129(1):139–45. DOI: 10.1016/0002-8703(95)90054-3
11. Tan L-L, Lyon AR. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2018;20(7):55. DOI: 10.1007/s11936-018-0641-z

12. Lu X, Zhao Y, Chen C, Han C, Xue L, Xing D et al. BNP as a marker for early prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Oncology Letters*. 2019;18(5):4992–5001. DOI: 10.3892/ol.2019.10827
13. Fridrik MA, Jaeger U, Petzer A, Willenbacher W, Keil F, Lang A et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *European Journal of Cancer*. 2016;58:112–21. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.004
14. Ferraro MP, Gimeno-Vazquez E, Subirana I, Gómez M, Díaz J, Sánchez-González B et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in diffuse large B-cell lymphoma: NT-proBNP and cardiovascular score for risk stratification. *European Journal of Haematology*. 2019;102(6):509–15. DOI: 10.1111/ejh.13234
15. Vasilkova V.M., Pchelin I.Yu., Bayrasheva V.K., Mokhort T.V., Naumenko E.P., Filiptsova N.A. Diagnostic and prognostic values of b-type natriuretic peptides and n-terminal fragment brain natriuretic peptides in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Juvenis Scientia*. 2018;2:4–8. [Russian: Василькова О.Н., Пчелин И.Ю., Байрашева В.К., Мохорт Т.В., Науменко Е.П., Филипцова Н.А. Клиническое значение уровней мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. *Juvenis Scientia*. 2018;2:4–8]
16. Bruno G, Landi A, Barutta F, Ghezzi G, Baldin C, Spadafora L et al. N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Mortality Than C-Reactive Protein and Albumin Excretion Rate in Elderly Patients With Type 2 Diabetes: The Casale Monferrato population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2677–82. DOI: 10.2337/dc13-0353
17. Scheven L, de Jong PE, Hillege HL, Lambers Heerspink HJ, van Pelt LJ, Kootstra JE et al. High-sensitive troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with cardiovascular events despite the cross-sectional association with albuminuria and glomerular filtration rate. *European Heart Journal*. 2012;33(18):2272–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs163
18. Ruleva N.Yu., Zvyagintseva M.A., Dugin S.F. Myeloperoxidase: biological functions and clinical significance. *Modern high technology*. 2007;8:1–4. [Russian: Рулева Н.Ю., Звягинцева М.А., Дугин С.Ф. Миелопероксидаза: биологические функции и клиническое значение. *Современные наукоемкие технологии*. 2007;8:1–4]
19. Rocca G, Stefano A, Eleuteri E, Anzalone R, Magno F, Corrao S et al. Oxidative stress induces myeloperoxidase expression in endocardial endothelial cells from patients with chronic heart failure. *Basic Research in Cardiology*. 2009;104(3):307–20. DOI: 10.1007/s00395-008-0761-9
20. Ikitimur B, Karadag B. Role of myeloperoxidase in cardiology. *Future Cardiology*. 2010;6(5):693–702. DOI: 10.2217/fca.10.75
21. Reichlin T, Socrates T, Egli P, Potocki M, Breidhardt T, Arenja N et al. Use of Myeloperoxidase for Risk Stratification in Acute Heart Failure. *Clinical Chemistry*. 2010;56(6):944–51. DOI: 10.1373/clinchem.2009.142257
22. Eleuteri E, Di Stefano A, Ricciardolo FL, Magno F, Gnemmi I, Colombo M et al. Increased nitrotyrosine plasma levels in relation to systemic markers of inflammation and myeloperoxidase in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2009;135(3):386–90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.11.013
23. Brennan M-L, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ et al. Prognostic Value of Myeloperoxidase in Patients with Chest Pain. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(17):1595–604. DOI: 10.1056/NEJMoa035003
24. Podrez EA, Poliakov E, Shen Z, Zhang R, Deng Y, Sun M et al. A Novel Family of Atherogenic Oxidized Phospholipids Promotes Macrophage Foam Cell Formation via the Scavenger Receptor CD36 and Is Enriched in Atherosclerotic Lesions. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(41):38517–23. DOI: 10.1074/jbc.M205924200
25. Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide Dismutases: Role in Redox Signaling, Vascular Function, and Diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011;15(6):1583–606. DOI: 10.1089/ars.2011.3999

Фендрикова А. В., Скибицкий В. В., Скибицкий А. В.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ДЕПРЕССИЕЙ

<i>Цель</i>	Анализ гендерных особенностей жесткости сосудистой стенки (ЖСС), центрального аортального давления (ЦАД) и суточного профиля артериального давления (АД) у больных с артериальной гипертонией (АГ) и депрессией.
<i>Материал и методы</i>	В проспективное неинтервенционное исследование включен 161 пациент: 98 с АГ и депрессией – 50 (51%) мужчин и 48 (49%) женщин и 63 с АГ без депрессии – 32 (50,8%) мужчины и 31 (49,2%) женщина. Всем больным проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием аппаратного комплекса ВРLab Vasotens. Оценивали среднесуточные, среднедневные и среденочные показатели систолического и диастолического АД (САД, ДАД), индекс времени САД и ДАД в дневные и ночные часы, вариабельность САД и ДАД, время и скорость утреннего подъема САД и ДАД, а также комплекс показателей, характеризующих ЖСС, и ЦАД. Для диагностики депрессии применяли шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), самооценки депрессии Цунга. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы STATISTICA 12.
<i>Результаты</i>	При оценке результатов СМАД в группе пациентов с АГ и депрессией выявлено, что у мужчин практически все исследуемые показатели были выше, чем у женщин ($p < 0,05$). В группах мужчин и женщин без депрессии большинство параметров СМАД не различались. Независимо от пола при сочетании АГ и депрессии параметры СМАД были статистически значимо выше, чем у больных АГ без депрессии. Негативные изменения основных показателей ЖСС и ЦАД у мужчин с АГ и депрессией оказались более выражены, чем у женщин ($p < 0,05$). При сравнении групп мужчин с АГ в сочетании с депрессией наблюдались статистически более значимые неблагоприятные изменения большинства показателей ЖСС и ЦАД по сравнению с таковыми у мужчин без депрессии.
<i>Заключение</i>	Наличие депрессии у мужчин и женщин с АГ сопровождается значимыми патологическими изменениями не только суточного профиля АД, но и параметров ЦАД, ЖСС. При этом у мужчин с депрессией негативные изменения параметров более выражены, чем у женщин. Полученные результаты следует учитывать при проведении антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии, что позволит индивидуализировать лечение и обеспечить не только оптимизацию суточного профиля АД, но и вазопротективный эффект.
<i>Ключевые слова</i>	Артериальная гипертония; депрессия; жесткость сосудистой стенки; гендерные различия
<i>Для цитирования</i>	Fendrikova A.V., Skibitskiy V.V., Skibitskiy A.V. Gender Differences in Vascular Stiffness Indicators and Daily Blood Pressure Profile in Patients With Arterial Hypertension and Depressive Disorders. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(12):83–89. [Russian: Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Скибицкий А.В. Гендерные особенности показателей жесткости сосудистой стенки и суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией и депрессией. <i>Кардиология</i> . 2020;60(12):83–89].
<i>Автор для переписки</i>	Фендрикова Александра Вадимовна. E-mail: alexandra2310@rambler.ru

Взаимосвязь артериальной гипертонии (АГ) и психоэмоциональных нарушений, в частности депрессии, обсуждается давно. Последние исследования подтверждают тесную взаимосвязь АГ и депрессии, что существенно затрудняет лечение [1–3]. Более того, депрессия не просто ухудшает качество жизни больных, но и служит предиктором неблагоприятных исходов [4].

Важную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ и депрессией играет нарушение циркадного ритма артериального давления (АД).

Так, при депрессии у пациентов с АГ регистрируется профиль с недостаточным снижением АД в ночные часы (non-dipper), который, как известно, ассоциирован с увеличением частоты развития инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и смерти [5, 6].

Вместе с тем хорошо известно, что существенный вклад в развитие ССО у пациентов с АГ вносит повышение центрального аортального давления (ЦАД) и ряда других показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки (ЖСС) [7, 8]. С учетом частого сосуще-

ствования АГ и депрессии в настоящее время активно изучаются и особенности изменения сосудистой стенки и ЦАД при подобном сочетании. Как правило, у пациентов с АГ и психоэмоциональными нарушениями имеются патологические изменения показателей, отражающих жесткость артерий [9, 10]. Предполагается, что увеличение риска развития инсульта, ИМ у лиц с депрессией и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) во многом обусловлено именно негативными изменениями ригидности сосудов и повышением ЦАД [9].

Нельзя не отметить и наличие гендерных различий формирования и прогностической значимости психоэмоциональных нарушений при АГ. Депрессия диагностируется чаще у женщин, чем у мужчин, как в общей популяции, так и среди лиц с АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [11]. Тем не менее данные о тяжести депрессии и ее вкладе в развитие ССО у мужчин и женщин противоречивы. Ряд исследований свидетельствуют, что у мужчин депрессия тесно ассоциирована с развитием АГ, тогда как у женщин подобная взаимосвязь не прослеживается [12, 13]. Более того, прогноз у мужчин с депрессией и ССЗ существенно хуже, чем у женщин [14].

В то же время в литературе практически отсутствуют данные о гендерных особенностях изменений суточного профиля АД, ЦАД, ЖСС у пациентов с АГ и депрессией. Между тем можно предполагать, что учет половых различий этих показателей будет способствовать повышению эффективности фармакотерапии как АГ, так и депрессии у больных этой категории.

Цель исследования

Анализ гендерных особенностей ЖСС, ЦАД и суточного профиля АД у больных АГ и депрессией.

Материал и методы

Проспективное неинтервенционное исследование проведено на базе Краснодарской городской клинической больницы скорой медицинской помощи и ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2 МЗ КК. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ГБУЗ Краевая клиническая больница № 2 МЗ КК.

В исследование включен 161 пациент: 98 – с АГ и депрессией, 63 – с АГ без депрессии, которые составили контрольную группу. В обеих группах число мужчин и женщин было сопоставимым: в группе пациентов с АГ и депрессией – 50 (51%) мужчин и 48 (49%) женщин, в группе пациентов с АГ без депрессии – 32 (50,8%) мужчины и 31 (49,2%) женщины. Критериями исключения были манифестные формы ИБС, перенесенные ИМ и/или инсульт, ХСН II–IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сер-

ца (НУНА), сложные нарушения ритма и проводимости, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, заболевания щитовидной железы, тяжелая соматическая патология.

При включении в исследование среди пациентов с АГ и депрессией 30 (30,6%) человек получали монотерапию антигипертензивными препаратами (преимущественно ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II – БРА), остальные 68 (69,4%) больных – комбинацию ингибитора АПФ/БРА с тиазидным диуретиком/дигидропиридиновым антагонистом кальция. В контрольной группе 26 (41,3%) пациентов находились на монотерапии ингибиторами АПФ или БРА, оставшиеся 37 (59,7%) – на комбинированной терапии, аналогичной по составляющим компонентам таковой у больных из группы с АГ и депрессией. Следует отметить, что антигипертензивная фармакотерапия оказалась сопоставимой в группах мужчин и женщин, независимо от наличия или отсутствия депрессии. Важно отметить, что пациенты с депрессией не получали психокорректирующую терапию (антидепрессанты, транквилизаторы и др.).

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование и оценку антропометрических параметров. АГ диагностировали согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. [15, 16]. Несмотря на то что все больные на момент включения в исследование получали 1–2 антигипертензивных препарата, ни у одного из них не был зарегистрирован целевой уровень АД. Диагностика психоэмоциональных расстройств проводилась совместно с психиатром на основании опроса и анализа результатов анкетирования пациентов с использованием шкал тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), самооценки депрессии Цунга.

Анкетирование больных и их дальнейшее обследование осуществляли после подписания ими информированного согласия на участие в исследовании.

Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием аппаратного комплекса BPLab. Оценивали среднесуточные, среднедневные и средненочные значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД), индекс времени (ИВ) САД и ДАД в дневные и ночные часы, вариабельность (Var.) САД и ДАД, время и скорость утреннего подъема (ВУП и СУП) САД, ДАД. На основании значений суточного индекса АД выделяли типы суточных кривых АД: диппер, нон-диппер, найт-пикер и овердиппер. Результаты мониторирования с использованием комплекса BPLab Vasotens позволили также проанализировать среднесуточные значения показателей, характеризующих ригидность артерий: время распространения отраженной волны (RWTT, мс) и RWTT, приведенное

к САД 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд/мин (RWTT пр.), скорость пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}, м/с) и PWV_{ao}, приведенная к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин (PWV_{ao} пр.), индекс ригидности артерий (ASI, мм рт. ст.) и ASI, приведенный к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин (ASI пр.), индекс аугментации (AIx, %) и среднее значение AIx, приведенное к ЧСС 75 уд/мин (AIx пр.), а также амбулаторный индекс ригидности сосудов (AASI). Кроме того, оценивали показатели ЦАД: САД и ДАД в аорте (САД_{ao} и ДАД_{ao}, мм рт. ст.), среднее АД в аорте (срАД_{ao}, мм рт. ст.), пульсовое АД в аорте (ПАД_{ao}, мм рт. ст.), индекс аугментации в аорте (AIx_{ao}, %) и AIx, приведенный к ЧСС 75 уд/мин (AIx_{ao} пр.), амплификация пульсового давления (PPA, %) и PPA, приведенная к ЧСС 75 уд/мин (PPA пр.), длительность периода изгнания из левого желудочка – ЛЖ (ED, мс) и ED, приведенная к ЧСС 75 уд/мин (ED пр.), индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SERV, %) и SERV, приведенный к ЧСС 75 уд/мин (SERV пр.).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 12.0 («StatSoft Inc.», США). Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Сравнение выборок по количественным показателям проводилось с помощью U-критерия Манна–Уитни для двух независимых групп. Сравнение групп по качественным показателям выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении групп пациентов с АГ и депрессией и АГ без депрессии длительность АГ, уровень АД и ЧСС оказались сопоставимыми у мужчин и женщин (табл. 1). В то же время в обеих анализируемых группах женщины были статистически значимо старше мужчин, что является важным для оценки показателей ЖСС и ЦАД.

При сравнении результатов СМАД в группе пациентов с АГ и депрессией выявлено, что у мужчин практически все исследуемые показатели статистически значимо превышали таковые у женщин (табл. 2).

Исключение составили только среднесуточные значения ЧСС, показатели САД и ДАД в дневные часы, которые оказались сопоставимыми независимо от пола больных. В группе с АГ без депрессии у мужчин в сравнении с женщинами показатели среднесуточного ДАД, ДАД в дневные и ночные часы были существенно выше, однако вариабельность САД днем у женщин значительно ($p < 0,05$) превышала таковую у мужчин (табл. 2).

В то же время у пациентов с депрессией независимо от пола параметры СМАД были выше ($p < 0,05$), чем у пациентов без депрессии (табл. 2).

Число мужчин и женщин, у которых регистрировались такие типы суточной кривой АД, как диппер, нон-диппер и найт-пикер, оказалось сопоставимым в группах пациентов с депрессией и без нее (табл. 3).

Вполне ожидаемо в обеих группах пациентов (с депрессией и без нее) преобладал профиль нон-диппер. Вместе с тем у пациентов с АГ и депрессией суточный профиль АД овер-диппер не определялся, тогда как в группе пациентов без депрессии данный патологический тип кривой АД имелся у 3 мужчин и 2 женщин (при анализе колебаний ДАД). Кроме того, у пациентов с АГ и депрессией, как мужчин, так и женщин, профиль нон-диппер по ДАД регистрировался статистически значимо чаще, чем у пациентов без депрессии (табл. 3). В то же время такой неблагоприятный вариант суточной кривой САД, как найт-пикер, выявлялся чаще у пациентов без депрессии ($p < 0,05$).

Достаточно важными представляются результаты сравнительного анализа параметров ЖСС и ЦАД у мужчин и женщин с АГ и депрессией (табл. 4).

Значения таких ключевых показателей ЖСС как RWTT, PWV_{ao}, в том числе соотнесенные с ЧСС и АД, AASI, оказались статистически значимо хуже у мужчин, что свидетельствует о большей, чем у женщин, ригидности сосудов.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Пациенты с АГ и депрессией		P ₁	Пациенты с АГ без депрессии		P ₂
	мужчины (n=50)	женщины (n=48)		мужчины (n=32)	женщины (n=31)	
Возраст, годы	57 [52; 62]	60 [54,5; 66,5]	0,031	57 [48,5; 64,5]	62 [56; 67]	0,026
Длительность АГ, годы	7,5 [6; 11]	7,5 [5; 11]	0,832	7 [3,5; 11,5]	8 [4; 12]	0,320
САД офисное, мм рт. ст.	165,3 [160; 170]	158,9 [155; 165]	0,165	158,3 [145; 167,5]	153,2 [145; 160]	0,801
ДАД офисное, мм рт. ст.	100,3 [95; 105]	96,3 [90; 100]	0,117	97,7 [95; 100]	95,5 [90; 100]	0,802
ЧСС, уд/мин	77,5 [74; 80]	74,7 [72; 80]	0,103	74,7 [70; 80]	74,9 [70; 78]	0,101
ИМТ, кг/м ²	29,7 [28,1; 31,5]	31,2 [28,9; 33,3]	0,034	29,8 [28,1; 31,7]	30,1 [26,0; 34,3]	0,891

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль].

p₁ – для различий показателей в группах мужчин и женщин с АГ и депрессией; p₂ – для различий показателей в группах мужчин и женщин с АГ без депрессии; АГ – артериальная гипертония; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела.

стой стенки. В то же время у женщин регистрировались более выраженные ($p < 0,05$), чем у мужчин, негативные изменения индекса аугментации, в том числе соотношенного с ЧСС и АД, а также индекса аугментации в аорте и амплификации пульсового давления в аорте. САД и ДАД в аорте у мужчин с АГ и депрессией превышали таковые у женщин,

тогда как среднее и пульсовое давление в аорте не различались (табл. 4). Длительность периода изгнания ЛЖ у мужчин по сравнению с женщинами, напротив, оказалась статистически значимо меньше. Вероятно, это можно объяснить несколько меньшей ЧСС у женщин и, как результат, более длительной систолой.

Таблица 2. Показатели суточного мониторинга АД у мужчин и женщин с АГ с депрессией и без нее

Показатель	Пациенты с АГ и депрессией		P ₁	Пациенты с АГ без депрессии		P ₂
	мужчины (n=50)	женщины (n=48)		мужчины (n=32)	женщины (n=31)	
САД ₂₄ , мм рт. ст.	157,9 [154,8; 162,6]	154,8 [149,6; 159,8]	0,0088	141,5 [132,0; 157,5]*	142,9 [134,0; 147,0]*	0,532
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	98,45 [94,3; 101,9]	94,95 [90,9; 99,7]	0,004	87,0 [80,0; 92,5]*	82,5 [76,0; 88,0]*	0,048
САД _д , мм рт. ст.	157,25 [153,8; 164,2]	157,4 [152,3; 161,7]	0,490	146,5 [138,0; 166,0]*	142,0 [137,0; 151,0]*	0,261
ДАД _д , мм рт. ст.	98,6 [94,9; 103,6]	98,2 [93,1; 101,6]	0,141	88,0 [81,0; 98,0]*	84,0 [76,0; 92,0]*	0,043
ИБ САД _д , %	91,8 [86,7; 94,2]	86,7 [82,8; 89,2]	0,00004	72,5 [41,0; 89,0]*	55,0 [38,0; 79,0]*	0,170
ИБ ДАД _д , %	85,3 [82,7; 87,7]	81,2 [76,7; 82,9]	0,00001	51,0 [13,0; 71,0]*	31,0 [13,0; 52,0]*	0,045
ВарСАД _д , мм рт. ст.	18,6 [17,8; 19,1]	17,1 [16,1; 18,9]	0,00024	15,5 [12,0; 17,0]*	18,0 [14,0; 22,0]	0,031
ВарДАД _д , мм рт. ст.	17,3 [16,3; 17,9]	16,3 [15,1; 17,7]	0,0043	9,0 [8,0; 12,0]*	12,0 [9,0; 15,0]*	0,090
САД _н , мм рт. ст.	148,1 [141,7; 152,3]	145,1 [139,3; 149,1]	0,037	139,5 [127,0; 149,0]*	135,0 [127,0; 150,0]*	0,382
ДАД _н , мм рт. ст.	95,0 [90,4; 97,8]	92,7 [89,2; 95,0]	0,047	81,5 [72,0; 88,0]*	74,0 [69,0; 84,0]*	0,021
ИБ САД _н , %	85,6 [82,5; 88,5]	77,9 [75,6; 81,9]	0,00001	94,0 [59,0; 100,0]	82,0 [54,0; 100,0]	0,192
ИБ ДАД _н , %	83,5 [76,5; 85,3]	74,5 [72,1; 79,1]	0,00001	85,5 [40,0; 93,0]	50,0 [28,0; 89,0]	0,131
ВарСАД _н , мм рт. ст.	17,8 [16,8; 18,6]	16,6 [15,7; 18,0]	0,007	12,0 [9,0; 14,0]*	14,0 [9,0; 18,0]*	0,201
ВарДАД _н , мм рт. ст.	16,9 [15,9; 17,6]	15,7 [14,7; 16,5]	0,00006	9,5 [7,0; 12,0]*	10,0 [7,0; 12,0]*	0,631
ВУП САД, мм рт. ст.	53,7 [47,1; 58,7]	48,0 [40,9; 56,5]	0,019	39,5 [30,0; 50,0]*	36,0 [31,0; 59,0]*	0,763
ВУП ДАД, мм рт. ст.	37,6 [35,6; 38,9]	32,6 [30,2; 35,3]	0,00001	31,0 [23,0; 35,0]*	30,0 [21,0; 35,0]*	0,911
СУП САД, мм рт. ст./ч	13,4 [12,8; 14,2]	12,8 [12,3; 13,6]	0,0085	14,0 [11,0; 15,5]	16,0 [11,0; 21,0]	0,601
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	13,2 [12,6; 13,7]	12,2 [11,5; 12,6]	0,000001	11,5 [7,0; 15,0]*	14,0 [8,0; 22,0]	0,541
ЧСС ₂₄ , уд./мин	73,0 [69,0; 78,0]	72,0 [67,5; 78,0]	0,491	66,5 [59,5; 74,0]*	69,0 [61,0; 76,0]	0,191

p₁ – для различий показателей в группах мужчин и женщин с АГ и депрессией; p₂ – для различий показателей в группах мужчин и женщин с АГ без депрессии; * – p < 0,05 – для групп больных АГ с депрессией и без нее; АГ – артериальная гипертония; АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; САД₂₄ – среднесуточные показатели систолического артериального давления; САД_д – средненочные показатели систолического артериального давления; САД_д – средненочные показатели систолического артериального давления; ДАД – диастолическое артериальное давление; ДАД₂₄ – среднесуточные показатели диастолического артериального давления; ДАД_д – средненочные показатели диастолического артериального давления; ДАД_д – средненочные показатели диастолического артериального давления; ИБ – индекс времени; Вар – вариабельность; ВУП – время утреннего подъема; СУП – скорость утреннего подъема; ЧСС₂₄ – среднесуточные показатели частоты сердечных сокращений.

Таблица 3. Типы суточных кривых АД у мужчин и женщин в группах больных АГ с депрессией и без нее

Тип суточной кривой АД	Пациенты с АГ и депрессией			
	мужчины (n=50)		женщины (n=48)	
	по САД	по ДАД	по САД	по ДАД
Диппер	15 (30)	0	18 (37,5)	1 (2,1)
Нон-диппер	31 (62)	43 (86)	27 (56,3)	39 (81,3)
Найт-пикер	4 (8)	7 (14)	3 (6,2)	8 (16,6)
Овер-диппер	0	0	0	0
	Пациенты с АГ без депрессии			
	мужчины (n=32)		женщины (n=31)	
	по САД	по ДАД	по САД	по ДАД
Диппер	8 (25)	8 (25)	11 (35,5)	15 (48,4)*
Нон-диппер	13 (40,6)	17 (53,1)*	13 (41,9)	11 (35,5)*
Найт-пикер	8 (25)*	4 (12,5)	7 (22,6)*	3 (9,7)
Овер-диппер	3 (9,4)	3 (9,4)	0	2 (6,4)

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%). * – p < 0,05 – для групп больных АГ с депрессией и без нее. АГ – артериальная гипертония; АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 4. Показатели ЖСС и ЦАД у пациентов с АГ

Показатель	Пациенты с АГ и депрессией		P ₁	Пациенты с АГ без депрессии		P ₂
	мужчины (n=50)	женщины (n=48)		мужчины (n=32)	женщины (n=31)	
RWTT, мс	121,0 [113,0; 128,0]*	125,0 [119,5; 130,0]	0,041	127,5 [119,0; 134,5]	124,0 [116,0; 129,0]	0,191
RWTT _{пр1} , мс	131,5 [123,0; 140,0]*	137,5 [127,0; 145,0]	0,037	138,5 [129,5; 144,0]	136,0 [128,0; 147,0]	0,783
PWV _{ао} , м/с	11,1 [10,6; 12,4]*	10,8 [10,2; 11,7]	0,029	10,8 [9,8; 11,8]	10,8 [9,9; 11,8]	0,451
PWV _{ао пр1} , м/с	10,0 [10,0; 11,1]*	9,8 [9,0; 10,0]	0,011	9,4 [9,0; 10,0]	10,0 [8,0; 10,0]	0,301
ASI, мм рт. ст.	184,0 [158,0; 211,0]	187,0 [162,0; 214,0]	0,721	171,0 [136,0; 187,0]	182,0 [154,0; 202,0]	0,140
ASI _{пр} , мм рт. ст.	135,5 [116,0; 186,0]*	173,0 [143,5; 202,0]*	0,007	114,0 [89,5; 142,0]	157,0 [105,0; 176,0]	0,019
AIx, %	-7,0 [-23,0; 8,0]*	4,0 [-9,5; 14,5]	0,052	-25,5 [-37,0; -1,5]	4,0 [-12,0; 13,0]	0,00088
AIx _{пр1} , %	-20,0 [-33,0; -2,0]*	-1,5 [-15,5; 13,5]	0,00017	-32,0 [-46,0; -16,5]	-7,0 [-21,0; 6,0]	0,00046
AASI	0,646 [0,504; 0,786]*	0,493 [0,332; 0,627]	0,00026	0,539 [0,360; 0,611]	0,540 [0,445; 0,683]	0,291
САД _{ао} , мм рт. ст.	136,5 [130,0; 144,0]	132,0 [127,5; 139,0]	0,0286	134,0 [126,5; 139,5]	131,0 [124,0; 139,0]	0,471
ДАД _{ао} , мм рт. ст.	87,5 [82,0; 91,0]*	82,5 [78,0; 89,5]	0,010	83,0 [75,5; 90,5]	86,0 [78,0; 91,0]	0,432
СрАД _{ао} , мм рт. ст.	109,5 [104,0; 113,0]*	106,0 [102,0; 113,5]	0,291	102,5 [96,0; 114,0]	110,0 [102,0; 114,0]	0,141
ПАД _{ао} , мм рт. ст.	50,5 [45,0; 54,0]	50,0 [42,5; 57,0]	0,981	50,0 [44,0; 55,0]	46,0 [37,0; 55,0]	0,132
AIx _{ао} , %	31,0 [18,0; 38,0]*	33,5 [26,5; 38,5]	0,191	23,5 [15,0; 29,5]	33,0 [26,0; 42,0]	0,00006
AIx _{ао пр2} , %	25,0 [9,0; 34,0]	33,0 [23,5; 40,0]	0,0045	16,0 [7,5; 26,0]	36,0 [23,0; 41,0]	0,0002
PPA, %	128,0 [122,0; 138,0]	125,0 [121,0; 128,5]	0,019	127,0 [120,5; 133,5]	126,0 [122,0; 131,0]	0,731
PPA _{пр2} , %	133,5 [131,0; 138,0]	130,0 [128,0; 133,0]	0,00009	132,5 [130,0; 136,5]	130,0 [127,0; 134,0]	0,061
ED, мс	331,0 [300,0; 361,0]	352,0 [322,5; 378,0]	0,0065	338,0 [321,0; 372,0]	346,0 [329,0; 384,0]	0,501
ED _{пр} , мс	302,5 [288,0; 327,0]	321,0 [295,5; 342,0]	0,019	308,5 [294,5; 329,0]	326,0 [312,0; 349,0]	0,0093
SERV, %	126,0 [112,0; 133,0]	123,0 [110,5; 133,5]	0,491	130,0 [120,5; 146,0]	126,0 [116,0; 142,0]	0,281
SERV _{пр2} , %	130,0 [122,0; 140,0]*	132,0 [121,0; 145,0]	0,251	143,0 [115,0; 157,5]	138,0 [122,0; 160,0]	0,341

p₁ – для различий показателей в группах мужчин и женщин с АГ и депрессией; p₂ – для различий показателей в группах мужчин и женщин с АГ без депрессии; * – p<0,05 – для групп больных АГ с депрессией и без нее; АГ – артериальная гипертония; ЦАД – центральное аортальное давление; ЖСС – жесткость сосудистой стенки; пр₁ – значения, приведенные к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин; пр₂ – значения, приведенные к ЧСС 75 уд/мин; RWTT – время распространения отраженной волны; PWV_{ао} – скорость распространения пульсовой волны в аорте; ASI – индекс ригидности артерий; AIx – индекс аугментации; AASI – амбулаторный индекс жесткости артерий; САД_{ао} – среднесуточное систолическое артериальное давление в аорте; ДАД_{ао} – среднесуточное диастолическое артериальное давление в аорте; ПАД_{ао} – среднесуточное пульсовое артериальное давление в аорте; AIx_{ао} – индекс аугментации в аорте; PPA – амплификация пульсового давления; ED – длительность периода изгнания из левого желудочка; SEVR – индекс субэндокардиального кровотока.

Следует отметить, что у пациентов без депрессии регистрировались аналогичные закономерности, однако статистически значимые различия имелись только в отношении таких показателей, как ASI_{пр}, AIx, AIx_{пр}, AIx_{ао}, AIx_{ао пр2} и ED_{пр}. (табл. 4).

Важно, что у мужчин с АГ и депрессией определялись более выраженные неблагоприятные изменения большинства параметров ЖСС и ЦАД по сравнению с мужчинами без депрессии (p<0,05). Изучаемые показатели у женщин с депрессией и без нее оказались схожими, за исключением ASI_{пр}, который был статистически значимо выше у лиц с депрессией (табл. 4).

Сравнительный анализ результатов тестирования по шкалам HADS и Цунга у пациентов с депрессией продемонстрировал сопоставимую тяжесть депрессии у мужчин и женщин. Между тем шкала HADS позволяет определить наличие тревоги. При сопоставлении показателей в группах оказалось, что выраженность тревожных симптомов у женщин статистически значимо больше, чем у мужчин: 6 (5–7,5) баллов против 5 (4–6) баллов (p<0,05).

Обсуждение

В настоящее время много внимания исследователи уделяют гендерным аспектам диагностики и лечения ССЗ. Считается, что понимание различий патогенеза, факторов риска, прогрессирования АГ, ИБС, ХСН у мужчин и женщин может способствовать повышению эффективности фармакотерапии и, как результат, улучшению прогноза на популяционном уровне [4].

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали более выраженные изменения показателей СМАД у пациентов с АГ и депрессией по сравнению с пациентами без депрессии. Кроме того, оказалось, что у мужчин с АГ и депрессией по сравнению с женщинами большинство изученных параметров суточного профиля АД были существенно выше. Данные литературы о гендерных особенностях течения АГ у больных с психоэмоциональными нарушениями противоречивы, что может быть обусловлено различиями в обследованных популяциях пациентов, тяжести АГ, депрессии и др. Тем не менее результаты крупного исследования Kangbuk Samsung Health Study, вклю-

чавшего 175 970 лиц с предгипертонией, АГ и депрессией, с определенной степенью убедительности свидетельствуют о наличии более тесной связи повышения АД и наличия депрессии у мужчин, чем у женщин [17]. В то же время авторы, основываясь на проведенном дополнительном анализе, считают, что в возрасте старше 55 лет данная связь становится менее сильной. В нашей же работе средний возраст как мужчин, так и женщин, превышал этот возрастной критерий, однако, несмотря на это, уровни АД, особенно среднесуточного и ночного, у мужчин с депрессией были статистически значимо выше, чем у женщин.

Более высокие уровни АД у пациентов с депрессией по сравнению с пациентами без психоэмоциональных нарушений можно объяснить несколькими механизмами. Общеизвестно, что в основе формирования депрессии лежит дефицит серотонинергической и норадренергической систем [18]. Имеются весомые данные, свидетельствующие о важной роли повышения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и гиперкортизолемии в развитии депрессии [19]. В то же время известна тесная взаимосвязь повышения уровня глюкокортикоидов и гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в том числе в структурах мозга, отвечающих за нарушения эмоционального фона [20]. Вероятно, именно чрезмерная активация прессорных систем и способствует значительному повышению уровня АД у пациентов с депрессией.

В свою очередь адекватное функционирование РААС во многом зависит от уровня и вида половых гормонов – эстрогенов и тестостерона, что в известной мере определяет ее особенности у мужчин и женщин. Так, у мужчин при достаточном уровне тестостерона высока активность АПФ, ангиотензина II и плотность рецепторов ангиотензина II 1-го типа. У женщин, по крайней мере до начала менопаузы, напротив, доминируют звенья РААС, обеспечивающие в основном позитивные кардиоваскулярные эффекты: АПФ 2, ангиотензиноген 1–7, Mas-рецепторы и рецепторы ангиотензина II 2-го типа [21, 22]. С наступлением менопаузы, как известно, повышается уровень ангиотензина II и увеличивается плотность рецепторов 1-го типа. Кроме того, даже при сопоставимо высоком уровне ангиотензина II у мужчин АД повышается более значимо, чем у женщин [23, 24]. Можно полагать, что гендерные особенности показателей СМАД у пациентов с АГ и депрессией, как, впрочем, и у лиц без депрессии, показанные в нашем исследовании, обусловлены указанными изменениями активности РААС.

Несколько сложнее объяснить гендерные различия параметров, характеризующих ЖСС и ЦАД. В нашей работе в группе мужчин с АГ и депрессией имелись

статистически более значимые по сравнению с «женской» группой изменения времени распространения и скорости пульсовой волны, амбулаторного индекса ригидности артерий, САД и ДАД в аорте. У женщин, в свою очередь, значения индексов аугментации и амплификации пульсового давления были существенно выше, чем у мужчин. Европейские и российские эксперты полагают, что показатели, характеризующие пульсовую волну, а также ЦАД, являются одними из ключевых в отношении прогрессирования атеросклероза, развития клинически значимых ССЗ и ухудшения прогноза, тогда как индекс аугментации остается важным, но недостаточно чувствительным параметром [8, 24, 25]. Таким образом, в соответствии с полученными нами данными можно полагать, что ремоделирование сосудистой стенки у мужчин с АГ и депрессией более выражено, чем у женщин. Аналогичная тенденция, хотя и менее значимая, наблюдалась и при сравнении показателей ЖСС и ЦАД у мужчин и женщин без депрессии. Вместе с тем в группе мужчин присоединение депрессии к АГ определяло существенное ухудшение данных параметров по сравнению с таковыми у мужчин без психоэмоциональных нарушений. Возможно, чрезмерная активация симпатико-адреналовой системы и РААС при депрессии способствует более выраженному ремоделированию стенки артерий, особенно у мужчин.

Заключение

Таким образом, нами выявлены гендерные особенности суточного профиля артериального давления, показателей ригидности артериальной стенки и центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертонией и депрессией: присоединение депрессивных расстройств у лиц с артериальной гипертонией сопровождается выраженными патологическими изменениями не только параметров суточного мониторинга артериального давления, но и центрального аортального давления, жесткости сосудистой стенки. При этом выраженность негативных изменений этих показателей у мужчин с депрессией более существенная, чем у женщин. Полученные результаты следует учитывать при скрининге артериальной гипертонии и психоэмоциональных нарушений, а также, вероятно, при выборе комплексной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии, которая должна обеспечивать не только оптимизацию суточного профиля артериального давления, но и вазопротективные эффекты.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 29.07.20

- Gangwisch JE, Malaspina D, Posner K, Babiss LA, Heymsfield SB, Turner JB et al. Insomnia and Sleep Duration as Mediators of the Relationship Between Depression and Hypertension Incidence. *American Journal of Hypertension*. 2010;23(1):62–9. DOI: 10.1038/ajh.2009.202
- Li Z, Li Y, Chen L, Chen P, Hu Y. Prevalence of Depression in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2015;94(31):e1317. DOI: 10.1097/MD.0000000000001317
- Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Archives of Family Medicine*. 1997;6(1):43–9. DOI: 10.1001/archfam.6.1.43
- Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *European Heart Journal*. 2014;35(21):1365–72. DOI: 10.1093/eurheartj/eh462
- Sunbul M, Sunbul EA, Kosker SD, Durmus E, Kivrak T, Ileri C et al. Depression and anxiety are associated with abnormal nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2014;36(5):354–8. DOI: 10.3109/10641963.2013.827701
- Okajima K, Yamanaka G, Oinuma S, Kikichi T, Yamanaka T, Otsuka K et al. Even mild depression is associated with among-day blood pressure variability, including masked non-dipping assessed by 7-d/24-h ambulatory blood pressure monitoring. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2015;37(5):426–32. DOI: 10.3109/10641963.2015.1013114
- Adji A, O'Rourke MF, Namasivayam M. Arterial Stiffness, Its Assessment, Prognostic Value, and Implications for Treatment. *American Journal of Hypertension*. 2011;24(1):5–17. DOI: 10.1038/ajh.2010.192
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006;27(21):2588–605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254
- Seldenrijk A, van Hout HPJ, van Marwijk HWJ, de Groot E, Gort J, Rustemeijer C et al. Depression, Anxiety, and Arterial Stiffness. *Biological Psychiatry*. 2011;69(8):795–803. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.12.034
- Skibitsky V.V., Skibitsky A.V., Fendrikova A.V. Influence of combination antihypertension therapy on the parameters of vessel wall rigidity in non-controlled arterial hypertension patients with depression. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(4):76–82. [Russian: Скибицкий В.В., Скибицкий А.В., Фендрикова А.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на показатели жесткости сосудистой стенки у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией и депрессивными расстройствами. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(4):76–82]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-76-82
- Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, Einbinder L, Katzen S, Baker B et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(9):1542–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.064
- Kao W-T, Chang C-L, Lin C-H, Wu S-L, Lin S-L, Lung F-W. Gender Disparity in the Risk of Hypertension in Subjects With Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2019;10:541. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00541
- Hart EC, Charkoudian N, Wallin BG, Curry TB, Eisenach J, Joyner MJ. Sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation: the role of the β -adrenergic receptors. *The Journal of Physiology*. 2011;589(21):5285–97. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.212753
- Kabutoya T, Hoshida S, Davidson KW, Kario K. Sex differences and the prognosis of depressive and nondepressive patients with cardiovascular risk factors: the Japan Morning Surge–Home Blood Pressure (J-HOP) study. *Hypertension Research*. 2018;41(11):965–72. DOI: 10.1038/s41440-018-0103-8
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: ESC/ESH Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36(12):2284–309. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001961
- Park SK, Jung JY, Ryoo J-H, Oh C-M, Lee J-H, Pan Z et al. The relationship of depression with the level of blood pressure in population-based Kangbuk Samsung Health Study. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2018;12(5):356–63. DOI: 10.1016/j.jash.2018.02.004
- Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2000;61(Suppl 6):4–6. PMID: 10775017
- Murck H, Schüssler P, Steiger A. Renin-Angiotensin-Aldosterone System: The Forgotten Stress Hormone System: Relationship to Depression and Sleep. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45(3):83–95. DOI: 10.1055/s-0031-1291346
- Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Minov C, Zill P, Ella R et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysregulation in patients with major depression is influenced by the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene. *Neuroscience Letters*. 2002;328(3):299–303. DOI: 10.1016/S0304-3940(02)00527-X
- Fischer M. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research*. 2002;53(3):672–7. DOI: 10.1016/S0008-6363(01)00479-5
- Hilliard LM, Sampson AK, Brown RD, Denton KM. The “His and Hers” of the Renin-Angiotensin System. *Current Hypertension Reports*. 2013;15(1):71–9. DOI: 10.1007/s11906-012-0319-y
- Sandberg K, Ji H. Sex differences in primary hypertension. *Biology of Sex Differences*. 2012;3(1):7. DOI: 10.1186/2042-6410-3-7
- Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. [Russian: Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Мильягин В.А., Олейников В.Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4–19]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienzyk P, Cruickshank JK, De Backer T et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of Hypertension*. 2012;30(3):445–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0

Сердюк С. Е.¹, Давтян К. В.¹, Бурд С. Г.², Мишина Е. С.¹, Драпкина О. М.¹, Гусев Е. И.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

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

«ИКТАЛЬНЫЕ» БРАДИАРИТМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЭПИЛЕПСИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

<i>Цель</i>	Определение характера и частоты развития «иктальных» брадиаритмий у пациентов с фармако-резистентными формами эпилепсии при помощи продолжительного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ).
<i>Материал и методы</i>	Подкожные регистраторы ЭКГ, запрограммированные для регистрации пауз >3 с, эпизодов брадикардии ≤45 уд/мин, были имплантированы 193 пациентам с сохраняющимися эпилептическими приступами без органической патологии миокарда. Запись также активировалась самим пациентом/родственником при развитии эпилептического приступа. Период наблюдения составил 36 мес с периодическими визитами в клинику 1 раз в 3 мес.
<i>Результаты</i>	За 36 мес мониторинга зафиксировано 6494 фрагмента ЭКГ. У 6,7% пациентов выявлены «иктальные» брадикардии, в том числе у 2,6% пациентов – с «иктальными» асистолиями. Эпизоды брадикардии и асистолии во время эпилептических приступов имели транзиторный характер и достоверно чаще развивались у мужчин, лиц с длительным анамнезом заболевания, при билатеральных тонико-клонических или фокальных приступах с нарушением сознания, во время сна, на фоне лечения несколькими противоэпилептическими препаратами, чаще из группы блокаторов натриевых каналов.
<i>Заключение</i>	Брадиаритмии, сопровождающие эпилептический приступ, носят транзиторный и воспроизводимый от приступа к приступу характер, являясь отражением функциональных изменений миокарда, и не определяют жизненный прогноз у пациентов с эпилепсией без органической патологии сердца.
<i>Ключевые слова</i>	Нарушения ритма и проводимости сердца; подкожный петлевой регистратор электрокардиограммы; брадикардия; асистолии; эпилептические приступы
<i>Для цитирования</i>	Serdyuk S.E., Davtyan K.V., Burd S.G., Mishina E.S., Drapkina O.M., Gusev E.I. “Ictal” Bradyarrhythmias in Patients With Drug-Resistant Epilepsy: Results of Long-Term Heart Rhythm Monitoring. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(12):90–96. [Russian: Сердюк С.Е., Давтян К.В., Бурд С.Г., Мишина Е.С., Драпкина О.М., Гусев Е.И. «Иктальные» брадиаритмии у пациентов с фармако-резистентным течением эпилепсии: результаты длительного мониторинга электрокардиограммы. <i>Кардиология</i> . 2020;60(12):90–96].
<i>Автор для переписки</i>	Сердюк Светлана Евгеньевна. E-mail: sserdiuk@mail.ru

Около 70 млн человек во всем мире страдают эпилепсией и, несмотря на лечение, почти у 1 млн пациентов сохраняются приступы, которые не только снижают повседневную активность и качество жизни, но и сопряжены с повышенным уровнем заболеваемости и смертности [1, 2]. Эпилепсия – это не просто неврологическое заболевание, характеризующееся склонностью к неспровоцированным приступам, а более сложная проблема, привлекающая все большее внимание клиницистов. Изменение электрофизиологии сердца является закономерным следствием длительного течения эпилепсии, кардинальные эффекты которой варьируют от отклонений вариабельности ритма до брадиаритмии, асистолии и других нарушений ритма сердца, и свидетельствуют о неразрыв-

ной связи и взаимодействии функций мозга и сердца. Известно, что более чем в 50% случаев зарегистрированных эпилептических приступов выявляются различные типы аритмий сердца [3, 4]. Реакция на эпилептический приступ в виде брадиаритмий возникает редко [5–7]. Как правило, синдром иктальной брадиаритмии характерен для фокальных приступов с нарушением сознания, реже наблюдается в случаях вторичной генерализации и достоверно чаще возникает у пациентов с височной локализацией эпилепсии [8–10].

Наибольший интерес представляет роль иктальных брадиаритмий в патогенезе внезапной смерти (ВС) при эпилепсии, ведущим фактором в возникновении которой они предположительно служат. Существующие

суждения о ритме сердца в иктальном периоде представляют фрагментированную информацию, полученную преимущественно при видеомониторировании электроэнцефалограммы (ЭЭГ), в том числе у пациентов, умерших внезапно [11].

Цель исследования

Определение характера и частоты развития «иктальных» брадиаритмий у пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии при помощи продолжительного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ).

Материал и методы

В исследование были включены 193 пациента – 102 мужчины, 91 женщина, средний возраст 35,4 года (от 18 до 60 лет).

Критериями включения были: пациенты с установленным диагнозом фокальная эпилепсия и сохраняющимися приступами, возникающими не реже 2 раз в год на фоне проводимой противоэпилептической терапии; возраст от 18 до 60 лет.

Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца; органическая патология миокарда (постинфарктный кардиосклероз, кардиомиопатии, гипертрофия миокарда более 1,3 см, пороки сердца); прием препаратов, влияющих на сердечный ритм (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция недигидропиридинового ряда); отсутствие приступов эпилепсии на фоне приема противоэпилептических препаратов; заболевания печени, почек с нарушением их функции, эндокринные и психические заболевания.

Обследование проводили после получения письменного информированного согласия пациента. Протокол клинического исследования был одобрен комитетом по этике.

Каждому пациенту, включенному в исследование, выполняли видеомониторирование ЭЭГ, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга (1,5 Тесла). На основании клинической характеристики приступов, данных видеомониторинга ЭЭГ и МРТ головного мозга был сделан вывод о локализации и латерализации эпилептогенного очага. При эхокардиографии исключали органическую патологию миокарда, по данным нагрузочного теста – скрытую ишемию миокарда. Органическая патология миокарда была исключена во всех случаях, равно как и скрытая коронарная недостаточность при проведении нагрузочных тестов. Для выявления нарушений ритма сердца и проводимости в интериктальном периоде регистрировали ЭКГ в покое в 12 отведениях и проводили суточное мониторирование ЭКГ. При проведении общего и биохимического анализов крови оценивали электролитные и метаболические показатели.

Для регистрации ЭКГ в иктальном периоде всем пациентам были имплантированы петлевые регистраторы, фиксирующие одноканальную ЭКГ, соответствующую отведению V₂. Автоматическая активация записи ЭКГ для регистрации брадиаритмий осуществлялась по 2 программируемым триггерам: паузы в работе сердца (>3 с), брадикардия (<45 уд/мин). Кроме того, каждый пациент или его родственник/опекун мог активировать запись самостоятельно при помощи наружного устройства во время или сразу же после окончания эпилептического приступа. Использование наружного устройства предполагало активацию записи:

1. Однократно:

- а) при развитии фокальных приступов с сохраненным сознанием (сразу после приступа);
- б) при развитии фокальных приступов без нарушения сознания или билатеральных тонико-клонических приступов без ауры (сразу после приступа);

2. Двукратно:

- а) при развитии фокальных приступов с нарушением сознания или билатеральных тонико-клонических приступов с аурой (один раз во время ауры, второй – сразу после купирования приступа);
- б) при развитии эпилептического статуса/серии приступов (один раз – во время статуса/серии приступов, второй – в момент восстановления сознания, либо/или отсутствии признаков продолжающегося приступа).

Нами была разработана авторская методика, которая была запатентована (патент на изобретение №Ru2665019C1 «Способ выявления нарушений ритма и проводимости у пациентов с эпилепсией при помощи имплантированного подкожного петлевого регистратора»).

Пациентов осматривали кардиолог и невролог до имплантации устройства и в дальнейшем с периодичностью 1 раз в 3 мес. Интерпретацию фрагментов ЭКГ, сохраненных в памяти подкожного регистратора, выполняли также с периодичностью 1 раз в 3 мес. Срок наблюдения составил 36 мес, по истечении которого устройства были эксплантированы.

Статистический анализ выполнялся при помощи программы SAS (Version 9.4 software; SAS Institute, Cary, NC, USA). Для описания количественных нормально распределенных данных использовалось среднее значение и стандартное отклонение показателей.

Результаты

Мониторирование, проводимое у 193 пациентов в течение 36 мес наблюдения (средняя длительность наблюдения 34,6±6,03 мес) посредством петлевого регистратора, позволило зафиксировать 6494 фрагмента ЭКГ. При их анализе оказалось, что у 13 (6,7%) из 193 пациентов

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с брадиаритмиями (n=13)

Пациент (пол, возраст)	Длительность эпилепсии, годы	Кол-во приступов в год	Кол-во БТКП в год	Тип приступов	Кол-во ПЭП	Блокаторы Na-каналов	Психотропные средства	Алкоголь	Сон	Структурный очаг	Локализация/Латерализация очага	Брадикардия, уд/мин	Асистолия, сек	ЭКС
1 (м, 46)	34	25	25	БТКП	3	Да	Нет	Да	Да	Нет	Лобная П+Л	38	14,5	Да
2 (м, 32)	13	4	4	БТКП	1	Да	Нет	Да	Нет	Да	Мультирегиональная	35	15	Да
3 (м, 49)	45	276	0	ФСНС	3	Да	Нет	Да	Да	Нет	Височная-Л	49	-	-
4 (ж, 50)	14	12	0	ФСНС	1	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Височная-П	43	-	-
5 (м, 27)	29	12	12	ФСНС	3	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Лобно-височная-П	30	3,6	-
6 (м, 39)	6	48	48	БТКП	1	Нет	Нет	Да	Да	Да	Лобная-П	44	-	-
7 (м, 38)	15	36	0	ФСНС	3	Да	Да	Нет	Да	Нет	Лобно-височная-Л	36	-	-
8 (м, 51)	11	10	10	БТКП	2	Да	Нет	Нет	Да	Да	Лобная-неизвестна	43	-	-
9 (ж, 27)	6	36	40	ФСНС	2	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Височная-П	41	-	-
10 (ж, 38)	29	25	0	ФСНС	2	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Височная-Л	45	-	-
11 (ж, 35)	33	96	25	БТКП	2	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Лобная П+Л	37	-	-
12 (ж, 57)	15	14	12	ФСНС	2	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Лобная-Л	38	3,6	-
13 (м, 55)	23	384	300	БТКП	3	Да	Нет	Нет	Да	Да	Мультирегиональная П+Л	31	7,6	Да

БТКП – билатеральные тонико-клонические приступы, ФСНС – фокальные приступы с нарушением сознания, П – справа, Л – слева; ПЭП – противоэпилептические препараты, ЭКС – электрокардиостимулятор, Мультирег – мультирегиональная.

в момент развития эпилептических приступов регистрировалась брадикардия, причем у 5 (2,6%) из 13 – в сочетании с асистолией.

Необходимо отметить, что реакция ритма сердца на эпилептические приступы во всех случаях была стереотипной, синусовой брадикардии предшествовала синусовая тахикардия, в том числе у 3 из 5 пациентов с асистолией. Кроме того, брадиаритмии носили воспроизводимый характер от приступа к приступу. Клиническая характеристика пациентов с «иктальными» брадиаритмиями представлена в табл. 1. Средний возраст пациентов в этой группе составил 42 года (от 27 до 57 лет), из них 8 мужчин и 5 женщин.

Длительность заболевания эпилепсией составляла в среднем 15 лет (от 6 до 45 лет). У 9 из 13 пациентов эпилептические приступы возникали во время сна. При интерпретации 12-канальной ЭКГ в интериктальном периоде у пациентов с брадиаритмиями изменения были выявлены только у 2 из 13 пациентов в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса (табл. 2).

Большая часть пациентов с «иктальной» брадикардией получала комбинированную противоэпилептическую терапию, из них 5 – двумя и еще 5 – тремя препаратами, лечение одним противосудорожным средством было назначено 3 из 13 пациентов. Подавляющее число больных, а именно 10 из 13, принимали препараты, относящиеся к группе блокаторов Na-каналов.

Средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) во время «иктальной» брадикардии составила 38,9 уд/мин

Таблица 2. Основные показатели интериктальной ЭКГ у пациентов с брадиаритмиями (n=13)

Показатель	Значение
Частота сердечных сокращений, уд/мин	81,9±16,9
Продолжительность интервала RR, мс	764±179
Продолжительность интервала PQ, мс	156,2±19,4
Ширина комплекса QRS, мс	94,7±5,5
Продолжительность интервала QT, мс	360,2±44,4
Продолжительность интервала QTc, мс	371,2±51,3

(от 30 до 45 уд/мин). Средняя продолжительность эпизодов асистолии достигала 8,86 с (от 3,6 до 15 с) (рис. 1, 2). В 3 случаях паузы регистрировались сразу после артефактов, присущих тонико-клонической фазе судорог, с последующим самостоятельным восстановлением синусового ритма и возникали во время сна.

Еще у одной пациентки фокальные приступы с нарушением сознания возникали во время бодрствования и характеризовались внезапно возникающей атонией, при этом на ЭКГ регистрировалась асистолия продолжительностью 3,6 с, а затем синусовая брадикардия с ЧСС 38 уд/мин. У одного пациента эпизоды «иктальной» асистолии были зарегистрированы во время фокальных приступов с нарушением сознания, манифестировавших аурой.

Необходимо отметить, что у всех 5 пациентов с паузами в работе сердца в иктальном периоде, асистолии более 3 с также были зарегистрированы при суточном мониторинге ЭКГ в ночные часы и были не связаны с развитием эпилептических приступов.

Джардинс®

СИЛА, КОТОРАЯ ПОМОГАЕТ ДОСТИГАТЬ БОЛЬШЕГО

Многофакторные преимущества^{1**}
Доказанная кардио-
и нефропротекция^{1*}

Показал:

38%

снижение ОР
СС-смерти^{**1}

35%

снижение ОР
госпитализаций
по причине СН^{**1}

39%

снижение ОР
возникновения
или ухудшения
нефропатий^{**2}

Включен более чем
в 70 рекомендаций в мире
благодаря доказанным
СС-преимуществам³⁻⁵

Джардинс®
(эмпаглифлозин)

* У взрослых пациентов с СД2 и установленными СС-заболеваниями в анамнезе¹

[†] Снижение ОР СС-смерти на 38% было достигнуто в общей популяции исследования EMPA-REG OUTCOME® (ОР=0,62; 95% ДИ: 0,49-0,77; p<0,001)¹

[‡] Госпитализация по причине СН была вторичной конечной точкой исследования EMPA-REG OUTCOME® (ОР=0,65; 95% ДИ: 0,50-0,85)¹

[§] Снижение ОР возникновения или ухудшения нефропатий: ОР=0,61; 95% ДИ: 0,53-0,70¹. Возникновение или ухудшение нефропатии определяется как прогрессирование макроальбуминурии, удвоение сывороточного креатинина, СКФ ≤45 мл/мин/1,73 м²; начало заместительной почечной терапии; смерть по причине хронической болезни почек. Возникновение или ухудшение нефропатии были заранее определенными вторичными конечными точками в исследовании EMPA-REG OUTCOME®¹

[¶] В дополнение к сахароснижающему эффекту, Джардинс® продемонстрировал снижение веса и артериального давления. Джардинс® не показан для снижения веса и артериального давления.

СД2 – сахарный диабет 2 типа, СН – сердечная недостаточность СС – сердечно-сосудистый, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016. 3. Diabetes Care 2019 Dec; dci190066. doi: 10.2337/dci19-0066. 4. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2019;00:1-69. 5. Diabetes Care. 2020;43(Suppl.1):S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс®.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЖАРДИНС®

Регистрационное удостоверение: ЛП-002735. **Торговое наименование:** ДЖАРДИНС. **Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит действующее вещество: эмпаглифлозин – 10,000 мг/25,000 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** А10ВК03. **Показания к применению.** Для терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с неадекватным гликемическим контролем в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям: в качестве монотерапии; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Препарат показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения: общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. *Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемической или геморрагической инсульта в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к эмпаглифлозину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата. Сахарный диабет 1 типа. Диабетический кетоацидоз. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат). Почечная недостаточность при СКФ <45 мл/мин/1,73 м². Беременность и период грудного вскармливания. Возраст старше 85 лет. Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью.** Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе). При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости. Возраст старше 75 лет. Применение в комбинации с производным сульфонилмочевинны или инсулином. Инфекции мочеполовой системы. Диета с низким содержанием углеводов. Диабетический кетоацидоз в анамнезе. Низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. **Способ применения и дозы.** Монотерапия или комбинированная терапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозировкой 10 мг) 1 раз в сутки. Препарат следует принимать внутрь, запивая водой. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозировкой 25 мг) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производным сульфонилмочевинны или с инсулином может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевинны/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в течение одних суток. Применение препарата в особых группах пациентов. Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² противопоказано. Пациентам с СКФ ≥45 мл/мин/1,73 м² коррекция дозы не требуется. Эмпаглифлозин не должен применяться у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или у находящихся на гемодиализе. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. **Побочное действие.** Общая частота нежелательных реакций у пациентов, получающих эмпаглифлозин или плацебо, в клинических исследованиях была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производным сульфонилмочевинны или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получающих эмпаглифлозин в плацебоконтролируемых исследованиях, распределены по системно-органному классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100). **Очень часто.** Нарушения со стороны обмена веществ и питания – гипогликемия (при совместном применении с производным сульфонилмочевинны или инсулином). **Часто.** Инфекционные и паразитарные заболевания – вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит и уросепсис). **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей** – зуд (генерализованный), сыпь на коже. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** – увеличение мочеиспускания. **Общие расстройства и нарушения в месте введения** – жажда. **Лабораторные и инструментальные данные** – повышение концентрации липидов в плазме крови. **Нечасто.** Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей – крапивница. **Нарушения со стороны сосудов** – гиповолемия. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей** – дисурия. **Лабораторные и инструментальные данные** – снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение гематокрита. **Полный перечень нежелательных реакций с указанием их абсолютной частоты представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Рисунок 1. «Иctalная» асистолия (14,5 с) у пациента с генерализованными тонико-клоническими приступами, зарегистрированная при автоматической активации записи (скорость записи 25 мм/с)



У всех пациентов с паузами в работе сердца эпилептический очаг располагался экстратемпорально, а у 8 пациентов с брадикардией в 4 случаях очаг локализовался в височной доле, и еще в 4 – экстратемпорально.

У 5 из 8 пациентов с брадикардией диагностированы фокальные приступы с нарушением сознания. У одного из этих пациентов развитию приступов предшествовала аура, у 5 пациентов приступы протекали с характерной для них семиологией. У 3 из 8 пациентов с брадикардией билатеральные тонико-клонические приступы возникали ночью, во время сна.

Семейный анамнез по эпилепсии и ВС был отягощен у 6 больных, у одного пациента в виде наличия эпилепсии у родственников, у 3 пациентов – рецидивирующих эпизодов потери сознания, у 2 – утоплений и несчастных случаев в анамнезе и у 1 пациента – ВС в молодом возрасте в семейном анамнезе.

Из 13 пациентов 3, у которых продолжительность паузы в работе сердца превышала 6 с, были имплантированы электрокардиостимуляторы, и при дальнейшем наблюдении эти пациенты отметили уменьшение постприступной спутанности сознания.

Рисунок 2. Брадикардия (44 уд/мин) у пациента с фокальными эпилептическими приступами с нарушением сознания, зарегистрированная при самостоятельной активации записи пациентом (скорость записи 25 мм/с)



Обсуждение

Согласно литературным источникам, иctalная брадикардия, выявленная при регистрации биоэлектрической активности головного мозга в отделениях видео-ЭЭГ мониторинга, встречается редко (<5%), а асистолия является еще более редким явлением (0,3–0,4%) [5, 12]. В нашем исследовании при длительной регистрации ЭКГ у пациентов с установленным диагнозом эпилепсия брадикардия наблюдалась у 6,7%, асистолия – у 2,1%, что можно объяснить возникновением этих паттернов ЭКГ не при каждом эпилептическом приступе и более широкими возможностями длительной записи ритма сердца посредством подкожного петлевого регистратора.

Наибольший интерес брадиаритмии у пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии пред-

ставляют в свете возможной взаимосвязи с внезапной неожиданной эпилептической смертью, и здесь предположительно постиктальные брадиаритмии сопряжены с более высоким риском ее развития, поскольку являются следствием тонического напряжения мускулатуры и остановки дыхания с гипоксией, либо центрального апноэ [13, 14]. Иктальная асистолия и брадикардия предположительно имеют более доброкачественный характер и могут возникать при повышении тонуса парасимпатической нервной системы или резком прекращении симпатической активности во время эпилептического приступа, либо спровоцированы чувством страха с высвобождением катехоламинов, вызывающая вазовагальную реакцию в виде кардиоингибирования и вазодилатации [15].

К сожалению, ограничением нашего исследования явилось отсутствие возможности одновременной записи ЭКГ и ЭЭГ во время эпилептических приступов, что не позволило сделать выводы о взаимоотношении брадикардии и асистолии с патологической электрической активностью головного мозга. Однако использование наружного устройства для самостоятельной активации записи ЭКГ пациентом или родственником/опекуном в зависимости от типа, семиологии эпилептического приступа и постприступной спутанности сознания, позволило оптимизировать регистрацию ЭКГ в иктальном периоде. Предположение иктального характера зарегистрированных брадиаритмий, даже основываясь на косвенных данных у обследуемой группы пациентов, явилось немаловажным, учитывая то, что частота ошибочного диагноза эпилепсии, по данным популяционных исследований, достигает 31,8%, что объясняется высокой частотой синкопальных состояний и неэпилептических атак психогенной природы [16].

В настоящей работе не выявлено разницы в частоте возникновения брадикардии в зависимости от расположения эпилептогенного фокуса, а также типа эпилептических приступов. Асистолия регистрировалась у 3 пациентов с билатеральными тонико-клоническими приступами и у 2 пациентов с фокальными приступами с нарушением сознания и экстратемпоральной локализацией патологического очага.

Единственный случай атонии у пациентки с фокальными приступами с нарушением сознания, брадикардией и асистолией, возможно, является результатом церебральной гипоперфузии во время внезапного снижения ЧСС либо быстрого распространения иктальной активности с вовлечением моста ретикулярной формации, что сопровождается характерной клинической картиной в виде утраты постурального тонуса [17].

Согласно исследованию Т. Lempert и соавт., асистолиям в работе сердца продолжительностью более

14 с сопутствовало уплощение элементов ЭЭГ, совпадающее по времени с появлением мышечных подергиваний и тонических спазмов. Подобное внезапное диффузное, генерализованное замедление электрической активности головного мозга наблюдается во время тилт-теста у пациентов с кардиоингибиторными синкопами в момент их развития [18]. Тонические или миоклонические знаки, ассоциированные с гипоперфузией мозга, преимущественно характерны для неэпилептических аноксических феноменов, и только небольшое количество типичных билатеральных тонико-клонических приступов сопровождается развитием асистолии [19].

Троим пациентам с билатеральными тонико-клоническими приступами в связи с регистрацией эпизодов асистолии во время эпилептических приступов были имплантированы электрокардиостимуляторы. При последующем наблюдении эти больные отметили уменьшение постприступной спутанности сознания, частота же возникновения приступов не изменилась, и это указывает на то, что основным механизмом их развития является патологическая эпилептическая активность.

В то же время манифестация эпилептических приступов автоматизмами, зрительной, обонятельной, слуховой аурой, дежавю, как у 6 наших пациентов с эпизодами брадикардии и фокальными моторными приступами с нарушением сознания, также указывает на эпилептическую природу приступов [20].

Кроме того, нельзя исключить независимое существование механизмов, участвующих в активации вегетативной нервной системы при эпилептических приступах с вовлечением кардиоваскулярных и кардиореспираторных рефлексов [21]. Взаимодействия этих рефлексов с симпатическими и/или парасимпатическими влияниями во время приступов могут объяснять сочетание синусовой тахикардии и синусовой брадикардии.

Заключение

Настоящее исследование демонстрирует транзиторный характер и воспроизводимость данных феноменов ЭКГ, кроме того, длительный анамнез приступов потери сознания у всех пациентов, имевших брадиаритмии/асистолии, косвенно указывает на их доброкачественный характер и может свидетельствовать против участия такого рода брадиаритмий в генезе внезапной эпилептической смерти.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.09.20

1. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(5):459–80. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X
2. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy: Standards for Epidemiologic Studies and Surveillance of Epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 7):2–26. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x
3. van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2016;87(1):69–74. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310559
4. Casciato S, Quarato PP, Mascia A, D’Aniello A, Esposito V, Morace R et al. Ictal Asystole in Drug-Resistant Focal Epilepsy: Two Decades of Experience from an Epilepsy Monitoring Unit. *Brain Sciences*. 2020;10(7):443. DOI: 10.3390/brainsci10070443
5. Newey CR, Sarwal A. Ictal Asystole in Focal Epilepsy: To Pace or Not to Pace? *The Neurohospitalist*. 2015;5(4):NP3–6. DOI: 10.1177/1941874415569070
6. Schuele SU, Bermeo AC, Alexopoulos AV, Locatelli ER, Burgess RC, Dinner DS et al. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology*. 2007;69(5):434–41. DOI: 10.1212/01.wnl.0000266595.77885.7f
7. Chen W, Guo C-L, Zhang P-S, Liu C, Qiao H, Zhang J-G et al. Heart rate changes in partial seizures: analysis of influencing factors among refractory patients. *BMC Neurology*. 2014;14(1):135. DOI: 10.1186/1471-2377-14-135
8. Stecker EC, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Chugh H, Gunson K et al. Relationship Between Seizure Episode and Sudden Cardiac Arrest in Patients With Epilepsy: A Community-Based Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(5):912–6. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000544
9. Duplyakov D, Golovina G, Lyukshina N, Surkova E, Elger CE, Surges R. Syncope, seizure-induced bradycardia and asystole: Two cases and review of clinical and pathophysiological features. *Seizure*. 2014;23(7):S06–11. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.03.004
10. Mbizvo GK, Derry C, Davenport R. Ictal asystole: a diagnostic and management conundrum. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2019;49(2):128–31. DOI: 10.4997/JR-CPE.2019.209
11. Lanz M, Oehl B, Brandt A, Schulze-Bonhage A. Seizure induced cardiac asystole in epilepsy patients undergoing long term video-EEG monitoring. *Seizure*. 2011;20(2):167–72. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.11.017
12. Velagapudi P, Turagam M, Laurence T, Kocheril A. Cardiac Arrhythmias and Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2012;35(3):363–70. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03276.x
13. Vilella L, Lacuey N, Hampson JP, Rani MRS, Loparo K, Sainju RK et al. Incidence, Recurrence, and Risk Factors for Peri-ictal Central Apnea and Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:166. DOI: 10.3389/fneur.2019.00166
14. Kerling F, Dütsch M, Linke R, Kuwert T, Stefan H, Hilz MJ. Relation between ictal asystole and cardiac sympathetic dysfunction shown by MIBG-SPECT. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009;120(2):123–9. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01135.x
15. Thijs RD. The autonomic signatures of epilepsy: diagnostic clues and novel treatment avenues. *Clinical Autonomic Research*. 2019;29(2):131–3. DOI: 10.1007/s10286-019-00603-1
16. Ferrie CD. Preventing misdiagnosis of epilepsy. *Archives of Disease in Childhood*. 2006;91(3):206–9. DOI: 10.1136/adc.2005.088906
17. Baraldi S, Farrell F, Benson J, Diehl B, Wehner T, Kovac S. Drop attacks, falls and atonic seizures in the Video-EEG monitoring unit. *Seizure*. 2015;32:4–8. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.08.001
18. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: A videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Annals of Neurology*. 1994;36(2):233–7. DOI: 10.1002/ana.410360217
19. van Dijk JG, van Rossum IA, Thijs RD. Timing of Circulatory and Neurological Events in Syncope. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020;7:36. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00036
20. Bergfeldt L. Differential diagnosis of cardiogenic syncope and seizure disorders. *Heart*. 2003;89(3):353–8. DOI: 10.1136/heart.89.3.353
21. Leung H, Kwan P, Elger CE. Finding the missing link between ictal bradyarrhythmia, ictal asystole, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2006;9(1):19–30. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.05.009

Фонякин А. В., Гераскина Л. А.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

НОВАЯ ЭПОХА АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ДОЛГОСРОЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ НЕКАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В статье изложены современные представления о роли анти тромботической терапии во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или транзиторную ишемическую атаку на фоне синусового ритма. На основе данных доказательной медицины представлен аналитический обзор анти тромботических средств, используемых с этой целью. Несмотря на то что ацетилсалициловая кислота (АСК) по сей день является «золотым стандартом» профилактики некардиоэмболического инсульта, актуален поиск рациональных комбинаций анти тромботических средств для повышения эффективности превентивного лечения. Вопрос о том, является ли применение ривароксабана в виде монотерапии или в комбинации с АСК эффективнее монотерапии АСК для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО), был изучен в исследовании COMPASS, в котором у больных со стабильным течением ССЗ атеросклеротического генеза проведено сравнение 3 режимов анти тромботической терапии: ривароксабан (2,5 мг 2 раза в день) в комбинации с АСК (100 мг в день), ривароксабан (5 мг 2 раза в день) и АСК (100 мг в день). Риск развития основных ССО (смерть, инсульт, инфаркт миокарда – ИМ) был ниже ($p < 0,001$) в группе комбинации ривароксабана и АСК, чем в группе монотерапии АСК, при этом риск больших кровотечений был несколько выше. Общий риск, основанный на определении «чистой клинической выгоды», был ниже в группе ривароксабана в комбинации с АСК, чем в группе монотерапии АСК. Монотерапия ривароксабаном не привела к значимому снижению риска развития основных ССО по сравнению с монотерапией АСК, но при этом достоверно увеличивала риск больших кровотечений. Частота развития повторного ишемического инсульта в год при комбинированной терапии составила 1,1%, при монотерапии ривароксабаном – 2,6% и при монотерапии АСК – 3,4% соответственно с достоверными различиями между группой комбинированной терапии и монотерапии АСК ($p < 0,01$). Относительный риск повторных инсультов был ниже на 67% в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией АСК. Комбинация ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) с АСК (100 мг) открывает новую эпоху анти тромботической терапии для первичной и вторичной профилактики инсульта у пациентов со стабильным течением ССЗ атеросклеротического генеза и синусовым ритмом.

Ключевые слова Анти тромботическая терапия; некардиоэмболический инсульт; ацетилсалициловая кислота; ривароксабан, профилактика

Для цитирования Fonyakin A. V., Geraskina L. A. The new Epoch of Antithrombotic Therapy in the Long-Term Prevention of a non-Cardioembolic Stroke. *Kardiologiya*. 2020;60(12):97–103. [Russian: Фонякин А. В., Гераскина Л. А. Новая эпоха анти тромботической терапии в долгосрочной профилактике некардиоэмболического инсульта. *Кардиология*. 2020;60(12):97–103].

Автор для переписки Фонякин Андрей Викторович. E-mail: fonyakin@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина заболеваемости и смертности населения во всем мире. Если в 1900 г. на долю ССЗ приходилось менее 10% смертельных исходов, то в 2000 г., по данным ВОЗ, ССЗ стали основной причиной смертности. В 1996 г. от ССЗ в мире умерли 15 млн человек, по прогнозам экспертов, к 2020 г. это число может достичь 25 млн [1]. В структуре сердечно-сосудистой патологии лидируют ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт. Инсульт не только занимает второе место среди причин смерти от ССЗ, но и считается ведущей причиной инвалидизации у лиц пожилого возраста [2]. Инсульт представляет собой государственную медицинскую и социальную проблему, поэтому так важны реальные усилия по совершенствованию системы оказания медицинской помощи больным с состоявшимся инсультом, а также организации эффективных профилактических мероприятий [3].

Основные принципы анти тромботической терапии в профилактике ишемического инсульта

Современные принципы дифференцированного лечения ишемического инсульта (ИИ) базируются на концепции его гетерогенности, предполагающей многообразие причин и механизмов развития острого очагового ишемического повреждения мозга [4]. Так, при атеротромботическом инсульте инфаркт мозга связан с увеличением в размерах атеросклеротической бляшки (кровоизлияние в ее толщу, нарушение целостности поверхности), на которую наслаиваются тромботические массы, что приводит к полному закрытию или критическому сужению просвета сосуда, а также к артерио-артериальной эмболии [5]. Формирование тромбов в полостях или на клапанах сердца с последующей эмболией фрагментов в артерии головного мозга лежит в основе патогенеза кардиоэмболического инсульта (КЭИ). Изменения мелких мозговых ар-

терий, характерные для артериальной гипертонии (АГ), приводят к развитию лакунарного инсульта, а внезапное снижение артериального давления (АД) на фоне истощения церебрального сосудистого резерва вследствие атеросклероза может редуцировать локальный мозговой кровоток и обусловить развитие гемодинамического инсульта. Иногда самостоятельное значение в развитии ИИ приобретают изменения реологических свойств крови, приводящие к окклюзии микроциркуляторного русла (гемореологическая микроокклюзия) [6]. Необходимо отметить, что основные фоновые процессы в сосудистой сети для реализации гетерогенных ишемических нарушений мозгового кровообращения сопровождаются усилением гемостатической активации с изменением реологических свойств крови вплоть до развития тромбоза.

Условно систему гемостаза можно разделить на два звена: сосудисто-тромбоцитарный (первичный) и коагуляционный (вторичный). Тромбоцитарный гемостаз обеспечивает остановку кровотечения за счет спазма сосуда и образования тромбоцитарного агрегата в зоне повреждения сосуда. Коагуляционный гемостаз представляет собой многоступенчатый каскадный процесс, заканчивающийся образованием фибрина [6]. По современным представлениям, активация тромбоцитов начинается с их адгезии к поврежденному деэндотелизированному участку сосуда, затем происходит их агрегация с формированием так называемых первичных тромбоцитарных «пробок». Вследствие активации каскада коагуляции образуется тромбин – ключевой фермент свертывания крови.

Антитромботическая терапия является ключевой составляющей для больных, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). При этом выбор препарата осуществляют с учетом этиологического разнообразия основных факторов внутрисосудистого или внутрисердечного тромбообразования [7]. КЭИ составляет в среднем около 30% всех случаев ИИ, тогда как на долю прочих подтипов, объединенных понятием «некардиоэмболический инсульт», приходится 70% [4]. Больным с КЭИ, ассоциированным с фибрилляцией предсердий (ФП), ревматическим митральным стенозом, протезированными клапанами сердца, острым ИМ, кардиомиопатией со снижением фракции выброса левого желудочка до 40% и менее в сочетании с признаками его тромбоза, с целью вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендован длительный (за исключением ИМ, при котором сроки ограничены 6 мес) прием пероральных антикоагулянтов [8]. Для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза представляются теоретически обоснованными препараты, ингибирующие агрегацию тромбоцитов [9]. Антитромбоцитарные средства широко используются при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы,

включая первичную и вторичную профилактику инсульта [10, 11]. С целью профилактики повторного инсульта у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт на фоне синусового ритма, в настоящее время используется широкий спектр антитромбоцитарных препаратов, в том числе в различных сочетаниях.

Антитромбоцитарная терапия

Наибольшей популярностью, в том числе в силу экономических характеристик, в лечении и профилактике ССЗ пользуется ацетилсалициловая кислота (АСК). Применение АСК по сравнению с плацебо при сосудистой патологии снижает риск развития клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений на 19%, а сердечно-сосудистую смертность – на 9% [12]. Однако возникающая в ряде случаев резистентность к АСК либо ее индивидуальная непереносимость обусловили поиск альтернатив для долгосрочной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [13]. Клопидогрел в сравнении с АСК в популяции пациентов со стабильным течением атеросклероза приводил к дополнительному небольшому снижению относительного риска (ОР) развития всех ССЗ [14]. Известно еще несколько антитромбоцитарных препаратов, прошедших испытания в рамках вторичной профилактики инсульта: трифлузал, цилостазол, сарпогрелат, тикагрелор и ворапаксар [8]. Перечисленные препараты в основном были сопоставимы по показателям эффективности с АСК, и ряд из них не зарегистрирован в РФ.

Комбинированная антитромбоцитарная терапия

Еще одним направлением поиска вариантов антитромбоцитарной терапии явилось комбинированное использование препаратов. В исследовании MATCH оценивали эффективность комбинации АСК с клопидогрелом по сравнению с монотерапией клопидогрелом у пациентов, перенесших в предшествующие 3 мес некардиоэмболический инсульт или ТИА [15]. После 2,5-летнего наблюдения не было отмечено достоверного различия между группами по частоте развития ИМ, ИИ, смерти от сосудистых причин. Кроме того, в группе комбинированной терапии зарегистрировано увеличение числа случаев жизнеугрожающих кровотечений: 2,6% против 1,3% в группе монотерапии ($p < 0,001$). В исследовании CHARISMA, включившем пациентов с высоким риском развития ССЗ, комбинированная терапия клопидогрелом и АСК также не обеспечила преимуществ перед монотерапией АСК, но сопровождалась увеличением риска развития тяжелых геморрагических осложнений [16]. Испытание SPS3 своими результатами в очередной раз подтвердило отсутствие дополнительной пользы и повышение риска кровотечения при долгосрочной комбинированной терапии клопидогрелом и АСК у больных с недавним (в преде-

лах первых 3 нед) лакунарным инфарктом [17]. И только одна комбинация двух тромбоцитарных антиагрегантов – дипиридамола МВ (400 мг/сут) в сочетании с АСК (50 мг/сут) – в долгосрочной терапии в рамках вторичной профилактики инсульта была эффективней монотерапии АСК (50 мг/сут) [13, 18]. Частота развития геморрагических осложнений в группах при этом была сходной.

Продолжающийся поиск области клинической эффективности двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии в профилактике повторного некардиоэмболического инсульта нашел воплощение в недавних исследованиях. По данным одного из наиболее крупных мета-анализов показано, что краткосрочная (до 90 дней) комбинированная терапия клопидогрелом и АСК, инициированная в первые 24 ч после развития неврологических симптомов, достоверно уменьшает риск повторного развития ИИ на 41% и тяжелых сосудистых осложнений на 30% без увеличения риска внутримозговых кровоизлияний [19]. В то же время пролонгация двухкомпонентной терапии снижает ОР развития повторного ИИ всего на 12% и тяжелых сосудистых осложнений – на 10% на фоне сходного увеличения риска больших и внутричерепных кровотечений, что исключает долгосрочную комбинированную антитромбоцитарную терапию.

Пероральная антикоагулянтная терапия при стабильном атеротромбозе и синусовом ритме

Несмотря на использование клинически испытанных и эффективных подходов к вторичной профилактике, у 5–10% пациентов с ССЗ каждый год развиваются повторные осложнения, что инициирует дальнейший поиск оптимальных режимов антитромботической терапии [20]. В качестве возможной альтернативы АСК для долгосрочной профилактики сердечно-сосудистых осложнений при стабильном течении атеросклероза и синусовом ритме изучались антагонисты витамина К (АВК). Показано, что долгосрочная терапия АВК как в сочетании с АСК, так и без нее превосходила монотерапию АСК в профилактике ССЗ после ИМ, однако сопровождалась более высокой частотой кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния [21].

Кроме того, был выполнен ряд исследований по оценке эффективности и безопасности варфарина по сравнению с АСК (SPIRIT, WARSS, ESPRIT) у пациентов с гетерогенными причинами инсульта, такими как атеросклероз артерий (атеротромботический подтип), патология мелких артерий (лакунарный подтип), криптогенный инсульт [22]. Ни в одном из исследований не было продемонстрировано преимуществ АВК с разной интенсивностью антикоагуляции (низкой, умеренной, высокой) под контролем международного нормализованного от-

ношения над терапией АСК для предотвращения повторного инсульта. В то же время в группе пациентов, получавших АВК с умеренной и высокой антикоагуляцией, отмечено увеличение риска развития тяжелых геморрагических осложнений, что не позволило рекомендовать АВК при некардиоэмболическом инсульте для долгосрочного приема [8].

Таким образом, до недавнего времени основой долгосрочной профилактики инсульта у пациентов с некардиоэмболическим ИИ либо ТИА на фоне синусового ритма считалась АСК, в качестве ее альтернативы – клопидогрел. Сочетанное применение клопидогрела с АСК предпочтительно в первые 24 ч и продолжительностью не более 90 дней у больных с малым ИИ либо ТИА, но в стабильных ситуациях, не рекомендуется из-за отсутствия существенной дополнительной клинической эффективности и повышения риска развития геморрагических осложнений [8].

Комбинированная антитромботическая терапия

В настоящее время возможности антитромботической терапии значительно расширились благодаря успешному внедрению в клиническую практику прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), первоначально предназначенных для профилактики венозных тромбозов после ортопедических операций и инсульта/системных тромбозов при неклапанной ФП [8]. По мере накопления опыта, публикаций результатов постмаркетинговых исследований и данных разнообразных регистров продемонстрированы преимущества ППОАК перед варфарином в профилактике ССЗ при ФП в сочетании со стабильной ИБС [23]. Теоретически применение ППОАК для вторичной профилактики ИБС основано на том, что тромбин активно участвует в развитии атеротромботических осложнений, вызывая активацию фибрина и содействуя повышению агрегации тромбоцитов. АВК и ингибиторы Ха фактора ограничивают выработку тромбина, а ингибитор тромбина напрямую снижает его ферментную активность [24, 25]. По данным крупного мета-анализа 28 рандомизированных клинических исследований, выполненных у 138 948 пациентов, принимающих ППОАК по разным показаниям, самые высокие показатели по снижению риска развития ИМ продемонстрировал ривароксабан [26].

Потенциальная польза от применения ривароксабана у пациентов с ССЗ и синусовым ритмом была изучена в исследовании ATLAS ACS2-TIMI 51 [27]. Было протестировано добавление ривароксабана к фоновой антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Терапия ривароксабаном в дозах 2,5 и 5 мг 2 раза в сутки позволила снизить риск развития клинически значимых сердечно-сосудистых

осложнений по сравнению с плацебо, а при приеме дозы 2,5 мг 2 раза в сутки снижалась смертность [27]. Полученные обнадеживающие результаты показателей эффективности комбинированной антитромботической терапии малыми дозами ППОАК (ривароксабан 2,5 мг) и АСК у больных с ОКС положены в основу исследования COMPASS [28].

Дизайн исследования COMPASS

Дизайном исследования COMPASS было предусмотрено изучение гипотезы о более высокой эффективности ривароксабана в комбинации с АСК или в виде монотерапии по сравнению с монотерапией АСК в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильным течением ССЗ атеросклеротического генеза при сохранении приемлемого профиля безопасности [29]. Исследование, проведенное в 602 центрах 33 стран, было двойным слепым, рандомизированным и включало пациентов со стабильным течением ССЗ атеросклеротического генеза [30]. Включали пациентов с ИБС, атеросклерозом периферических артерий (сонные и нижних конечностей) или обоими этими состояниями одновременно и стабильным синусовым ритмом. Наличие любой формы ФП служило критерием исключения из исследования. Больные случайным образом распределялись в соотношении 1:1:1 для проведения терапии ривароксабаном (по 2,5 мг 2 раза в сутки) в комбинации с АСК (100 мг/сут), либо ривароксабаном по 5 мг 2 раза в сутки, либо АСК по 100 мг/сут с плацебо, соответствующим ривароксабану. В исследовании использовалась кишечнорастворимая форма АСК.

С марта 2013 г. по май 2016 г. 27 395 пациентов были рандомизированы для проведения терапии ривароксабаном в комбинации с АСК (n=9 152), либо ривароксабаном (n=9 117), либо АСК (n=9 126). Средний возраст участников составил 68,2 года. Гиполипидемические препараты применялись у 89,8% пациентов. В среднем артериальное давление (АД) составляло 136/78 мм рт. ст. В общей сложности у 90,6% участников исследования имелась ИБС, а у 27,3% – заболевание периферических артерий. Инсульт в анамнезе был у 3,8% включенных в исследование лиц. Эти и прочие характеристики больных, включая лекарственную терапию, не имели существенных различий между группами. Средняя продолжительность наблюдения составила 23 мес [28].

Оценка эффективности и безопасности антитромботической терапии в исследовании COMPASS

Первичная конечная точка эффективности для рандомизированного сравнения различных режимов терапии была комбинированной и включала сердечно-сосудистую

смерть, инсульт и ИМ. Первичной конечной точкой безопасности служили большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH (Международного общества тромбоза и гемостаза), включавшие смертельные кровотечения, кровотечения в жизненно важные органы, сопровождающиеся клиническими проявлениями, а также кровотечения в области хирургического вмешательства, по поводу которых требовалась повторная операция, и кровотечения, приводившие к госпитализации [31].

Были предусмотрены также три дополнительные точки эффективности: комбинированная конечная точка, включавшая ИИ, ИМ, острую ишемию конечности или смерть в связи с ИБС; комбинированная конечная точка, включавшая ИИ, ИМ, острую ишемию конечности или сердечно-сосудистую смерть; а также смерть по любой причине. «Чистая клиническая выгода» определялась суммой случаев сердечно-сосудистой смерти, инсульта, ИМ, смертельных кровотечений или кровотечений в жизненно важные органы [32].

События первичной конечной точки эффективности определены у 4,1% пациентов в группе ривароксабана в комбинации с АСК, у 4,9% пациентов в группе монотерапии ривароксабаном и у 5,5% больных в группе монотерапии АСК. При сравнении ривароксабана в комбинации с АСК и монотерапии АСК различие достигло уровня статистической значимости ($p < 0,001$). При сравнении монотерапии ривароксабаном и АСК существенных различий не получено. События в рамках всех трех конечных точек, включая смерть по любой причине, встречались у меньшего числа пациентов в группе ривароксабана в комбинации с АСК, чем в группе монотерапии АСК ($p = 0,001$) [33].

Большие кровотечения чаще встречались в группе ривароксабана в комбинации с АСК (3,1%) по сравнению с группой монотерапии АСК (1,9%; $p < 0,001$), главным образом в связи с различием по частоте тех кровотечений, которые приводили к обращению за медицинской помощью в стационар или к госпитализации. Разница по большим кровотечениям в основном была обусловлена желудочно-кишечными кровоизлияниями, в то время как между группами отсутствовали статистически значимые различия по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровоизлияний или кровотечений в жизненно важные органы, сопровождающиеся клиническими проявлениями. В группе монотерапии ривароксабаном по сравнению с группой монотерапии АСК большие кровотечения встречались чаще: 2,8% против 1,9% соответственно ($p < 0,001$). Разница была обусловлена кровотечениями в жизненно важные органы, сопровождающимися клиническими проявлениями и госпитализацией [28].

Общий риск, основанный на определении «чистой клинической выгоды», в группе ривароксабана в комби-

нации с АСК был ниже, чем в группе монотерапии АСК: 431 (4,7%) пациент против 534 (5,9%) больных соответственно ($p < 0,001$). Риск событий, определяющих «чистую клиническую выгоду», не различался в группах монотерапии ривароксабаном и АСК [32]. Результаты сравнения эффектов терапии ривароксабаном в комбинации с АСК и монотерапии АСК в отношении событий первичной конечной точки оставались неизменными в различных подгруппах, выделенных на основании возраста, пола, географического региона, расовой или этнической принадлежности, массы тела, функции почек, табакокурения, наличия АГ, сахарного диабета, дислипидемии [33, 34].

Профилактика инсульта при различных режимах антитромботической терапии в исследовании COMPASS

Одним из основных результатов исследования стали данные, открывающие новые перспективы профилактики как первого, так и повторного ИИ. Частота развития ИИ в группе комбинированной терапии была в 2 раза ниже, чем в группе монотерапии АСК: 0,7% в год против 1,4% в год соответственно ($p < 0,0001$) в отсутствие различий по частоте развития ИИ в группе монотерапии ривароксабаном и АСК. Частота развития фатального и инвалидизирующего инсульта (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 3–6 баллов) в группе комбинированного лечения была также ниже, чем группе терапии АСК: 0,3% против 0,6% соответственно ($p < 0,001$). Частота развития геморрагического инсульта была небольшой: в группе комбинированной терапии составила 0,08%, монотерапии ривароксабаном – 0,1%, монотерапии АСК – 0,06%. Существенных различий между группами комбинированного лечения и монотерапии АСК не отмечено ($p = 0,54$). Независимыми предикторами инсульта явились АГ, уровень систолического АД при включении в исследование, возраст, сахарный диабет и азиатская раса, а также инсульт в анамнезе [35].

Общее число пациентов с инсультом в анамнезе было относительно небольшим – 1032 человека, с равными долями в трех группах. У 47 (4,6%) больных в ходе наблюдения зафиксирован повторный инсульт, тогда как первый инсульт имелся у 295 (1,1%) пациентов. Частота развития повторного ИИ в год при комбинированной терапии составила 1,1%, при монотерапии ривароксабаном – 2,6% и при монотерапии АСК – 3,4% с достоверной разницей между группой комбинированной терапии и монотерапии АСК ($p < 0,01$) [35]. ОР развития повторных инсультов был ниже на 67% в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией АСК. При этом число больных, которых необходимо было пролечить с помощью комбинации ривароксабана и АСК, чтобы предотвратить 1 повторный инсульт за год, составило всего 43.

В среднем у пациентов с предшествующим инсультом также отмечена более высокая частота развития геморрагического инсульта по сравнению с таковой у пациентов без инсульта в анамнезе: 0,3% против 0,09% соответственно ($p = 0,02$). Общее число геморрагических инсультов в группе пациентов с предшествующим инсультом было небольшим. Важно отметить, что геморрагическая трансформация инфаркта мозга в случае перенесенного в ходе наблюдения ИИ в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией АСК была ниже на 65% (0,03 и 0,08 случая в год соответственно; $p = 0,04$) [35]. Частота больших кровотечений незначительно увеличивалась у пациентов с предшествующим инсультом по сравнению с пациентами, не имевшими инсульт в анамнезе: 1,5 и 1,4% соответственно ($p = 0,19$).

Важность вторичной профилактики инсульта обусловлена высоким риском развития повторного инсульта, значительно превышающим риск первого инсульта. У наблюдаемых в исследовании пациентов с инсультом в анамнезе выявлено пятикратное превышение усредненной частоты развития инсульта в год на фоне традиционной терапии АСК по сравнению с таковой у пациентов без инсульта в анамнезе (3,4% против 0,7% соответственно), и это при хорошем контроле уровня АД и использовании статинов. Поэтому добавочную абсолютную пользу от присоединения ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в день к терапии АСК, выразившуюся в 2,5% снижении частоты развития повторного инсульта и 3,3% снижении показателей вторичной конечной точки (кардиоваскулярной смерти, инсульта и ИМ), сложно было переоценить. Так, соотношение частоты повторного и первого инсульта в год в группе комбинированной терапии составило всего 0,7% против 0,4% соответственно, что при сравнении с аналогичными показателями на фоне монотерапии АСК не только характеризуется статистически значимыми различиями, но и открывает новые возможности долгосрочной вторичной профилактики некардиоэмболического инсульта [35].

Продемонстрированный эффект комбинированной терапии согласуется с гипотезой, что антикоагулянты, ингибирующие Ха фактор в дополнение к блокаде циклооксигеназы (ЦОГ), снижают риск развития артериальных мозговых эмболий лучше, чем изолированное ингибирование ЦОГ. Фактор Ха взаимодействует с протеазактивируемыми рецепторами сосудистой стенки, что потенциально может увеличивать дисфункцию эндотелия и воспалительные процессы [36]. Ингибирование Ха фактора ривароксабаном может уменьшить риск развития инсульта у лиц с атеросклерозом благодаря воздействию на множественные механизмы атеротромбоза. Одновременная блокада тромбоцитарного звена ге-

мостаза дополнительно предотвращает формирование тромба в области повреждения эндотелия. При этом ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день не приводил к существенному увеличению риска внутримозговых кровоизлияний даже в присутствии АСК [35]. Результаты исследования COMPASS поддерживают гипотезу о синергическом эффекте антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии в предупреждении атеротромботических осложнений и возвращают нас к историческим испытаниям АСК и гепарина у больных с ОКС, в которых комбинированная терапия имела преимущество перед монотерапией каким-либо из этих средств [37].

Заключение

Таким образом, комбинация низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) с ацетилсалициловой кислотой (100 мг) открывает новую эпоху антиромботи-

ческой терапии для первичной и вторичной профилактики инсульта у пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза и синусовым ритмом. Результаты исследования оказались сопоставимыми у пациентов с разным уровнем артериального давления и исходными уровнями холестерина в крови. Это позволяет подтвердить вывод о том, что комбинированная терапия ривароксабаном и ацетилсалициловой кислотой может принести дополнительную пользу по отношению к другим видам вторичной профилактики с доказанной эффективностью.

Статья подготовлена при поддержке компании «БАЙЕР». PP-XAR-RU-0297-1

Статья поступила 03.08.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kukharchuk V.V., Susekov A.V., Zubareva M.Yu., Gorniakova N.B., Aronov D.M., Akhmedzhanov N.M. et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (IV revision). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;8(6 S3):3–58. [Russian: Кухарчук В.В., Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Горнякова Н.Б., Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6 S3):3–58]
2. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boyko E.L., Dashyan V.G. et al. Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events. Annals of clinical and experimental neurology. 2018;12(3):5–12. [Russian: Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Дашьян В.Г. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018;12(3):5–12]. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.1
3. Alferova V.V., Belkin A.A., Voznyuk I.A., Gerasimenko M.Yu., Geraskina L.A., Gordeev M.N. et al. Clinical guidelines for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks. – М.: MEDpress-inform;2017. – 208 p. [Russian: Алферова В.В., Белкин А.А., Вознюк И.А., Герасименко М.Ю., Гераскина Л.А., Гордеев М.Н. и др. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 208с]. ISBN 978-5-00030-450-1
4. Suslina Z.A., Pyradov M.A. Stroke: diagnosis, treatment, prevention. – М.: MEDpress-inform;2009. – 288 p. [Russian: Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 288с]. ISBN 5-98322-566-9
5. Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A., Lagoda O.V., Gnedovskaya E.V. Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk. Annals of clinical and experimental neurology. 2015;9(3):20–5. [Russian: Танашьян М.М., Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Лагода О.В., Гнедовская Е.В. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015;9(3):20–5]
6. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. Antithrombotic therapy of ischemic disorders of cerebral circulation. – М.: Medical Information Agency;2009. – 244 p. [Russian: Суслина З.А., Танашьян М.М., Домашенко М.А. Антиромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. – М.: Медицинское информационное агентство; 2009. – 244с]. ISBN 978-5-89481-710-1
7. Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Prevention of ischemic stroke. Recommendations for antithrombotic therapy. Ed. Suslina Z.A. – М.: IMA-PRESS;2014. – 72 p. [Russian: Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антиромботической терапии. (под ред. Суслиной З.А.) - М.: ИМА-ПРЕСС, 2014. – 72с]. ISBN 978-5-904356-22-4
8. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45(7):2160–236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024
9. Tanashyan M.M. Hemostasis, hemorheology and atrombogenic activity of the vascular wall in angioneurology. Annals of clinical and experimental neurology. 2007;1(2):29–33. [Russian: Танашьян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007;1(2):29–33]
10. Piradov M.A. Antiplatelet therapy in the prevention of secondary ischemic strokes. Russian Medical Journal. 2003;11(12):696–8. [Russian: Пирадов М.А. Антиагрегантная терапия в профилактике повторных ишемических инсультов. Русский Медицинский Журнал. 2003;11(12):696–8]
11. Parfenov V.A., Verbitskaya S.V. Antiplatelet therapy in the secondary prevention of ischemic stroke. Medical Council. 2015;5:6–13. [Russian: Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Антиромбоцитарная терапия во вторичной профилактике ишемического инсульта. Медицинский совет. 2015;5:6–13]
12. Antithrombotic Tralists` Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. The Lancet. 2009;373(9678):1849–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
13. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. Journal of the Neurological Sciences. 1996;143(1–2):1–13. DOI: 10.1016/S0022-510X(96)00308-5

14. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* (London, England). 1996;348(9038):1329–39. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3
15. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2004;364(9431):331–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4
16. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(16):1706–17. DOI: 10.1056/NEJMoa060989
17. The SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS et al. Effects of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(9):817–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1204133
18. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006;367(9523):1665–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68734-5
19. Ge F, Lin H, Liu Y, Li M, Guo R, Ruan Z et al. Dual antiplatelet therapy after stroke or transient ischaemic attack - how long to treat? The duration of aspirin plus clopidogrel in stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*. 2016;23(6):1051–7. DOI: 10.1111/ene.12982
20. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350–7. DOI: 10.1001/jama.2010.1322
21. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4 Suppl S):62S-69S. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02776-6
22. De Schryver EL, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;9:CD001342. DOI: 10.1002/14651858.CD001342.pub3
23. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
24. Rychkov A.Yu., Khorkova N.Yu. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation and Chronic Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya*. 2019;59(5):80–6. [Russian: Рычков А.Ю., Хорькова Н.Ю. Анти-тромботическая терапия при фибрилляции предсердий и хронической ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2019;59(5):80–6]. DOI: 10.18087/cardio.2019.5.n493
25. Turgeon RD, Ackman ML, Babadagli HE, Basaraba JE, Chen JW, Omar M et al. The Role of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2019;24(2):103–12. DOI: 10.1177/1074248418795889
26. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
27. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277
28. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
29. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):219–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1
30. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Brunns NC, Lanius V, Yuan F et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(8):1027–35. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.06.001
31. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients: Definitions of major bleeding in clinical studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(4):692–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
32. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(20):2306–15. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.008
33. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, Bosch J, Neumann C, Widimsky P et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(25):3271–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.079
34. Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, Bosch J, Maggioni AP, Cheng RK et al. Rivaroxaban With or Without Aspirin in Patients With Heart Failure and Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;140(7):529–37. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039609
35. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Ng KKH et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;139(9):1134–45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864
36. Spronk HMH, de Jong AM, Crijns HJ, Schotten U, Van Gelder IC, ten Cate H. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovascular Research*. 2014;101(3):344–51. DOI: 10.1093/cvr/cvt343
37. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, Turpie AG, Menown IB, Yusuf S. Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparin as Adjuncts to Thrombolysis in Aspirin-Treated Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of the Randomized Trials. *Circulation*. 2005;112(25):3855–67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.573550

Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ: ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ В АСПЕКТЕ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ПОЧЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Бессимптомная гиперурикемия (ГУ) широко распространена в популяции. Данные многочисленных исследований подтверждают независимые ассоциации между повышением уровня мочевой кислоты и риском развития артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек. ГУ рассматривается как независимый предиктор сердечно-сосудистой и общей смертности. Несмотря на активное изучение проблемы, до сих пор нет единых ответов на вопросы, касающиеся необходимости назначения уратснижающей терапии при бессимптомной ГУ, а результаты исследований по ее влиянию на исходы сердечно-сосудистых и почечных заболеваний противоречивы. В обзоре суммированы основные сведения по данному вопросу, накопленные к настоящему времени.

<i>Ключевые слова</i>	Бессимптомная гиперурикемия; риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; хроническая болезнь почек; уратснижающая терапия; ингибиторы ксантиноксидазы
<i>Для цитирования</i>	Kobalava Zh.D., Troitskaya E.A. Asymptomatic Hyperuricemia: Treatment Approaches According to the Risk of Cardiovascular and Renal Events. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(12):104–109. [Russian: Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Бессимптомная гиперурикемия: подходы к лечению в аспекте риска развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. <i>Кардиология</i> . 2020;60(12):104–109].
<i>Автор для переписки</i>	Троицкая Елена Алексеевна. E-mail: trelen@yandex.ru

Проблема назначения уратснижающей терапии при бессимптомной гиперурикемии (ГУ) обсуждается с 70-х годов прошлого века, но если раньше основные преимущества виделись в предотвращении подагры, уролитиаза или уратной нефропатии, то в последние годы интерес к данной проблеме растет в аспекте снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и профилактики «неподагрических» заболеваний [1]. Большинство исследователей признают, что хроническая бессимптомная ГУ является независимым фактором риска развития артериальной гипертензии (АГ), ССЗ, хронической болезни почек (ХБП) и ассоциирована с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности [2–4]. Тем не менее вопрос о необходимости лечения при бессимптомной ГУ в общей популяции окончательно не решен, а данные исследований по этой проблеме противоречивы. Можно ли улучшить исходы ССЗ и болезней почек при назначении уратснижающей терапии, и если да, то в какие сроки следует ее начинать – вопросы, которые по-прежнему требуют ответа и продолжают изучаться [2].

Цель

Обобщение имеющихся сведений по проблеме лечения при бессимптомной ГУ в аспекте риска развития ССЗ и болезней почек.

Доказательная база уратснижающей терапии при бессимптомной ГУ

Назначение уратснижающей терапии при бессимптомной ГУ может обсуждаться в двух аспектах: во-первых, это снижение риска развития подагры, во-вторых – снижение

риска неблагоприятных ССЗ и болезней почек [1]. Профилактика подагры у пациентов с бессимптомной ГУ может рассматриваться при наличии депозитов кристаллов моноурата натрия в суставах и тканях, однако убедительной доказательной базы эффективности такого подхода в настоящий момент нет, и часто ведение таких пациентов определяется наличием у них факторов риска развития ССЗ и болезней почек [5]. Альтернативный подход к снижению риска развития приступов подагры у пациентов с бессимптомной ГУ продемонстрирован в дополнительном анализе исследования SANTOS [6]. В нем оценивалась эффективность канакинумаба в отношении снижения риска неблагоприятных исходов ССЗ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и имеющих повышенный уровень С-реактивного белка [7]. В дополнительном анализе, включавшем 3434 пациента, было продемонстрировано снижение риска развития приступов подагры на 52% в группе канакинумаба по сравнению с риском в группе плацебо, при этом эффективность препарата не зависела от исходного уровня мочевой кислоты и анамнеза подагры, который отсутствовал у 92,5% пациентов [6]. Однако в повседневной клинической практике в общей популяции пациентов данный подход нецелесообразен.

К настоящему времени накоплены результаты небольших исследований по оценке эффективности уратснижающей терапии при АГ, ССЗ и ХБП у пациентов с ГУ, но без клинических проявлений подагры. Некоторые из них представлены в табл. 1. Во всех исследованиях в качестве терапии использовались ингибиторы ксантиноксидазы – аллопуринол или (реже) фебуксостат. Изучалось влия-

ние препаратов на уровень артериального давления (АД), риск развития ССЗ или динамику функции почек. По каждой из проблем получены противоречивые результаты.

Уратснижающая терапия и сердечно-сосудистые заболевания

Непосредственное влияние уратснижающей терапии на уровень АД оценивалось в нескольких исследованиях (см. табл. 1). При этом мета-анализы демонстрируют до-

стоверное снижение систолического и диастолического АД на фоне применения аллопуринола [22, 23].

В отношении влияния ингибиторов ксантиноксидазы на исходы при хронической сердечной недостаточности также получены противоречивые данные. В ретроспективном когортном исследовании с участием 25 090 пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и подагрой ≥66 лет назначение аллопуринола в течение >30 дней ассоциировалось с уменьшением количества госпитализа-

Таблица 1. Клинические исследования уратснижающей терапии при бессимптомной гиперурикемии

Автор, год	Популяция, n	Дизайн, продолжительность	Уратснижающая терапия	Результат
АГ				
D. Feig и соавт. [8]	Подростки 11–17 лет, n=30	Двойное слепое РКИ, 4 нед	Аллопуринол 200 мг 2 раза в день по сравнению с плацебо	↓ случайного и амбулаторного АД
K. Tanaka и соавт. [9]	Впервые диагностированная АГ 1-й степени и МК ≥6 мг/дл, n=45	Проспективное открытое РКИ, 12 нед	Фебуксостат 10–40 мг/сут	↓ АД на фоне фебуксостата по сравнению с контролем
Y. Shibagaki и соавт. [10]	МК ≥8 мг/дл, СКФ ≤45 мл/мин/1,73 м ² , n=70	Открытое неконтролируемое РКИ, 24 нед	Фебуксостат 10–60 мг/сут до целевого уровня МК ≤6 мг/дл	Нет статистически значимых изменений АД
M. Goicoechea и соавт. [11]	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n=113	Проспективное РКИ, 24 мес	Аллопуринол 100 мг по сравнению с обычной терапией	Нет статистически значимых изменений АД
M. Segal и соавт. [12]	Афроамериканцы 18–65 лет с АГ 1-й степени, n=150	Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, 8 нед	Аллопуринол 300 или 600 мг/сут по сравнению с плацебо (добавление к хлорталидону и хлориду калия)	Нет статистически значимых изменений АД по сравнению с монотерапией хлорталидом
F. Assadi [13]	Подростки 12–19 лет, впервые выявленная АГ, МК >5,5 мг/дл, n=52	Открытое РКИ, 8 нед	Эналаприл по сравнению с эналаприл + аллопуринол 5 мг/кг/сут	Достоверное снижение САД и ДАД в группе аллопуринола
ССЗ				
M. Goicoechea и соавт. [14]	Пациенты с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n=107	Проспективное РКИ, 5-летнее наблюдение	Аллопуринол 100 мг по сравнению с обычной терапией	В группе аллопуринола ниже риск развития ССЗ (ОР 0,43 при 95% ДИ от 0,21 до 0,88)
A. Norman и соавт. [15]	ИБС, подтвержденная результатами КГ, n=65	Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, 12 нед	Аллопуринол 600 мг по сравнению с плацебо	↑ среднего времени до депрессии ST или боли в грудной клетке при нагрузке, ↑ переносимости нагрузки
M. Givertz и соавт. [16]	Симптомная СН, ФВ ЛЖ ≤40%, n=253	Двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, 24 нед	Аллопуринол до 600 мг по сравнению с плацебо	Нет различий по частоте конечной точки
ХБП				
Y. Shi и соавт. [17]	IgA нефропатия, ПУ 0,15–2 г/сут, n=40	Проспективное открытое контролируемое РКИ, 6 мес	Аллопуринол 100–300 мг по сравнению с обычной терапией	Нет разницы в динамике СКФ за 6 мес
P. Liu и соавт. [18]	СД 2-го типа, МК 0,42–0,476 ммоль/л, n=176	Открытое РКИ, 3 года	Аллопуринол 100 мг с титрацией до достижения МК <0,36 ммоль/л по сравнению с обычной терапией	Статистически значимое ↓ МК, альбуминурии, креатинина, ↑ СКФ через 3 года
M. Kanbay и соавт. [19]	Нормальная функция почек, МК > 7 мг/дл, n=105	Проспективное РКИ, 4 мес	Аллопуринол 300 мг по сравнению с отсутствием терапии	Достоверное ↑ СКФ в группе аллопуринола
D. Sircar и соавт. [20]	СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м ² , МК ≥7 мг/дл	Двойное слепое РКИ, 6 мес	Фебуксостат 40 мг по сравнению с плацебо	Замедление прогрессирования ХБП в группе фебуксостата
K. Kimura и соавт. [21]	ХБП 3-й стадии, n=467	Двойное слепое РКИ, 108 нед	Фебуксостат 10–40 мг по сравнению с плацебо	Фебуксостат не замедлял скорость ↓ функции почек по сравнению с плацебо

АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление, ДИ – доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КГ – коронарография; ЛЖ – левый желудочек; МК – мочевая кислота; ОР – относительный риск; ПУ – протеинурия; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СН – сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФВ – фракция выброса; ХБП – хроническая болезнь почек. ↓ – снижение показателя, ↑ – повышение показателя.

ций по поводу СН или смерти (относительный риск (ОР) 0,69 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,6 до 0,79; $p < 0,001$) и снижением общей смертности (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,61 до 0,90; $p < 0,001$) [24]. Напротив, в исследовании ОРТ-НФ не выявлено клинических преимуществ оксипуринола при назначении пациентам с умеренной и тяжелой СН III–IV функционального класса (ФК) [25]. В исследовании EXACT-НФ назначение 600 мг аллопуринола пациентам с СН с низкой фракцией выброса (ФВ) в течение 24 нед не выявило различий по эффективности аллопуринола и плацебо в отношении ФВ левого желудочка (ЛЖ) и клинического статуса [16]. В небольшом российском рандомизированном исследовании, включавшем 46 пациентов с хронической СН II–IV ФК (New-York Heart Association (NYHA)) и ФВ <45%, добавление 400 мг аллопуринола к стандартной терапии в течение 3 мес по сравнению со стандартной терапией сопровождалось увеличением ФВ ЛЖ и снижением уровня натрийуретических пептидов [26]. Мета-анализ 8 исследований ($n=1031$ пациент с СН) не продемонстрировал достоверного влияния ингибиторов ксантиноксидазы на смертность [27].

В небольшой работе с участием 65 пациентов с ишемической болезнью сердца и гипертрофией ЛЖ показано, что назначение 600 мг аллопуринола по сравнению с плацебо ассоциировалось со снижением массы ЛЖ и конечного диастолического объема ЛЖ [28]. Еще в одной работе было выявлено улучшение переносимости нагрузок у пациентов со стабильной стенокардией [15]. В популяционном исследовании 2015 г. был проанализирован риск развития инфаркта миокарда у пациентов 40–90 лет, принимавших аллопуринол. Выявлен более низкий риск индексного события при длительном приеме высоких доз аллопуринола (≥ 180 дней и ≥ 300 мг/сут), а также снижение риска развития повторного инфаркта миокарда (ОР 0,16 при 95% ДИ от 0,04 до 0,76) [29].

В популяционном исследовании, включавшем 65 971 пациента с ГУ, отмечено снижение риска развития ССЗ и общей смертности у принимавших аллопуринол (отношение шансов (ОШ) 0,89 при 95% ДИ от 0,81 до 0,97 и ОШ 0,68 при 95% ДИ от 0,62 до 0,74) [30].

Обсуждая вопрос о влиянии уратснижающей терапии на риск развития ССЗ, нельзя не упомянуть исследование CARES, включавшее 6 190 пациентов с подагрой и ССЗ, рандомизированных к приему фебуксостата или аллопуринола и стратифицированных по функции почек. В исследовании не было выявлено достоверных различий по частоте первичной комбинированной конечной точки (ОР 1,03 при 95% ДИ от 0,87 до 1,23; $p=0,66$), но при этом в группе фебуксостата отмечено достоверное повышение риска развития ССЗ и общей смертности [31]. Следует отметить, что лишь 57% участников

CARES досрочно завершили участие в исследовании, а с 45% не удалось связаться к моменту завершения протокола. Кроме того, 85% смертей произошли вне приема препаратов. К тому же отсутствие группы плацебо не позволяет однозначно судить, связаны ли результаты исследования с благоприятными эффектами аллопуринола или негативными эффектами фебуксостата [32]. Дополнительный анализ данных свидетельствует, что именно прекращение приема ингибиторов ксантиноксидазы ассоциировалось со значительным увеличением риска смерти [33]. Недавний мета-анализ 10 исследований с фебуксостатом ($n=14402$) показал, что препарат не влиял на риск развития ССЗ (ОР 0,9 при 95% ДИ от 0,6 до 1,5; $p=0,96$), но повышал риск сердечно-сосудистой смерти (ОР 1,29 при 95% ДИ от 1,01 до 1,66; $p=0,03$), хотя после исключения из анализа исследования CARES достоверного увеличения риска смерти от ССЗ не отмечалось [34]. Несомненно, результаты исследования CARES поднимают важные вопросы о месте фебуксостата в алгоритме уратснижающей терапии, хотя и нуждаются в подтверждении в других исследованиях [35].

В целом следует отметить, что в настоящее время отсутствуют крупные проспективные РКИ с жесткими конечными точками, которые бы доказывали снижение риска неблагоприятных исходов ССЗ на фоне снижения уровня мочевой кислоты (МК).

Уратснижающая терапия при ХБП

Как видно из табл. 1, исследования протективных возможностей уратснижающей терапии при ХБП демонстрируют противоречивые результаты. В большинстве протоколов в качестве уратснижающей терапии применялся аллопуринол, однако в последние годы накапливаются результаты исследований с фебуксостатом. В частности, в недавно завершившемся исследовании FEATHER (467 пациентов с ХБП III стадии) фебуксостат по сравнению с плацебо не замедлял ухудшение функции почек [21]. Напротив, в исследовании FREED (1070 пациентов старше 65 лет с ГУ и высоким риском развития ССЗ) терапия фебуксостатом по сравнению с обычной терапией ассоциировалась с достоверным снижением риска развития церебральных, сердечно-сосудистых и почечных осложнений (ОШ 0,75 при 95% ДИ от 0,592 до 0,95; $p=0,017$). Отмечено достоверное снижение риска развития почечной недостаточности (ОР 0,745 при 95% ДИ от 0,562 до 0,987; $p=0,041$) [36].

Помимо указанных клинических исследований, влиянию уратснижающей терапии на исходы при ХБП посвящено несколько мета-анализов. В некоторых продемонстрировано достоверное улучшение функции почек и замедление прогрессирования ХБП при использовании аллопуринола по сравнению с плацебо [37, 38]. Ме-

та-анализ 12 РКИ (832 пациента с ХБП) показал, что терапия ингибиторами ксантинооксидазы (аллопуринол в 11 исследованиях) улучшает функцию почек и снижает риск развития почечных осложнений и смерти [39]. Мета-анализ X. Su и соавт. [40] (16 исследований, n=1211) продемонстрировал снижение риска развития ССЗ на 60% на фоне уратснижающей терапии по сравнению с плацебо; при этом статистически значимого влияния на риск смерти от любой причины выявлено не было.

Таким образом, имеющиеся в настоящий момент данные об эффективности назначения ингибиторов ксантинооксидазы при ГУ на разных стадиях ХБП позволяют рассматривать уратснижающую терапию как потенциально нефропротективную. Однако для их подтверждения необходимы крупные РКИ [41].

Рекомендации по лечению при бессимптомной ГУ

Несмотря на то что однозначных доказательств, подкрепляющих необходимость назначения уратснижающей терапии при бессимптомной ГУ, пока недостаточно, и нет препаратов, зарегистрированных по этому показанию, постоянно увеличивающееся число исследований с положительными результатами позволило в 2018 г. опубликовать согласованное мнение специалистов по ведению пациентов с бессимптомной ГУ и высоким риском развития ССЗ, в котором предложен 5-ступенчатый алгоритм [42]. В конце 2019 г. на основании данного документа был опубликован аналогичный документ, адаптированный российскими экспертами [43] (табл. 2).

В качестве целевого уровня МК предложены значения <300 мкмоль/л (<5 мг/дл) при сочетании 2 состояний высокого риска и более (АГ, ХБП, сахарный диабет, дислипидемия, недавний инсульт, инфаркт миокарда) и <360 мкмоль/л (6 мг/дл) у всех остальных. Данная рекомендация основывается на результатах исследования РАМЕЛА и рекомендациях Британского общества ревматологов для пациентов с подагрой, и, вероятно, нуждается в проверке в проспективных исследованиях [42]. В документе подчеркивается, что фебуксостат не следует назначать при бессимптомной ГУ, особенно пациентам с высоким риском развития ССЗ. Следует отметить, что рекомендуемые в качестве дополнительных препаратов урикозурики или лезинурад в настоящее время в Российской Федерации не зарегистрированы.

Представляется, что позиции документа, касающиеся уратснижающей терапии и целевого уровня МК, носят рекомендательный характер и отражают мнение группы экспертов, но, вероятно, не должны использоваться как руководство к действию у всех пациентов с бессимптомной ГУ в повседневной клинической практике. Кроме того, при назначении и повышении дозы аллопу-

Таблица 2. Ступенчатый подход к терапии бессимптомной ГУ у пациентов с высоким риском развития ССЗ

1.	Оценить уровень МК Высоким считать уровень >6 мг/дл (>360 мкмоль/л) или >5 мг/дл (>300 мкмоль/л) при высоком риске развития ССЗ (>2 состояний: АГ, СД, дислипидемия, недавний инсульт, ИМ, ХБП)
2.	Оценить сопутствующие заболевания и текущее лечение (влияние на МК) Если возможно, прекратить прием препаратов, повышающих уровень МК
3.	Информировать пациента о заболевании Рекомендации по изменению образа жизни, физической активности. Мероприятия по повышению приверженности к долгосрочному лечению
4.	Рассмотреть назначение аллопуринола 100 мг/сут Титрация до дозы 300–600 мг/сут до достижения целевого уровня МК
5.	Достижение цели: не прекращать лечение. Продолжать мониторинг уровня МК 2 раза в год В отдельных случаях рассмотреть комбинированную терапию (урикозурический препарат/лезинурад)

АГ – артериальная гипертензия; ГУ – гиперурикемия; ИМ – инфаркт миокарда; МК – мочевая кислота; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХБП – хроническая болезнь почек.

ринола необходимо помнить об относительно редких, но возможных токсических эффектах, наиболее опасным из которых является синдром тяжелых кожных аллергических реакций. Факторами риска развития данного состояния являются генетическая предрасположенность (носительство HLA-B*5801), инициация терапии с высоких доз, ХБП и прием диуретиков [42, 44].

Таким образом, имеющаяся в настоящий момент доказательная база не позволяет сделать окончательный вывод о строгой необходимости уратснижающей терапии для снижения риска развития осложнений ССЗ и почечных заболеваний у пациентов с ГУ без клинических проявлений подагры или мочекаменной болезни. Для уточнения влияния такой терапии на исходы и определения оптимального целевого уровня МК при бессимптомной ГУ необходимо проведение крупных проспективных рандомизированных исследований с жесткими конечными точками. В настоящее время основой лечения бессимптомной ГУ следует считать мероприятия по изменению образа жизни, коррекцию сопутствующих факторов риска развития ГУ и сопутствующей лекарственной терапии [1]. При этом следует помнить о так называемой транзиторной ГУ, неизбежной при назначении ряда препаратов. Так, возникающее на фоне назначения диуретиков изменение гемодинамики закономерно может привести к временному снижению скорости клубочковой фильтрации и повышению уровня МК. Однако подобные из-

менения не должны быть поводом для отмены лечения при наличии показаний к нему у пациентов без подагры. У некоторых пациентов из группы высокого риска развития ССЗ с множественными факторами риска, наличием ССЗ или ХБП, вероятно, можно рассмотреть осторожное назначение уратснижающей терапии при бессимптомной ГУ на основании персонализированного подхода [2, 42].

Заключение

Гиперурикемия широко распространена в популяции и вносит существенный вклад в общий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Применение уратснижающей терапии при бессимптомной гиперурикемии, вероятно, может частично оказывать влияние на уровень артериального давления, снижать риск разви-

тия сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с некоторыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, улучшать функцию почек и замедлять прогрессирование хронической болезни почек у ряда пациентов. Однако имеющаяся доказательная база пока что не позволяет рекомендовать широкое назначение уратснижающей терапии при бессимптомной гиперурикемии. Основными мероприятиями должны стать изменение образа жизни и коррекция сопутствующих факторов риска и терапии. Решение о назначении уратснижающей терапии должно приниматься индивидуально с учетом сопутствующих факторов риска и заболеваний.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 05.05.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Stamp L, Dalbeth N. Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: A need for caution. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2017;46(4):457–64. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.015
- Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease: *Journal of Hypertension*. 2015;33(9):1729–41. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шлякхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Perez-Ruiz F, Marimon E, Chinchilla SP. Hyperuricaemia with deposition: latest evidence and therapeutic approach. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2015;7(6):225–33. DOI: 10.1177/1759720X15599734
- Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, Libby P, Thuren T, Everett BM et al. Relationship of Interleukin-1 β Blockade With Incident Gout and Serum Uric Acid Levels: Exploratory Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(8):535–42. DOI: 10.7326/M18-1167
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
- Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of Allopurinol on Blood Pressure of Adolescents With Newly Diagnosed Essential Hypertension: A Randomized Trial. *JAMA*. 2008;300(8):924–32. DOI: 10.1001/jama.300.8.924
- Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, Kimura H, Watanabe K, Tani Y et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2015;19(6):1044–53. DOI: 10.1007/s10157-015-1095-1
- Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertension Research*. 2014;37(10):919–25. DOI: 10.1038/hr.2014.107
- Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A et al. Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(8):1388–93. DOI: 10.2215/CJN.01580210
- Segal MS, Srinivas TR, Mohandas R, Shuster JJ, Wen X, Whidden E et al. The effect of the addition of allopurinol on blood pressure control in African Americans treated with a thiazide-like diuretic. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2015;9(8):610–619.e1. DOI: 10.1016/j.jash.2015.05.009
- Assadi F. Allopurinol enhances the blood pressure lowering effect of enalapril in children with hyperuricemic essential hypertension. *Journal of Nephrology*. 2014;27(1):51–6. DOI: 10.1007/s40620-013-0009-0
- Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A et al. Allopurinol and Progression of CKD and Cardiovascular Events: Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;65(4):543–9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.11.016
- Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *The Lancet*. 2010;375(9732):2161–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1
- Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J et al. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation*. 2015;131(20):1763–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536
- Shi Y, Chen W, Jalal D, Li Z, Chen W, Mao H et al. Clinical Outcome of Hyperuricemia in IgA Nephropathy: A Retrospective Cohort Study and Randomized Controlled Trial. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2012;35(3):153–60. DOI: 10.1159/000331453
- Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clinical Endocrinology*. 2015;83(4):475–82. DOI: 10.1111/cen.12673
- Kanbay M, Huddam B, Azak A, Solak Y, Kadioglu GK, Kirbas I et al. A Randomized Study of Allopurinol on Endothelial Function and Es-

- timated Glomerular Filtration Rate in Asymptomatic Hyperuricemic Subjects with Normal Renal Function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(8):1887–94. DOI: 10.2215/CJN.11451210
20. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(6):945–50. DOI: 10.1053/ajkd.2015.05.017
 21. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;72(6):798–810. DOI: 10.1053/ajkd.2018.06.028
 22. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of Allopurinol on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2013;15(6):435–42. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x
 23. Qu L, Jiang H, Chen J. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2017;49(2):142–56. DOI: 10.1080/07853890.2016.1243803
 24. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, Allopurinol Use, and Heart Failure Outcomes. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(15):1358–64. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.198
 25. Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C, Freudenberger R, Colucci WS et al. Impact of Oxypurinol in Patients With Symptomatic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(24):2301–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.068
 26. Sinyutina E.A., Alexandria L.G., Trayanova T.G., Moiseev V.S. Hyperuricemia in patients with chronic heart failure. *Cardiorenal effects of allopurinol*. *Clinical nephrology*. 2012;4:46–50. [Russian: Синютина Е.А., Александрия Л.Г., Траянова Т.Г., Моисеев В.С. Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности. Кардиоренальные эффекты аллопуринола. *Клиническая Нефрология*. 2012;4:46–50]
 27. Zhang J, Dierckx R, Mohee K, Clark AL, Cleland JG. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: an updated systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure*. 2017;4(1):40–5. DOI: 10.1002/ehf2.12112
 28. Rekhraj S, Gandy SJ, Szejewski BR, Nadir MA, Noman A, Houston JG et al. High-Dose Allopurinol Reduces Left Ventricular Mass in Patients With Ischemic Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(9):926–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.066
 29. de Abajo FJ, Gil MJ, Rodríguez A, García-Poza P, Álvarez A, Bryant V et al. Allopurinol use and risk of non-fatal acute myocardial infarction. *Heart*. 2015;101(9):679–85. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306670
 30. Larsen KS, Pottegård A, Lindegaard HM, Hallas J. Effect of Allopurinol on Cardiovascular Outcomes in Hyperuricemic Patients: A Cohort Study. *The American Journal of Medicine*. 2016;129(3):299–306. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.11.003
 31. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(13):1200–10. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895
 32. Choi H, Neogi T, Stamp L, Dalbeth N, Terkeltaub R. New Perspectives in Rheumatology: Implications of the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Morbidities Trial and the Associated Food and Drug Administration Public Safety Alert. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(11):1702–9. DOI: 10.1002/art.40583
 33. Bubb MR. Excess Deaths Upon Cessation of Xanthine Oxidase Inhibitor Treatment—Data From the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Morbidities Trial: Comment on the Article by Choi et al. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(8):1391–2. DOI: 10.1002/art.40914
 34. Cuenca JA, Balda J, Palacio A, Young L, Pillinger MH, Tamariz L. Febuxostat and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Rheumatology*. 2019;2019:1076189. DOI: 10.1155/2019/1076189
 35. Jansen TLThA, Janssen M. Gout lessons from 2018: CARES, a direct comparison of febuxostat vs allopurinol, and CANTOS, IL1 blocker for cardiovascular risk minimisation. *Clinical Rheumatology*. 2019;38(1):263–5. DOI: 10.1007/s10067-018-4396-4
 36. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, Hisatome I, Waki M, Uchiyama K et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Pre-Ention Study. *European Heart Journal*. 2019;40(22):1778–86. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz119
 37. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*. 2015;16(1):58. DOI: 10.1186/s12882-015-0047-z
 38. Wang H, Wei Y, Kong X, Xu D. Effects of Urate-Lowering Therapy in Hyperuricemia on Slowing the Progression of Renal Function: A Meta-Analysis. *Journal of Renal Nutrition*. 2013;23(5):389–96. DOI: 10.1053/j.jrn.2012.08.005
 39. Liu X, Zhai T, Ma R, Luo C, Wang H, Liu L. Effects of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Renal Failure*. 2018;40(1):289–97. DOI: 10.1080/0886022X.2018.1456463
 40. Su X, Xu B, Yan B, Qiao X, Wang L. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *PLOS ONE*. 2017;12(11):e0187550. DOI: 10.1371/journal.pone.0187550
 41. Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):60–5. [Russian: Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности урат-снижающей терапии. *Современная ревматология*. 2018;12(1):60–5]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65
 42. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, Domienik-Karłowicz J, Kostka-Jeziorny K et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiology Journal*. 2018;25(5):545–63. DOI: 10.5603/CJ.2018.0116
 43. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kisliak O.A., Nedogoda S.V., Podzolkov V.I., Oshchepkova E.V. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension*. 2019;16(4):8–21. [Russian: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Недогода С.В., Подзолков В.И., Ощепкова Е.В. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Системные гипертензии*. 2019;16(4):8–21]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686
 44. Carnovale C, Venegoni M, Clementi E. Allopurinol Overuse in Asymptomatic Hyperuricemia: A Teachable Moment. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(7):1031–2. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.1427

Алехин М. Н.^{1,2}, Степанова А. И.¹

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва, Россия

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента России, Москва, Россия

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ПОСТСИСТОЛИЧЕСКОГО УКОРОЧЕНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА

Эхокардиография позволяет оценивать сократимость миокарда левого желудочка (ЛЖ), однако визуальная оценка сократимости является субъективной и требует большого опыта. Современные технологии оценки сократимости миокарда ЛЖ, такие как тканевая доплерография и спекл-трекинг эхокардиография, позволяют количественно оценивать различные параметры деформации миокарда, в том числе постсистолическое укорочение миокарда ЛЖ. В нескольких исследованиях продемонстрированы возможности постсистолического укорочения в оценке ишемии миокарда и «ишемической памяти» миокарда у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В данном обзоре представлен анализ экспериментальных и клинических исследований, изучавших постсистолическое укорочение миокарда ЛЖ.

Ключевые слова Постсистолическое укорочение миокарда левого желудочка; постсистолический индекс; ишемическая болезнь сердца; спекл-трекинг; стресс-эхокардиография

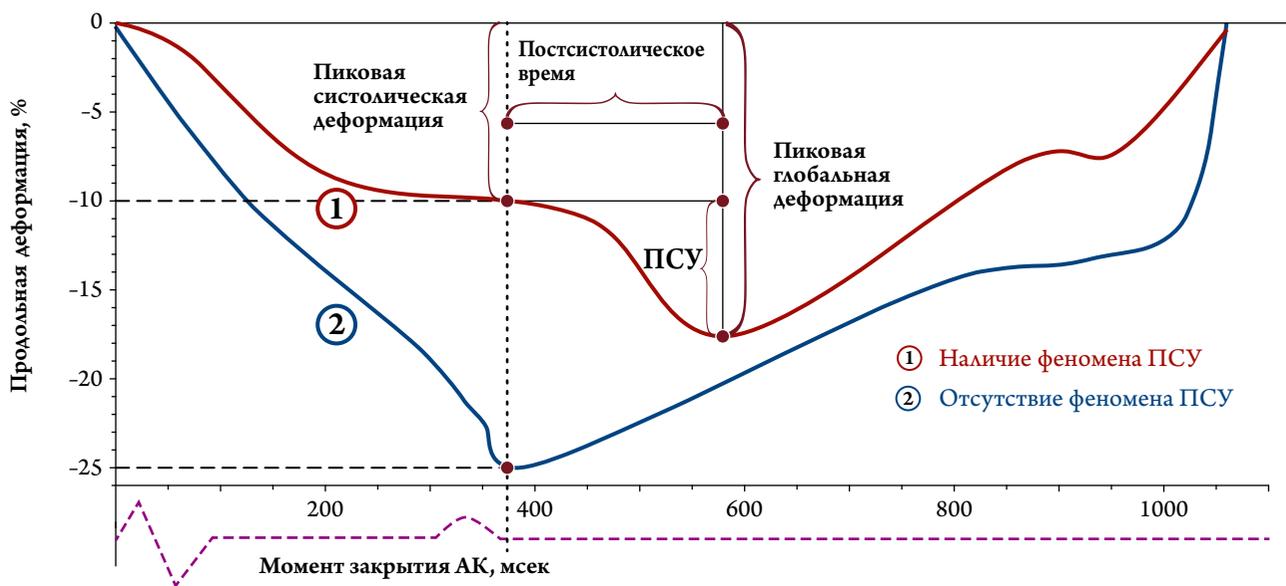
Для цитирования Alekhin M.N., Stepanova A.I. Echocardiography in the Assessment of Postsystolic Shortening of the Left Ventricle Myocardium of the Heart. *Kardiologiia*. 2020;60(12):110–116. [Russian: Алехин М.Н., Степанова А.И. Эхокардиография в оценке постсистолического укорочения миокарда левого желудочка сердца. *Кардиология*. 2020;60(12):110–116].

Автор для переписки Алехин Михаил Николаевич. E-mail: amn@mail.ru

Достоверная и точная оценка сократимости миокарда – одна из важных задач современной кардиологии. Поскольку визуальная оценка сократимости миокарда субъективна и во многом зависит от опыта врача, постоянно предлагаются различные количественные показатели оценки сократимости левого желудочка (ЛЖ). Благодаря внедрению тканевой доплерографии и спекл-трекинг эхокардиографии (ЭхоКГ) стала возможна количественная оценка постсистолического укорочения (ПСУ) мио-

карда ЛЖ на основе анализа его деформации. ПСУ – это укорочение миокарда, которое происходит после закрытия створок аортального клапана, что не способствует выбросу крови и может сопровождаться снижением диастолического наполнения ЛЖ [1]. Хотя ПСУ может регистрироваться и у здоровых лиц (в 1/3 сегментов), некоторые авторы указывают на высокую частоту и большую выраженность ПСУ при острой ишемии миокарда, а также у больных с рубцовыми изменениями миокарда [2–4].

Рисунок 1. Схема кривых продольной деформации миокарда левого желудочка



Пиковая систолическая деформация – максимальная деформация миокарда в систолу. Пиковая глобальная деформация – максимальная деформация миокарда, независимо от фазы сердечного цикла. Постсистолическое укорочение (ПСУ) – укорочение миокарда, происходящее в диастолу. Постсистолическое время – время от закрытия аортального клапана (АК) до пиковой глобальной деформации.

Возможности оценки ПСУ рассматривались и ранее, однако в последнее время благодаря появлению и распространению ЭхоКГ его выявление и оценка стали занимать гораздо меньше времени, что позволяет рассматривать его как потенциально применимый в клинической практике.

Цель

Целью обзора являются анализ современных возможностей ЭхоКГ в выявлении ПСУ и оценка диагностического и прогностического значения этого феномена.

Постсистолическая деформация по сути представляет собой ПСУ, рассчитанное на основе показателей деформации миокарда. Она рассчитывается как разница между пиковой глобальной деформацией (которая представляет собой максимальную деформацию) и пиковой систолической деформацией. На рис. 1 схематично представлены кривые продольной деформации ЛЖ на протяжении сердечного цикла. На рис. 2 представлен пример анализа ПСУ с помощью технологии спекл-трекинг ЭхоКГ, ПСУ зарегистрировано в базальном и среднем переднеперегородочных сегментах ЛЖ.

Для количественной оценки ПСУ предложен постсистолический индекс (ПСИ):

$$ПСИ = ((ПГД - ПСД)) / ПГД \times 100\%$$

где ПГД – пиковая глобальная деформация (%), ПСД – пиковая систолическая деформация (%) [1].

Кроме того, используется показатель, который рассчитывается как время от момента закрытия створок аортального клапана до пиковой глобальной деформации, называемый постсистолическим временем [2].

Как уже отмечалось ранее, ПСУ может регистрироваться у здоровых лиц, поэтому некоторые авторы предлагают оценивать ПСУ как патологический при ПСИ >20% или значениях постсистолического времени >90 мс [2]. Другие же авторы указывают на возможные более жесткие критерии патологического ПСУ [5, 6].

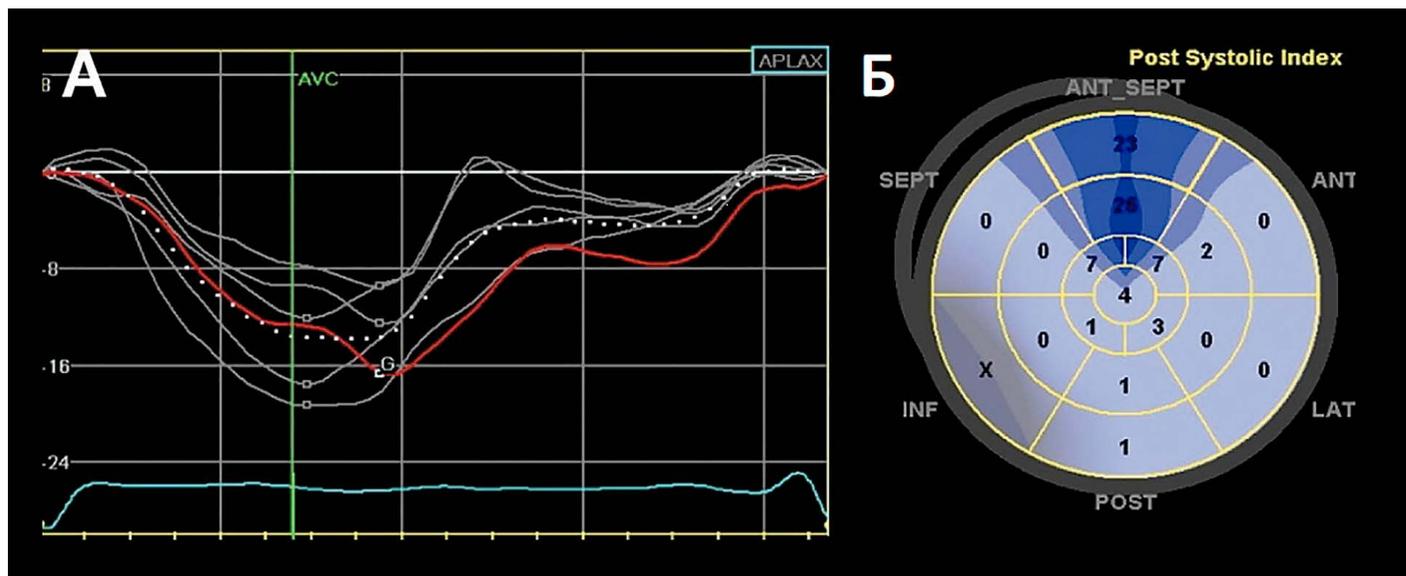
Для практических целей удобно использовать средний ПСИ, который рассчитывается как сумма значений ПСИ во всех оцениваемых сегментах, деленная на количество оцениваемых сегментов.

Таким образом, для оценки ПСУ используются показатели, характеризующие выраженность постсистолической деформации и время ее существования.

Патофизиология постсистолического укорочения

В настоящее время актуален вопрос, является ли ПСУ следствием активного сокращения или пассивного движения стенки. Ранее предполагалось, что ПСУ – это отсроченное, но активное сокращение миокарда, которое появляется вследствие ишемии миокарда и связано с наличием жизнеспособного миокарда в зоне ишемии [7]. Однако многие исследователи предполагают, что ПСУ возникает вследствие пассивного движения стенки. И в самом деле, деформация любого сегмента миокарда зависит не только непосредственно от его сократимости, но и от влияния расположенных рядом сегментов, которые могут быть лишены сократимости вследствие ишемии миокарда или наличия в них рубцовой ткани [8, 9].

Рисунок 2. Пример анализа ПСУ методом спекл-трекинг эхокардиографии



А – кривые продольной деформации ЛЖ из верхушечного доступа по длинной оси: красным цветом обозначена одна из кривых продольной деформации с наличием ПСУ в среднем переднеперегородочном сегменте ЛЖ (AVC – момент закрытия аортального клапана); Б – пример представления показателя ПСИ в виде диаграммы «бычий глаз»: синим цветом обозначены базальный и средний переднеперегородочные сегменты со значениями ПСИ 23 и 26% соответственно. ПСУ – постсистолическое укорочение; ЛЖ – левый желудочек; ПСИ – постсистолический индекс.

В связи с этим предполагается, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) ПСУ возникает из-за пассивной отдачи, связанной с неоднородностью сократимости сегментов миокарда, или с замедлением внутрижелудочковой проводимости [10–12].

Для оценки патофизиологии ПСУ особый интерес представляют исследования у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). Так, в исследовании С. Еек и соавт. [13] у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST с нарушениями локальной сократимости ПСУ оценивалось до чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и спустя несколько месяцев после него. Увеличение ПСУ коррелировало с увеличением дельты деформации и соответственно с восстановлением систолической функции ЛЖ после реваскуляризации. Регистрация ПСУ в сегментах, кровоснабжаемых пораженными коронарными артериями (КА), в этом исследовании позволяла прогнозировать восстановление систолической функции в дальнейшем, и, соответственно, расценивать ПСУ как маркер жизнеспособности миокарда. В другом исследовании в группе больных ИМ с подъемом сегмента ST с использованием тканевой доплерографии ПСУ чаще регистрировалось в сегментах со сниженной систолической функцией. Однако при динамическом наблюдении наличие ПСУ в этих сегментах не было связано с улучшением их сократимости в дальнейшем, и это дало авторам основания предполагать, что ПСУ не является маркером жизнеспособности миокарда [14]. По данным исследования Р. Brainin и соавт. [15], у больных ИМ с подъемом сегмента ST была выявлена связь ПСУ с развитием сердечной недостаточности (СН), что не позволяет расценивать ПСУ как маркер жизнеспособности миокарда. Стоит также отметить, что в этом исследовании по результатам как тканевой доплерографии, так спекл-трекинг ЭхоКГ, была выявлена связь между наличием ПСУ и развитием СН.

При оценке значения ПСУ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и стабильной стенокардией напряжения продемонстрировано, что наличие ПСУ было предиктором значительного стеноза КА и неблагоприятного прогноза исходов ССЗ [9].

Таким образом, однозначного ответа на вопрос о механизме ПСУ пока нет.

Постсистолическое укорочение у здоровых лиц

Поскольку ПСУ может регистрироваться и у здоровых людей, необходимо определение нормальных значений для этого показателя. Наличие ПСУ в норме косвенно указывает на другие механизмы его возникновения, которые могут быть непосредственно не связаны с ишемией миокарда. В исследовании Р. Brainin и соавт. [5] определяли ПСУ у здоровых людей и у пациентов с подозрением на ИБС. ПСИ оценивали с помощью технологии спекл-

трекинг. В группе пациентов без ССЗ нормальные значения ПСУ составили: медиана ПСИ 2% [интерквартильный интервал 0,7; 4,8%], медиана постсистолической деформации 0,4% [0,2; 0,8%], медиана постсистолического времени 22,6 мс [10,7; 40,8 мс]. Отмечалось, что у женщин более старших возрастных групп значительно увеличивались ПСИ и ПСУ ($p=0,013$ и $p=0,033$ соответственно), а у мужчин такой зависимости не выявлено ($p=0,42$ и $p=0,35$ соответственно). Постсистолическое время у женщин было значительно больше, чем у мужчин ($p=0,027$).

В нескольких исследованиях у здоровых лиц было проведено определение процента сегментов с ПСУ. В исследовании Р. Brainin и соавт. [5] ПСУ, определявшееся как ПСИ >0 было зарегистрировано в 80% сегментов. В исследовании V. Mora и соавт. [6] ПСУ у здоровых лиц определялось в 48,4% сегментов, а в исследовании J. Voigt и соавт. [2], в котором ПСУ констатировали при ПСИ >20%, в 31% сегментов.

Данные о частоте выявления ПСУ и его выраженности в зависимости от пола и возраста противоречивы. Например, в исследовании J. Voigt и соавт. [2] ПСУ определялось с помощью доплеровской визуализации тканей у здоровых детей и пожилых людей. В этом исследовании у пожилых значения ПСИ были значительно ниже, а постсистолическое время больше, чем у детей.

В исследовании Р. Brainin и соавт. [5] в отличие от данных J. Voigt и соавт. [2], у женщин старшей возрастной группы значения ПСИ оказались выше. Р. Brainin и соавт. [5] предполагают наличие связи между увеличением ПСИ у женщин в старших возрастных группах и более выраженным концентрическим ремоделированием ЛЖ, наблюдающимся у пожилых женщин.

Постсистолическое укорочение при ишемической болезни сердца

Актуальным является определение диагностической значимости ПСУ как самостоятельного маркера ишемии миокарда и как показателя, дополняющего проверенные способы оценки ишемии миокарда. В нескольких исследованиях на животных было продемонстрировано, что определение ПСУ позволяет эффективно оценивать острую ишемию миокарда [16, 17]. В ответ на снижение кровотока в КА у животных, количественные показатели, позволяющие определить ПСУ, увеличивались и сохранялись в течение длительного времени, в то время как показатель пиковой систолической деформации снижался позже и быстро восстанавливался после восстановления кровотока.

В исследовании Р. Brainin и соавт. [9] было установлено прогностическое значение ПСУ у пациентов с жалобами на боль в грудной клетке при физической нагрузке и с сохранной фракцией выброса. Были включены 293 па-

циента без указания на ССЗ в анамнезе. Наличие ПСУ определялось как ПСИ $\geq 20\%$ минимум в одной стенке ЛЖ. Пациенты были разделены на 2 группы – с ПСУ и без него. По данным исследования, пациенты с ПСУ были старше, имели типичную симптоматику стенокардии и более выраженный стеноз КА. У пациентов со значительным поражением КА распространенность ПСУ была больше (55% в сравнении с 39%; $p < 0,002$), и само ПСУ было независимым предиктором наличия значимой ИБС в многопараметрических моделях ($p = 0,033$).

Другой важный вывод этой работы тот, что высокие ПСИ при использовании 18-сегментарной модели были значимым предиктором выраженного поражения КА ($p = 0,008$). Стоит отметить, что вероятность многососудистого поражения увеличивалась при увеличении числа стенок ЛЖ с ПСУ ($p = 0,042$) и ПСИ ($p = 0,034$). При ПСУ увеличивался риск достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистые осложнения – ССО, СН, ИМ, инсульт) и вторичной конечной точки – ЧКВ или шунтирование КА ($p = 0,023$ и $p = 0,032$ соответственно). В данном исследовании наличие ПСУ являлось предиктором гемодинамически значимого стенозирования КА, а также позволяло получить дополнительную информацию в установлении прогноза у пациентов с ИБС.

Более того, в работе P. Brainin и соавт. [5], включавшей пациентов со стабильной ИБС, было показано, что ПСУ связано как с систолической, так и с диастолической функцией ЛЖ. При диагностически значимом увеличении ПСИ (5%), снижении фракции выброса $< 50\%$, диастолической дисфункции (отношение скорости E митрального потока к средней скорости движения митрального кольца > 14 , средняя скорость движения кольца митрального клапана ≤ 9 см/с и индекс объема левого предсердия > 34 мл/м²) в группе у пациентов с ИБС для показателя ПСИ в оценке систолической и диастолической дисфункции чувствительность составила 99%, специфичность – 82%, прогностическая значимость положительного результата – 84%, прогностическая значимость отрицательного результата – 99%. Авторы также считают, что ПСИ – наиболее ценный параметр в оценке ПСУ, поскольку включает в себя пиковые глобальные и пиковые систолические значения продольной деформации.

Инвазивно оцениваемый фракционный резерв кровотока (ФРК) – это наиболее информативный метод в определении КА, ответственной за ишемию миокарда [18]. В исследовании K. Ozawa и соавт. [19] у пациентов со стенозирующим поражением КА определяли ПСИ, постсистолическое время и ФРК. Было продемонстрировано, что ПСИ $> 20\%$ и постсистолическое время > 90 мс у больных ИБС позволяют выявлять гемодинамически значимые стенозы при значениях ФРК 0,72 с чувствительностью 83,3% и специфичностью 75,0% (площадь под ха-

рактеристической кривой 0,75). При этом изолированное увеличение ПСИ $> 20\%$ или постсистолического времени > 90 мс обладало достоверно меньшей чувствительностью в выявлении гемодинамически значимого стеноза КА по данным ФРК. В этом исследовании не выявлено связи между процентом стеноза КА и ПСИ и постсистолическим временем. Стоит отметить, что в экспериментальном исследовании на собаках увеличение степени стеноза КА сопровождалось увеличением ПСИ [20].

У пациентов с острым ИМ при своевременном проведении коронарографии и последующей реперфузии КА удается избежать или значительно снизить последствия коронарной окклюзии. После проведения реваскуляризации таким пациентам проводится ряд дополнительных исследований для стратификации риска развития ССО, в которые всегда входит ЭхоКГ. В нескольких исследованиях демонстрируется, что ПСУ, которое можно количественно оценить с помощью тканевой доплерографии и спекл-трекинг ЭхоКГ, может быть диагностически значимым предиктором ССО.

В исследовании P. Brainin и соавт. [15] у больных ИМ с подъемом сегмента ST, подвергшихся ЧКВ, проводилась оценка связи между наличием ПСУ и последующим развитием ССО. По результатам тканевой доплерографии у 249 (67%) пациентов регистрировалось ПСУ в зонах кровоснабжаемых пораженной КА. Наличие ПСУ в этих зонах было связано с более чем двукратным риском развития СН ($p = 0,007$), но не с летальными исходами и развитием ИМ в последующем. Было продемонстрировано, что риск развития ССО увеличивался в зависимости от количества стенок, в которых регистрировалось ПСУ ($p = 0,019$). Появление ПСУ в областях, не кровоснабжаемых пораженной КА, не было связано ни с одной из конечных точек. Исследователями также было выявлено, что наличие ПСУ в перегородочных сегментах являлось значимым предиктором развития СН ($p = 0,001$); это связывают с тем, что перегородочные сегменты во время систолы выполняют большую работу, чем остальные сегменты миокарда ЛЖ [15, 21].

В данном исследовании было показано, что средние значения ПСИ значительно увеличены в зонах, кровоснабжаемых пораженной КА, при сравнении с другими зонами ($p < 0,001$). Увеличение ПСИ на 1% было связано с увеличением риска развития СН ($p = 0,003$). Стоит отметить, что ПСУ, определявшееся с помощью тканевой доплерографии, уступало как индексу нарушений локальной сократимости (ИНЛС) миокарда ЛЖ, так и фракции выброса в оценке прогноза развития СН. Показатель ПСИ, оцениваемый с помощью технологии спекл-трекинг, имел большую прогностическую силу по сравнению с ИНЛС миокарда ЛЖ, но не проявлял значимых различий с фракцией выброса. Таким образом, по данным P. Brainin и соавт.

[15], ПСУ не превосходит другие эхокардиографические показатели, однако может предоставить дополнительные прогностические данные о риске развития СН.

В исследовании В. Э. Олейникова и соавт. [22] были предложены формулы для расчета ПСИ временной задержки деформации и интегрального индекса сократимости, которые позволяют более детально оценить глобальную и региональную сократимость ЛЖ у больных, перенесших ИМ.

В исследовании Е. Н. Павлюковой и соавт. [23] проводилось сопоставление показателей деформации миокарда в группах больных с ишемической и дилатационной кардиомиопатией. По сравнению с пациентами с дилатационной кардиомиопатией у больных ишемической кардиомиопатией не выявлено различий по частоте регистрации продольной постсистолической деформации. При этом в поперечном направлении постсистолическая деформация у больных ишемической кардиомиопатией регистрировалась в 77% случаев в верхушечных сегментах передней стенки и в межжелудочковой перегородке, а среди больных дилатационной кардиомиопатией ни у одного из пациентов в этих сегментах постсистолической деформации в поперечном направлении выявлено не было.

Постсистолическое укорочение при стресс-эхокардиографии

Наличие ПСУ у здоровых людей значительно затрудняет его использование в диагностике ишемии миокарда. При стресс-ЭхоКГ у пациентов со стенозом КА развивается преходящая ишемия миокарда. Это позволяет оценить значение ПСУ в диагностике ишемии миокарда и сравнить его с другими показателями, оценивающими систолическую функцию ЛЖ. При стресс-ЭхоКГ появляется возможность оценить динамику количественных показателей ПСУ и проводить дифференциальную диагностику физиологического и патологического происхождения ПСУ [24–26].

Были продемонстрированы возможности стресс-ЭхоКГ с определением ПСУ в диагностике ишемии миокарда у пациентов с подозрением на ИБС без нарушений движения стенок в покое (20 женщин в возрасте от 44 до 83 лет) [24]. ПСУ, определявшееся с помощью тканевой доплерографии при стресс-ЭхоКГ с добутамином, продемонстрировало чувствительность 89% и специфичность 77% в выявлении стенозов КА. Сходные данные были получены в исследовании J. Voigt и соавт. [25], в котором наличие ПСУ при стресс-ЭхоКГ с добутамином позволяло выявить ишемию с чувствительностью 82% и специфичностью 85%.

В другом исследовании при стресс-ЭхоКГ с добутамином у пациентов, имевших нарушения локальной сократимости в покое, количественные показатели ПСУ в ише-

мизированных сегментах увеличивались по сравнению с показателями в состоянии покоя [26].

Постсистолическое укорочение в оценке «ишемической памяти»

ПСУ рассматривается как потенциально значимый показатель в оценке феномена «ишемической памяти». Вследствие нарушения коронарного кровотока в миокарде происходят метаболические изменения. «Ишемическая память» – это феномен, при котором эти изменения могут сохраняться в течение некоторого времени после восстановления коронарного кровотока [1]. Патологическая физиология этого механизма связана с сохранением подавления метаболизма жирных кислот после эпизода ишемии [27]. В экспериментальном исследовании на собаках с использованием тканевой доплерографии была применена 15- и 5-минутная окклюзия КА с дальнейшим восстановлением кровотока и оценкой пиковой систолической деформации и ПСИ [28]. Было продемонстрировано, что пиковая глобальная продольная систолическая деформация (ГПСД) ЛЖ значительно снижалась в зонах, кровоснабжавшихся пораженной КА. В группе с окклюзией КА, длившейся 15 мин, ГПСД ЛЖ не вернулась к исходной в течение 120 мин, а в группе с 5-минутной окклюзией – вернулась сразу после проведения реперфузии. ПСИ значительно увеличивался во время окклюзии, несколько снижался после реперфузии, но сохранялся до 30 мин в группе с 5-минутной окклюзией и более 120 мин в группе с 15-минутной окклюзией.

В исследовании T. Asanuma и S. Nakatani [16] с помощью технологии спекл-трекинг ЭхоКГ оценивались параметры деформации и скорости деформации у собак при 2-минутной окклюзии и последующей реперфузии КА. При этом скорость деформации снижалась во время окклюзии, однако это снижение не сохранялось после реперфузии. ПСИ сохранялся в течение 20 мин после реперфузии (ПСИ исходно $0,02 \pm 0,04$ в сравнении с ПСИ на 20-й минуте $0,08 \pm 0,04$; $p < 0,05$).

Стоит отметить, что в исследовании D. Sakurai и соавт. [29] при проведении 2-минутной окклюзии и последующей реперфузии было продемонстрировано, что в выявлении «ишемической памяти» анализ субэндокардиального слоя был более диагностически значимым, чем анализ субэпикардиального слоя.

Имеются данные о возможностях стресс-ЭхоКГ в оценке «ишемической памяти». В исследовании T. Asanuma и соавт. [1] определялись ПСИ у пациентов с гемодинамически незначимым стенозом КА при стресс-ЭхоКГ с введением добутамина. Было выявлено, что ПСИ сохранялся в течение 20 мин после прекращения нагрузочной пробы. Это дает основания предполагать, что ПСУ при стресс-ЭхоКГ может быть использовано для выяв-

ния ишемии не только на протяжении индуцированной ишемии миокарда, но и через несколько минут после прекращения ишемии миокарда и нагрузочной пробы.

В настоящее время опубликованы данные экспериментальных работ по использованию трехмерной спекл-трекинг ЭхоКГ для оценки ПСУ во время индуцированной ишемии миокарда и после ее прекращения [30, 31]. Эти работы указывают на перспективы применения трехмерной спекл-трекинг ЭхоКГ для оценки ПСУ, особенно в совокупности с показателями трехмерной деформации миокарда.

Таким образом, оценка ПСУ ЛЖ позволяет получить дополнительные диагностические и прогностические данные. Появление новых эхокардиографических технологий предоставляет возможность оценивать ПСИ авто-

матически и не требует больших временных затрат. Опубликовано несколько исследований по оценке ПСУ, однако многие вопросы остаются открытыми. Например, механизм ПСУ – активное это или пассивное движение стенок. Несмотря на этот по-прежнему открытый вопрос, уже продемонстрированы диагностические возможности показателя ПСИ в оценке ишемии миокарда и определении прогноза у пациентов с различными ССЗ. В связи с этим оправдано проведение дальнейших исследований для выяснения как механизма, так и диагностического и прогностического значения ПСУ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 05.03.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Asanuma T, Nakatani S. Myocardial ischaemia and post-systolic shortening. *Heart*. 2015;101(7):509–16. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305403
- Voigt J, Lindenmeier G, Exner B, Regenfus M, Werner D, Reulbach U et al. Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic, and scarred myocardium. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(5):415–23. DOI: 10.1016/S0894-7317(03)00111-1
- Derumeaux G, Ovize M, Loufoua J, André-Fouet X, Minaire Y, Criber A et al. Doppler Tissue Imaging Quantitates Regional Wall Motion During Myocardial Ischemia and Reperfusion. *Circulation*. 1998;97(19):1970–7. DOI: 10.1161/01.CIR.97.19.1970
- Shvets D.A., Povetkin S.V. Diagnostic value and mechanisms of post-systolic shortening in case of postinfarction focal changes of the left ventricle. *Kursk Scientific and Practical Bulletin 'Man and His Health'*. 2015;1:59–64. [Russian: Швец Д.А., Поветкин С.В. Диагностическое значение и механизмы постсистолического укорочения при постинфарктных очаговых изменениях левого желудочка. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2015;1:59–64]
- Brainin P, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, de Kneegt MC, Olsen FJ, Galatius S et al. Post-systolic shortening: normal values and association with validated echocardiographic and invasive measures of cardiac function. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;35(2):327–37. DOI: 10.1007/s10554-018-1474-2
- Mora V, Roldán I, Romero E, Saurí A, Romero D, Pérez-Gozalbo J et al. Myocardial Contraction during the Diastolic Isovolumetric Period: Analysis of Longitudinal Strain by Means of Speckle Tracking Echocardiography. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2018;5(3):41. DOI: 10.3390/jcdd5030041
- Brown MA, Norris RM, Takayama M, White HD. Post-systolic shortening a marker of potential for early recovery of acutely ischaemic myocardium in the dog. *Cardiovascular Research*. 1987;21(10):703–16. DOI: 10.1093/cvr/21.10.703
- Akaishi M, Schneider RM, Seelaus PA, Klein LW, Agarwal JB, Helfant RH et al. A non-linear elastic model of contraction of ischaemic segments. *Cardiovascular Research*. 1988;22(12):889–99. DOI: 10.1093/cvr/22.12.889
- Brainin P, Hoffmann S, Fritz-Hansen T, Olsen FJ, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Usefulness of Postsystolic Shortening to Diagnose Coronary Artery Disease and Predict Future Cardiovascular Events in Stable Angina Pectoris. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(8):870-879.e3. DOI: 10.1016/j.echo.2018.05.007
- Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*. 1989;79(4):845–53. DOI: 10.1161/01.CIR.79.4.845
- Claus P, Weidemann F, Dommke C, Bito V, Heinzel FR, D'hooge J et al. Mechanisms of Postsystolic Thickening in Ischemic Myocardium: Mathematical Modelling and Comparison With Experimental Ischemic Substrates. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2007;33(12):1963–70. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.06.003
- Skulstad H, Edvardsen T, Urheim S, Rabben SI, Stugaard M, Lyseggen E et al. Postsystolic Shortening in Ischemic Myocardium: Active Contraction or Passive Recoil? *Circulation*. 2002;106(6):718–24. DOI: 10.1161/01.CIR.0000024102.55150.B6
- Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Smiseth OA et al. Postsystolic shortening is a strong predictor of recovery of systolic function in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *European Journal of Echocardiography*. 2011;12(7):483–9. DOI: 10.1093/ejehocard/yer055
- Terkelsen C, Hvitfeldt Poulsen S, Nørgaard BL, Flensted Lassen J, Gerdes JC, Sloth E et al. Does Postsystolic Motion or Shortening Predict Recovery of Myocardial Function After Primary Percutaneous Coronary Intervention? *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(5):505–11. DOI: 10.1016/j.echo.2006.10.004
- Brainin P, Haahr-Pedersen S, Sengeløv M, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, Jensen JS et al. Presence of post-systolic shortening is an independent predictor of heart failure in patients following ST-segment elevation myocardial infarction. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2018;34(5):751–60. DOI: 10.1007/s10554-017-1288-7
- Asanuma T, Fukuta Y, Masuda K, Hioki A, Iwasaki M, Nakatani S. Assessment of Myocardial Ischemic Memory Using Speckle Tracking Echocardiography. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(1):1–11. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.09.019
- Jamal F, Kukulski T, Strotmann J, Szilard M, D'hooge J, Bijnen B et al. Quantification of the spectrum of changes in regional myocardial function during acute ischemia in closed chest pigs: An ultrasonic strain rate and strain study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2001;14(9):874–84. DOI: 10.1067/mje.2001.112037
- Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, van der Voort PH, Bonnier HJRM, Bartunek J et al. Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(26):1703–8. DOI: 10.1056/NEJM199606273342604
- Ozawa K, Funabashi N, Nishi T, Takahara M, Fujimoto Y, Kamata T et al. Determination of best post-systolic shortening parameters on resting TTE for detection of left ventricular ischemic segments quantitatively confirmed by invasive fractional flow reserve. *International Journal of Cardiology*. 2016;222:27–30. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.106
- Okuda K, Asanuma T, Hirano T, Masuda K, Otani K, Ishikura F et al. Impact of the Coronary Flow Reduction at Rest on Myocardial Per-

- fusion and Functional Indices Derived from Myocardial Contrast and Strain Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2006;19(6):781–7. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.016
21. Baltabaeva A, Marciniak M, Bijmens B, Moggridge J, He F, Antonios T et al. Regional left ventricular deformation and geometry analysis provides insights in myocardial remodelling in mild to moderate hypertension. *European Journal of Echocardiography*. 2008;9(4):501–8. DOI: 10.1016/j.euje.2007.08.004
 22. Oleynikov V.E., Smirnov Yu.G., Galimskaya V.A., Kupriyanova S.N., Salyamova L.I., Golubeva A.V. New characteristics of long-term coverability determined by the speckle tracking method. University proceedings. Volga region. Medical sciences. 2019;1(49):27–39. [Russian: Олейников В.Э., Смирнов Ю.Г., Галимская В.А., Куприянова С.Н., Салаямова Л.И., Голубева А.В. Новые характеристики продольной сократимости, определенные методом Speckle Tracking. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019;1(49):27-39]. DOI: 10.21685/2072-3032-2019-1-3
 23. Pavlyukova E.N., Trubina E.V., Karpov R.S. Left ventricle strain/strain rate in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2012;27(3):38–45. [Russian: Павлюкова Е.Н., Трубина Е.В., Карпов Р.С. Деформация левого желудочка у больных с ишемической и дилатационной кардиомиопатией по данным ультразвуковой технологии «след пятна». Сибирский медицинский журнал (Томск). 2012;27(3):38-45]
 24. Onishi T, Uematsu M, Watanabe T, Fujita M, Awata M, Iida O et al. Objective Interpretation of Dobutamine Stress Echocardiography by Diastolic Dyssynchrony Imaging: A Practical Approach. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(10):1103–8. DOI: 10.1016/j.echo.2010.06.031
 25. Voigt J-U, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U et al. Strain-Rate Imaging During Dobutamine Stress Echocardiography Provides Objective Evidence of Inducible Ischemia. *Circulation*. 2003;107(16):2120–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000065249.69988.AA
 26. Rambaldi R, Bax JJ, Rizzello V, Biagini E, Valkema R, Roelandt JRTC et al. Post-systolic shortening during dobutamine stress echocardiography predicts cardiac survival in patients with severe left ventricular dysfunction. *Coronary Artery Disease*. 2005;16(3):141–5. DOI: 10.1097/00019501-200505000-00002
 27. Taegtmeier H, Dilsizian V. Imaging myocardial metabolism and ischemic memory. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2008;5(2 Suppl):S42–8. DOI: 10.1038/ncpcardio1186
 28. Asanuma T, Uranishi A, Masuda K, Ishikura F, Beppu S, Nakatani S. Assessment of Myocardial Ischemic Memory Using Persistence of Post-Systolic Thickening After Recovery From Ischemia. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(11):1253–61. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.07.008
 29. Sakurai D, Asanuma T, Masuda K, Hioki A, Nakatani S. Myocardial layer-specific analysis of ischemic memory using speckle tracking echocardiography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2014;30(4):739–48. DOI: 10.1007/s10554-014-0388-x
 30. Hioki A, Asanuma T, Masuda K, Sakurai D, Nakatani S. Detection of abnormal myocardial deformation during acute myocardial ischemia using three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Journal of Echocardiography*. 2020;18(1):57–66. DOI: 10.1007/s12574-019-00449-6
 31. Kozuma A, Asanuma T, Masuda K, Adachi H, Minami S, Nakatani S. Assessment of Myocardial Ischemic Memory Using Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography: A Novel Integrated Analysis of Early Systolic Lengthening and Postsystolic Shortening. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(11):1477–86. DOI: 10.1016/j.echo.2019.06.013

Тарадин Г. Г.¹, Ватутин Н. Т.¹, Игнатенко Г. А.¹,
Пономарева Е. Ю.², Прендергаст Бернард Дэвид³

¹ ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

² ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

³ Госпиталь Св. Томаса, отделение кардиологии, Лондон, Великобритания

ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ

В настоящем обзоре освещаются современные представления о профилактике инфекционного эндокардита (ИЭ). Описываются история развития концепции антибактериальной профилактики (АБП) ИЭ, основные подходы и обоснование изменения принципов АБП в последние годы. Подробно освещаются последние принятые международные и национальные рекомендации, в частности, Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов и Японского общества по кровообращению. Представлена критическая оценка принятых ранее международных рекомендаций с анализом влияния частичного или полного ограничения АБП на заболеваемость ИЭ и частоту его осложнений. Отдельное внимание уделено осведомленности практических врачей и, в частности, стоматологов, о проблемах АБП в своей практике. Обсуждаются вопросы обоснованности и специфики профилактических подходов при имплантации электронных кардиальных устройств и транскатетерной имплантации аортального клапана.

Ключевые слова Инфекционный эндокардит; профилактика; антибиотики; антибактериальная профилактика; международные рекомендации; стоматологические процедуры; имплантируемые кардиальные устройства; транскатетерная имплантация аортального клапана

Для цитирования Taradin G.G., Vatutin N.T., Ignatenko G.A., Ponomareva E.J., Prendergast Bernard David. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: current approaches. *Kardiologija*. 2020;60(12):117–124. [Russian: Тарадин Г.Г., Ватутин Н.Т., Игнатенко Г.А., Пономарева Е.Ю., Прендергаст Бернард Дэвид. Профилактика инфекционного эндокардита: современные подходы. *Кардиология*. 2020;60(12):117–124]

Автор для переписки Тарадин Геннадий Геннадьевич. E-mail: taradin@inbox.ru

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является редким, но жизнеугрожающим заболеванием [1–7]. Несмотря на существенные достижения в диагностике и лечении заболевания, внутригоспитальная летальность от этой патологии достигает 6,9–20% [8, 9], а годовая летальность – 30–40% [10–12]. В общей популяции частота ИЭ составляет примерно от 1,5 до 11,6 случаев на 100 тыс. населения [3–5, 13], однако среди определенных групп больных заболеваемость гораздо выше.

Установлено, что у больных с искусственными клапанами сердца (ИКС), ревматическим или врожденным пороком сердца (ВПС) риск развития ИЭ в 10–50 раз превышает таковой в общей популяции [14–16]. Среди больных, находящихся на диализном лечении, частота ИЭ выше в 17 раз, чем в общей популяции [17, 18], а у внутривенных наркоманов – приблизительно в 100 раз (заболеваемость ИЭ составляет 150–200 на 100 тыс. человеко-лет) [19–21]. ИЭ чаще развивается у пожилых пациентов [22], лиц, страдающих сахарным диабетом [23], онкологическими заболеваниями и другой патологией [24].

В целом, учитывая высокую распространенность ИЭ среди различных категорий больных, частоту коморбидной патологии в повседневной клинической практике, это заболевание, достаточно редко встречающееся в общей популяции, является сложным для врачей, демонстрируя

полиморфизм дебютных проявлений, клинического течения и ответа на проводимую терапию в каждом отдельном случае.

Одним из самых сложных и дискуссионных аспектов ИЭ является разработка методов своевременной и адекватной его профилактики [7, 25]. Несмотря на периодически обновляющиеся рекомендации международных и национальных обществ по профилактике ИЭ, на сегодняшний день остается неразрешенным ряд проблем, в большей степени обусловленных отсутствием рандомизированных клинических исследований (РКИ) [26]. Представленный обзор посвящен анализу современных подходов к профилактике ИЭ, влиянию внедренных рекомендаций на заболеваемость этой патологией и обсуждению некоторых спорных вопросов затронутой темы.

История вопроса

Несмотря на то, что уже около 100 лет известно о причинной роли бактерий в генезе ИЭ [27], а первые попытки антибактериальной профилактики (АБП) были предприняты в 1941 г. [28], впервые рекомендации по АБП ИЭ у больных с предрасполагающими кардиальными заболеваниями были опубликованы в 1955 г. в руководстве Американской ассоциации сердца (АНА) [29]. После этого рекомендации по АБП обновлялись 9 раз до 1997 г., и изменения в основном касались стоматологических

и пульмонологических вмешательств, выбора, способа введения и дозировки антибиотика (АБ). Существенные изменения в подходах к АБП ИЭ произошли в течение последних 10–12 лет, и их главной особенностью стало существенное ограничение показаний для применения АБ с целью профилактики ИЭ. В 2007–2009 гг. ряд ассоциаций, включая Европейское общество кардиологов (ESC), Американскую коллегию кардиологов (ACC), АНА и Национальный институт здравоохранения и клинического мастерства Великобритании (NICE), выпустили рекомендации, в той или иной степени ограничивающие применение АБП [30–33]. И хотя уже опубликованы обновленные рекомендации ESC [34], ACC/АНА [35] и дополнения к руководству NICE [36], проведены исследования, посвященные оценке эффективности ранних руководств по АБП ИЭ 2007–2009 гг.

Оценка эффективности рекомендаций 2007–2009 гг.

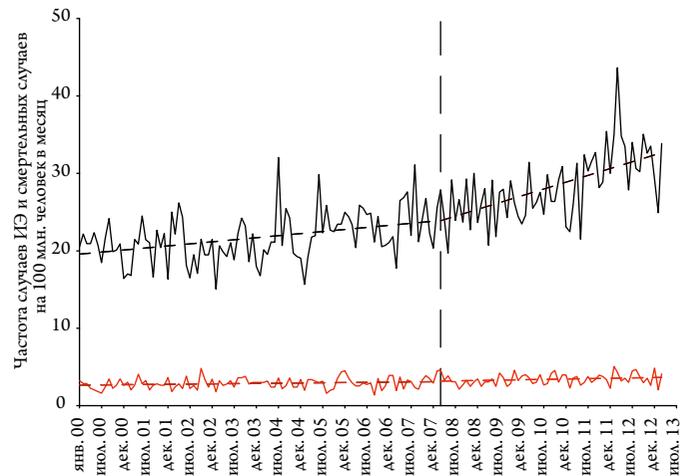
Следует отметить, что изучение влияния пересмотренных руководств 2007–2009 гг. с оценкой изменения назначений АБП на заболеваемость ИЭ является довольно сложным [26]. Полученные противоречивые результаты не всегда связаны с изменением политики относительного или абсолютного ограничения АБ для профилактики ИЭ.

В некоторых исследованиях изучался эффект ограничения пероральной АБП на частоту ИЭ. Анализ частоты возникновения ИЭ, проведенный во Франции после ограничения пероральной АБП в 2002 г. у категорий пациентов высокого риска, не выявил существенных изменений: частота ИЭ до введения ограничений составила в 1991 г. 35, в 1999–33 и после введения ограничений, в 2008 г. – 32 случая на 1 млн. населения соответственно [37, 38]. Сравнимым за эти три года оказалось и количество случаев ИЭ, вызванных оральными стрептококками.

Предложенные в 2007 г. рекомендации ACC/АНА (США) существенно ограничили АБП больными с ИКС, ВПС, перенесенным ИЭ и реципиентами донорского сердца с вальвулопатией [30]. Используя данные Эпидемиологического проекта в Рочестере (США), группа D. C. DeSimone с соавт. [39, 40] проанализировала частоту стрептококкового ИЭ до и после изменений в рекомендациях. При этом не было выявлено увеличения частоты ИЭ, напротив, отмечено снижение заболеваемости ИЭ с уровня 3,6 случая на 100 тыс. населения в периоде 1999–2002 гг. до 1,5 случая на 100 тыс. в интервале 2011–2013 гг.

Однако два национальных эпидемиологических исследования в США и Великобритании предоставили повод для обоснованного беспокойства. S. Pant с соавт. [41] обнаружили статистически значимое увеличение частоты ИЭ, вызванного стрептококками, хотя не было

Рисунок 1. Число случаев инфекционного эндокардита, отмеченных помесячно (сплошная черная линия), и обусловленных им смертельных случаев (сплошная красная линия). Адаптирован из [43]



Заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ): изменение уровня $-0,45$, доверительный интервал (ДИ) от $-2,54$ до $1,63$, $p=0,67$; изменение наклона $0,11$, ДИ: от $0,05$ до $0,16$, $p=0,0001$; смертность от ИЭ: изменение уровня $-0,09$, ДИ: от $-0,52$ до $0,37$, $p=0,689$; изменение наклона $0,01$, ДИ: от $-0,01$ до $0,02$, $p=0,394$; данные по заболеваемости и смертности скорректированы с учетом изменения масштаба населения Англии. Вертикальная черная пунктирная линия означает март 2008 г., месяц, в котором были опубликованы рекомендации NICE по полному прекращению антибактериальной профилактики ИЭ. Мелкопунктирной черной линией (заболеваемости ИЭ) и красной пунктирной (обусловленной им смертности) показаны линии тренда.

отмечено значимого роста показателей общей госпитализации или случаев стафилококкового ИЭ. При расчете частоты ИЭ это исследование включало случаи, вызванные стрептококками всех групп, не выделяя Viridans, и энтерококками. К тому же не предоставлены сведения об изменениях количества назначений АБ врачами для более точной оценки влияния рекомендуемых ограничений АБП на частоту ИЭ. Сами авторы не уверены, чем обусловлен рост числа ИЭ: улучшением кодировки заболевания в соответствии с Международной классификацией болезней или реальным увеличением заболеваемости [41].

В Великобритании, где национальное руководство рекомендовало вообще не назначать АБ для профилактики ИЭ в 2008 г. [32, 36], в ранних исследованиях не выявлено увеличения частоты ИЭ [42]. Однако в 2015 г. M. J. Daye с соавт. [43] опубликовали расширенный анализ диагнозов, выставленных при выписке из госпиталя Национальной службы здравоохранения до апреля 2013 г. После введения рекомендаций NICE количество назначений АБП резко снизилось с 10,9 тыс./мес. до 2,236 тыс./мес. Наряду с этим отмечен существенный рост (выше прогнозируемой тенденции) числа случаев ИЭ на 0,11 случая на 1 млн. человек/месяц (или на дополнительные 35 случаев в Англии) (рис. 1) [43]. Статистический анализ идентифицировал июнь 2008 г. (3 мес после внедрения новых рекомендаций для применения АБП) в качестве точки изменений, однако подтвердить, что эти случаи ИЭ

вызваны стрептококками ротовой полости невозможно: не представлены микробиологические данные [4].

Относительно недавно исследовательская группа Т. Cahill с соавт. [44] выполнила систематический обзор и мета-анализ результатов исследований, которые прямо или косвенно анализируют опыт клинического применения АБП у пациентов, имеющих риск развития ИЭ и подвергающихся стоматологическим процедурам. Во всех странах, где рекомендуется проведение АБП, не было отмечено существенного увеличения частоты ИЭ, хотя в некоторых работах сообщается о росте случаев стрептококкового эндокардита [44]. Увеличение общего числа ИЭ констатировано лишь в одном исследовании: после полного прекращения АБП в Великобритании [43]. На представленном графике отчетливо виден прирост случаев заболевания как раз после марта 2007 г. вслед за публикацией рекомендаций NICE, полностью ограничивающих АБП всем категориям лиц независимо от уровня риска и вида лечебно-диагностического вмешательства.

Т. Cahill с соавт. выбрали 10 исследований, оценивающих эффект внедрения национальных и международных рекомендаций по АБП на частоту ИЭ [44]. 9 из 10 исследований оценивали относительные ограничения АБП (США и Европа), и одно посвящено оценке влияния абсолютного ограничения АБП (Великобритания). Изменения в содержании руководств в период между 2007 и 2009 гг. ESC, ACC/АНА и NICE в целом привели к существенному снижению использования АБ для профилактики ИЭ [40, 41, 43, 45, 46]. И хотя в некоторых работах отмечено увеличение частоты ИЭ стрептококкового генеза, на сегодняшний день лишь одно исследование выявило существенный рост общей частоты ИЭ, совпавший со временем введения тотального ограничения АБП. При этом важно отметить, что увеличение случаев ИЭ наблюдалось только среди лиц, которым АБП не проводилась вообще.

Недавно опубликованы результаты еще одного исследования, посвященного оценке влияния пересмотренного руководства АНА 2007 г. назначения АБП среди групп больных с умеренным/высоким риском ИЭ и определению значимых изменений его частоты после внедрения этих рекомендаций. Исследование представило анализ взрослых лиц (18–105 лет) умеренного/высокого риска ИЭ за период 2002–2014 гг. (Онтарио, Канада) [6]. Выделены две возрастные группы: 18–64 года и ≥65 лет. После публикации руководства АНА 19.04.2007 г. [30] сразу же было отмечено незначительное, но статистически достоверное уменьшение количества назначений АБ. Особо выраженное снижение наблюдалось в группе умеренного риска ИЭ (было выписано на 3 889 меньше АБ на 1 млн. популяции, $p=0,006$).

За 13-летний период наблюдения была отмечена 7 551 госпитализация, обусловленная ИЭ, среди 6 884 взрослых больных (один эпизод ИЭ наблюдался у 6 352 больных (92,3%), 2 эпизода – у 403 (6,3%) и ≥3 эпизодов – у 102 пациентов (1,4%)).

Среди лиц старше 65 лет в группах высокого и умеренного риска отмечен рост поквартального уровня числа новых случаев ИЭ: с 336 до 1915 новых эпизодов заболевания на 1 млн. населения при самом высоком риске ИЭ и со 180 до 440 на 1 млн. у больных, имевших умеренный риск. Наиболее существенный рост новых эпизодов ИЭ был отмечен во второй половине 2010 г., то есть, спустя более 3 лет после публикации рекомендаций по профилактике ИЭ. Аналогичное увеличение новых случаев ИЭ было отмечено также и среди больных в возрасте 18–64 лет: наиболее значимое изменение зафиксировано во втором квартале 2010 г. в обеих группах (умеренного и высокого риска): с 1 061 до 1 754 в группе высокого риска и с 308 до 423 случаев на 1 млн. – в группе умеренного риска [6]. Авторы полагают, что такое расхождение во времени (около 3 лет) наряду с ростом частоты ИЭ в обеих группах риска не связано с изменением принципов АБП, изложенных в руководстве АНА 2007 г. Этот вывод подтверждается и снижением частоты стрептококкового ИЭ, несмотря на общее увеличение новых случаев заболевания, вызванного стафилококками. Выявленное увеличение частоты ИЭ в целом совпадает с данными других исследований, хотя, по данным Р. Garg с соавт. [6], анализ предрасполагающих и конституциональных факторов не выявил каких-либо существенных изменений за весь период наблюдений.

Все эти данные получены из наблюдательных исследований и не могут достоверно установить связь между ограничением АБП и частотой ИЭ. Во многих исследованиях содержатся методологические неточности, например, включение в анализ в последние годы пациентов с имплантируемыми устройствами и связанных с ними осложнений, хотя этот фактор был скорректирован в некоторых работах. Несмотря на длительные противоречия и трудности с анализом данных, полученных из наблюдательных исследований, проводить РКИ довольно сложно из-за высоких затрат, сложностей логистики и этических дебатов относительно того, имеется ли действительное равновесие, позволяющее проводить плацебо-контролируемое исследование? Существующий прагматический подход (одобренный ACC/АНА и ESC) рекомендует проведение профилактики только среди лиц с наивысшим риском ИЭ, учитывая основное заболевание сердца. По мнению группы британских ученых [4], такой подход точно уравнивает риски и преимущества как индивидуального, так и повсеместного применения АБ. Важно отметить, что в этой классификации не учи-

тываются пациенты с некардиальными факторами риска (например, с ослабленным иммунитетом), которые могут подвергаться повышенному риску ИЭ и неблагоприятному исходу при прогрессировании заболевания. Существует мало данных, чтобы рекомендовать конкретные предложения для этих категорий больных, и, тем самым, индивидуальный подход к отдельным пациентам остается наиболее приемлемым в зависимости от клинических обстоятельств [4].

Антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита при стоматологических вмешательствах

В связи с тем, что АБП в подавляющем числе случаев ограничивается стоматологическими манипуляциями, было изучено отношение практикующих стоматологов к этому важному вопросу [47, 48]. Традиционно именно стоматологи наиболее часто назначают АБ для профилактики ИЭ [49, 50]. В отношении адекватности назначения АБ больным, подвергающимся стоматологическим вмешательствам, имеются совершенно различные данные: назначают чаще, чем это оговорено в рекомендациях, и выписывают антибактериальные препараты реже, чем это необходимо [48, 50].

В целом отмечена высокая частота назначения АБ для профилактики ИЭ, несмотря на имеющиеся рекомендации ограничить АБП лишь категориями больных, имеющих предрасполагающие кардиальные заболевания высочайшего риска. По данным К. J. Suda с соавт. [50], проанализировавших количество назначений АБ и их основания у 91 тыс. посетителей стоматологических кабинетов и клиник, более чем в 80% случаев антибактериальные препараты назначаются необоснованно. Эти результаты согласуются с результатами, полученными в других исследованиях, где также выявлена подобная ситуация: от 58 до 81% назначений АБ не соответствуют рекомендациям [51, 52].

При изучении результатов опроса стоматологов выяснилось, что последние в целом хорошо осведомлены о рекомендациях по АБП ИЭ и в целом считают их обоснованными и необходимыми. Обсуждается несколько факторов, влияющих на решение врача назначить или не назначить АБ перед стоматологической процедурой в тех ситуациях, когда больной не относится к категории наивысшего риска. Это увеличение использования зубных имплантатов, пожилой возраст, медленное принятие конкретных рекомендаций со стороны национальных руководств, недостаточная осведомленность стоматологами об осложнениях АБ, включая прежде всего антибиотикорезистентность. Следует отметить, что амоксициллин – сравнительно безопасный АБ у больных без соответствующего аллергического анамнеза, в то время

как клиндамицин ассоциируется с существенными уровнями фатальных и нефатальных побочных эффектов, связанных с развитием инфекции *C. difficile* [53, 54]. Для развития инфекции, вызванной *C. difficile*, вполне достаточно однократного приема 600 мг клиндамицина, что эквивалентно полному циклу антибиотикотерапии этим препаратом [50, 53].

В исследовании А. Cloitre с соавт. [54] при опросе 12 тыс. стоматологов, членов French Union for Oral Health, выяснилось, что их осведомленность о современных руководствах достаточная (как заявили 58,9% самих респондентов), но с использованием балльной оценки лишь 33,5% врачей знают в общем рекомендации Национального общества.

На мнение врачей, взвешивающих риск и пользу при назначении АБ перед проведением стоматологических манипуляций, нередко оказывают давление коллеги, пациенты и их родственники [50]. Считается, что необходимо разработать соответствующие рекомендации для врачей-стоматологов с целью всестороннего освещения темы «АБП ИЭ при выполнении стоматологических процедур» [48, 50]. Недостаток осведомленности стоматологов о кардиологических заболеваниях, рассматриваемых в качестве предшествующих состояний высокого риска, нередко пренебрежение сбором элементарного анамнеза жизни, неадекватный выбор АБ и путь его введения, могут быть устранены с помощью методов тесного профессионального сотрудничества между кардиологами и стоматологами [55].

Антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита при имплантации кардиальных устройств

Со времени первой имплантации ИКС в 1953 г. [56] использование кардиальных протезов и имплантируемых устройств произвело буквально революционный прорыв в лечебных возможностях ведения кардиологических больных. Это касается внедрения электрокардиостимуляторов (ЭКС), методики ресинхронизации, разнообразных вспомогательных устройств левого желудочка, имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и др. Не удивительно, что с началом эпохи активных имплантаций кардиальных устройств резко возросло количество инфекционных осложнений, включая ИЭ [57, 58]. Частота инфекций, связанных с установкой ЭКС, варьирует от 0,13 до 19,9%, а тяжелых осложнений (ИЭ и сепсис) достигает 0,5% случаев [59]. По последним данным Европейского Регистра ИЭ, представивших клинические, микробиологические и визуализационные особенности заболевания у 3116 больных, ИЭ, обусловленный интракардиальными устройствами, наблюдался в 308 (9,9%) случаях [60].

Ф. Carrasco с соавт. [58] с 1987 по 2013 гг. наблюдали 413 больных ИЭ, который развился после имплантации кардиальных устройств (ЭКС, ИКД, ресинхронизирующие устройства). ИЭ, связанный с ЭКС, наблюдался у 25 пациентов (6,1% всех случаев ИЭ), поражая 3,6 больных на 1000 всех имплантированных пейсмейкеров. Составная часть таких эндокардитов увеличивалась со временем, начиная с 1,25% всех ИЭ за период 1987–1993 гг., до 4,08% – 1994–2000 гг., 7,69% – 2001–2007 гг. и 9,32% – 2008–2013 гг.

Учитывая высокую частоту развития ИЭ, обусловленного имплантацией кардиальных устройств и их электродов, операций, выполняемых с помощью катетерных технологий, а также сложность прижизненной диагностики инфекционных осложнений, внимание ученых было сфокусировано на разработке эффективных превентивных программ.

J. С. de Oliveira с соавт. [57] провели двойное слепое исследование среди 1000 больных, которым была показана установка ЭКС или ИКД. Больных рандомизировали в 2 группы: получавших непосредственно перед имплантацией АБП (1 г цефазолина в/в, группа I) или плацебо (группа II). Комитет по безопасности исследования был вынужден прекратить выполнение программы после лечения 649 больных вследствие существенной разницы, наблюдавшейся в пользу группы больных, принимавших АБ: в группе I наблюдались 2 инфекционных осложнения среди 314 больных (0,63%); во II группе – 11 среди 335 (3,28%), RR=0,19; p=0,016. И хотя авторы среди наблюдаемых больных не отметили случаев ИЭ или смертельного исхода (точкой оценки было проявление локальных признаков инфекции в месте хирургического надреза или общих симптомов инфекционного процесса), в заключении отмечается, что результаты исследования подтверждают преимущество АБП в уменьшении частоты инфекционных осложнений при имплантации ЭКС и ИКД [57].

Антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита при транскатетерной имплантации аортального клапана

Транскатетерная имплантация аортального клапана (АК) (TAVI) зарекомендовала себя в качестве «золотого стандарта» лечебных возможностей для больных с симптоматически выраженным стенозом АК, которым не подходит традиционная хирургическая замена АК или имеющих высокий или промежуточный операционный риск [61]. Среди наиболее частых осложнений, наблюдаемых после выполнения TAVI, выделяют паравальвулярную регургитацию, тромбоз и позднюю миграцию клапана и ИЭ, частота которого составляет 0,3–1,2%

на пациенто-год, сравнимая с уровнями ИЭ ИКС, установленного с помощью открытого хирургического вмешательства [62, 63]. В некоторых отдельных сериях и регистрах отмечается более высокая распространенность ИЭ искусственного АК, имплантированного катетерной методикой, достигая 1,8–3,4% на пациенто-год [64], хотя, по данным J. Н. Butt с соавт., частота ИЭ после TAVI была даже ниже, чем у больных, перенесших хирургическую имплантацию АК [65]. Уровни общей заболеваемости ИЭ искусственного АК составили 1,6 (95%, доверительный интервал, ДИ: 1,4–1,9) и 1,2 (95%, ДИ: 1,0–1,4) событий на 100 человеко-лет в группах TAVI и постхирургической имплантации соответственно.

Назначать АБП перед операцией следует больным, которым планируется хирургическая имплантация АК, TAVI или другого искусственного материала (в соответствии с вышеупомянутыми рекомендациями ESC, 2015) [34, 66]. Частота внутрибольничного ИЭ достигает 30% всех эндокардитов. В связи с этим АБП является чрезвычайно важной и должна начинаться непосредственно перед процедурой, вводиться повторно и заканчиваться спустя 48 ч после операции [62].

Критическая оценка эффективности программ антибактериальной профилактики инфекционного эндокардита

Эпидемиологическая ситуация в отношении риска заболеваемости резистентными патогенами постоянно меняется. Увеличение возраста больных и числа сопутствующих заболеваний, наряду с неуклонным ростом интервенционных и хирургических лечебно-диагностических процедур, безусловно, вносит свой вклад в увеличение случаев ИЭ [67, 68]. К тому же, как было продемонстрировано выше, нельзя исключать, что соблюдение рекомендаций зачастую не бывает настолько строгим, насколько этого требует клиническая ситуация. Внедрение ограничений АБП не достигло намеченной цели, как демонстрируют графики общей заболеваемости ИЭ, включая случаи стрептококкового генеза, после 2007–2009 гг. При этом доля мультирезистентных возбудителей не увеличилась вместе с общим ростом случаев эндокардита [69].

Таким образом, проблема увеличения носителей устойчивых патогенных микроорганизмов в настоящее время может и не играть основной роли [67]. Кроме того, сами рекомендации, изложенные в национальных и международных руководствах, часто основаны на противоречивых данных и нередко представлены классом рекомендаций Ia, Ib или III, а также на уровне доказательств С. Рекомендации класса I и уровня доказательств A и B, основанные на надежных данных нескольких крупных РКИ и мета-анализов, разработаны только для предоперационного скрининга колонизации носовой полости

и предоперационной АБП при имплантации электронных кардиальных устройств [34].

С другой стороны, в некоторых недавних публикациях имеются четкие указания, что следует уделить внимание разработке дальнейших мероприятий, оправдывающих расширение АБП ИЭ [67]. Совершенно обосновано, что пациенты с ИКС были идентифицированы как больные с наиболее высоким риском, учитывая чрезвычайно опасное течение ИЭ у этой категории больных [14, 70, 71]. Однако в настоящее время недостаточно внимания уделяется пациентам, у которых уже имеются электронные кардиальные устройства [72] и существует необходимость постоянного диализного лечения [73], а также пациентам с установленным на длительное время катетером для диализа или введения лекарственных препаратов [74].

Имеются доказательства специфического риска ИЭ у пациентов с ослабленным иммунитетом в силу различ-

ных причин, однако эти данные недостаточно надежны [75]. Это обусловлено, вероятно, разнообразием факторов, приводящих к иммунодефициту: трансплантация органов, системные заболевания соединительной ткани, ВИЧ-инфекция и проведение длительной и/или массивной иммуносупрессивной терапии [68].

Благодарности

Авторы выражают свою искреннюю признательность Thomas Cahill (Oxford Heart Centre, Oxford University Hospitals, Oxford, Великобритания) и Mark Dayer (Department of Cardiology, Taunton and Somerset NHS Trust, Taunton, Somerset, Великобритания) за неоценимую помощь в подготовке рукописи.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.10.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Demin A.A. The infective endocarditis (prevention, diagnosis criteria and treatment): key points 2010. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6(5):747–8. [Russian: Демин А.А. Инфекционный эндокардит (профилактика, диагностические критерии и лечение): ключевые положения 2010. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2010;6(5):747–8]. DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-5-747-748
- Tyurin V.P. Infective endocarditis. –M.: GEOTAR-Media;2013. –358 p. [Russian: Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 358с]. ISBN 978-5-9704-2554-1
- Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. The Lancet. 2016;387(10021):882–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7
- Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pattersson GB et al. Challenges in Infective Endocarditis. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69(3):325–44. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.066
- Cahill TJ, Dayer M, Prendergast B, Thornhill M. Do patients at risk of infective endocarditis need antibiotics before dental procedures? BMJ. 2017;358:j3942. DOI: 10.1136/bmj.j3942
- Garg P, Ko DT, Bray Jenkyn KM, Li L, Shariff SZ. Infective Endocarditis Hospitalizations and Antibiotic Prophylaxis Rates Before and After the 2007 American Heart Association Guideline Revision. Circulation. 2019;140(3):170–80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037657
- Belov B.S., Tarasova G.M. Antibacterial therapy and prophylaxis for infective endocarditis in present-day conditions. Effective pharmacotherapy. 2019;15(8):52–8. [Russian: Белов Б.С., Тарасова Г.М. Антибактериальная терапия и профилактика инфекционного эндокардита в современных условиях. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(8):52–8]
- Tran HM, Truong VT, Ngo TMN, Bui QPV, Nguyen HC, Le TTQ et al. Microbiological profile and risk factors for in-hospital mortality of infective endocarditis in tertiary care hospitals of south Vietnam. PLOS ONE. 2017;12(12):e0189421. DOI: 10.1371/journal.pone.0189421
- Ponomareva E.Yu., Landfang S.V. Analysis of hospital mortality in infective endocarditis. Fundamental Research. 2015;1(6):1222–5. [Russian: Пономарева Е.Ю., Ландфанг С.В. Анализ госпитальной летальности при инфекционном эндокардите. Фундаментальные исследования. 2015;1(6):1222–5]
- Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerini F et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2017;7(1):27–35. DOI: 10.21037/cdt.2016.08.09
- Sunder S, Grammatico-Guillon L, Lemaignan A, Lacasse M, Gaborit C, Boutoille D et al. Incidence, characteristics, and mortality of infective endocarditis in France in 2011. PLOS ONE. 2019;14(10):e0223857. DOI: 10.1371/journal.pone.0223857
- Shah ASV, McAllister DA, Gallacher P, Astengo F, Rodríguez Pérez JA, Hall J et al. Incidence, Microbiology, and Outcomes in Patients Hospitalized With Infective Endocarditis. Circulation. 2020;141(25):2067–77. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044913
- Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, Hoen B, Chu VH, Mensah GA et al. Global and Regional Burden of Infective Endocarditis, 1990–2010: A Systematic Review of the Literature. Global Heart. 2014;9(1):131–43. DOI: 10.1016/j.ghheart.2014.01.002
- Thornhill MH, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Chambers JB, Lockhart PB et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. European Heart Journal. 2018;39(7):586–95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx655
- Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors -Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders;2015. - 3094 p. ISBN 978-1-4557-4801-3
- Cahill T, Jewell P, Denne L, Franklin R, Frigiola A, Orchard E et al. Contemporary epidemiology of infective endocarditis in patients with congenital heart disease: A UK prospective study. American Heart Journal. 2019;215:70–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.05.014
- Hsiao C-C, Weng C-H, Li Y-J, Wu H-H, Chen Y-C, Chen Y-M et al. Comparison of the clinical features and outcomes of infective endocarditis between hemodialysis and non-hemodialysis patients. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2017;13:663–8. DOI: 10.2147/TCRM.S135262
- Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD et al. Risk Factors for Infective Endocarditis: Oral Hygiene and Non-dental Exposures. Circulation. 2000;102(23):2842–8. DOI: 10.1161/01.CIR.102.23.2842
- Demko I.V., Pelinovskaya L.L., Mankhayeva M.V., Ishchenko O.P., Mosina V.A., Kraposhina A.Yu. et al. Features of infective endocarditis in injection drug users. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(6):97–102. [Russian: Демко И.В., Пелиновская Л.И., Манхаева М.В., Ищенко О.П., Мосина В.А., Крапошина А.Ю. и др. Особенности течения инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов. Российский кардиологический журнал. 2019;24(6):97–102]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-97-102

20. Rudasill SE, Sanaiaha Y, Mardock AL, Khoury H, Xing H, Antonios JW et al. Clinical Outcomes of Infective Endocarditis in Injection Drug Users. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(5):559–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.082
21. Gray ME, Rogawski McQuade ET, Scheld WM, Dillingham RA. Rising rates of injection drug use associated infective endocarditis in Virginia with missed opportunities for addiction treatment referral: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18(1):532. DOI: 10.1186/s12879-018-3408-y
22. Taradin G.G., Vatutin N.T., Prendergast B.D., Newton J.D., Chau E.A., Smyrnova A.S. Infective endocarditis in the elderly: The current view of the problem. *Therapeutic Archive*. 2016;88(11):128–37. [Russian: Тарадин Г.Г., Ватутин Н.Т., Прендергаст Б.Д., Ньютон Д.Д., Чаус Е.А., Смирнова А.С. Инфекционный эндокардит у пожилых: современный взгляд на проблему. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):128–37]. DOI: 10.17116/terarkh20168811128-137
23. Østergaard L, Mogensen UM, Bundgaard JS, Dahl A, Wang A, Torp-Pedersen C et al. Duration and complications of diabetes mellitus and the associated risk of infective endocarditis. *International Journal of Cardiology*. 2019;278:280–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.09.106
24. Fernández-Cruz A, Muñoz P, Sandoval C, Fariñas C, Gutiérrez-Cuadra M, Pericás Pulido JM et al. Infective endocarditis in patients with cancer: a consequence of invasive procedures or a harbinger of neoplasm? A prospective, multicenter cohort. *Medicine*. 2017;96(38):e7913. DOI: 10.1097/MD.00000000000007913
25. Dayer M, Thornhill M. Is antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis worthwhile? *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2018;24(1):18–24. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.10.006
26. Peterson GE, Crowley AL. Antibiotic Prophylaxis for Infective Endocarditis: A Pound of Prevention and an Ounce of Cure. *Circulation*. 2019;140(3):181–3. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041085
27. Lewis T, Grant RT. Observations relating to subacute infective endocarditis. *Heart*. 1923;10:21–77
28. Thomas CB, France R, Reichsman F. The prophylactic use of sulfanilamide: in patients susceptible to rheumatic fever. *Journal of the American Medical Association*. 1941;116(7):551–60. DOI: 10.1001/jama.1941.02820070001001
29. Jones TD, Baumgartner L, Bellows MT, Breese BB, Kuttner AG, McCarty M et al. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation*. 1955;11:317–20
30. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levi-son M et al. Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines From the American Heart Association: A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116(15):1736–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095
31. Thuny F, Grisoli D, Cautela J, Riberi A, Raoult D, Habib G. Infective endocarditis: prevention, diagnosis, and management. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(9):1046–57. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.03.042
32. Richey R, Wray D, Stokes T, Guideline Development Group. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2008;336(7647):770–1. DOI: 10.1136/bmj.39510.423148.AD
33. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *European Heart Journal*. 2009;30(19):2369–413. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp285
34. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal*. 2015;36(44):3075–128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319
35. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;148(1):e1–132. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.014
36. NICE. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. Clinical guideline [CG64]. 2008. [Internet] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG64>
37. Danchin N, Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart (British Cardiac Society)*. 2005;91(6):715–8. DOI: 10.1136/hrt.2003.033183
38. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia J-F, Le Moing V et al. Temporal Trends in Infective Endocarditis in the Context of Prophylaxis Guideline Modifications: three successive population-based surveys. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(22):1968–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.029
39. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR et al. Incidence of Infective Endocarditis Caused by Viridans Group Streptococci Before and After Publication of the 2007 American Heart Association's Endocarditis Prevention Guidelines. *Circulation*. 2012;126(1):60–4. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.095281
40. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, Anavekar NS, Lahr BD, Sohail MR et al. Incidence of Infective Endocarditis Due to Viridans Group Streptococci Before and After the 2007 American Heart Association's Prevention Guidelines: an extended evaluation of the Olmsted County, Minnesota, population and Nationwide Inpatient Sample. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90(7):874–81. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.04.019
41. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A et al. Trends in Infective Endocarditis Incidence, Microbiology, and Valve Replacement in the United States From 2000 to 2011. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(19):2070–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.518
42. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, Corey GR, Chu VH, Couper DJ et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ*. 2011;342:d2392. DOI: 10.1136/bmj.d2392
43. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000–13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *The Lancet*. 2015;385(9974):1219–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62007-9
44. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, Onakpoya I, Chambers JB, Dayer M et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2017;103(12):937–44. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-309102
45. Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, Hobohm L, Munzel T, Konstantinides S et al. Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. *The American Journal of Cardiology*. 2017;119(2):317–22. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.09.035
46. Van den Brink FS, Swaans MJ, Hoogendijk MG, Alipour A, Kelder JC, Jaarsma W et al. Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2016;3(2):141–7. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcw039
47. Chen T-T, Yeh Y-C, Chien K-L, Lai M-S, Tu Y-K. Risk of Infective Endocarditis After Invasive Dental Treatments: Case-Only Study. *Circulation*. 2018;138(4):356–63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033131
48. Marra F, George D, Chong M, Sutherland S, Patrick DM. Antibiotic prescribing by dentists has increased: why? *The Journal of the*

- American Dental Association. 2016;147(5):320–7. DOI: 10.1016/j.adaj.2015.12.014
49. Mishutina O.L. Prophylaxis for infective endocarditis during dental procedures in high risk patients. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. 2011;10(2):2–5. [Russian: Мишутина О.Л. Профилактика инфекционного эндокардита при стоматологических вмешательствах у пациентов группы риска. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2011;10(2):2–5]
 50. Suda KJ, Calip GS, Zhou J, Rowan S, Gross AE, Hershov RC et al. Assessment of the Appropriateness of Antibiotic Prescriptions for Infection Prophylaxis Before Dental Procedures, 2011 to 2015. JAMA Network Open. 2019;2(5):e193909. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3909
 51. Anguita P, Anguita M, Castillo JC, Gámez P, Bonilla V, Herrera M. Are Dentists in Our Environment Correctly Following the Recommended Guidelines for Prophylaxis of Infective Endocarditis? Revista Española de Cardiología (English Edition). 2019;72(1):86–8. DOI: 10.1016/j.rec.2018.04.029
 52. Löffler C, Böhmer F, Hornung A, Lang H, Burmeister U, Podbielski A et al. Dental care resistance prevention and antibiotic prescribing modification—the cluster-randomised controlled DREAM trial. Implementation Science. 2014;9(1):27. DOI: 10.1186/1748-5908-9-27
 53. Thornhill MH, Dayer MJ, Prendergast B, Baddour LM, Jones S, Lockhart PB. Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis: Figure 1. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2015;70(8):2382–8. DOI: 10.1093/jac/dkv115
 54. Cloitre A, Duval X, Hoen B, Alla F, Lesclous P. A nationwide survey of French dentists' knowledge and implementation of current guidelines for antibiotic prophylaxis of infective endocarditis in patients with predisposing cardiac conditions. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2018;125(4):295–303. DOI: 10.1016/j.oooo.2017.10.002
 55. Silva Conde I, Torres-Saura F, Alperi García A, de la Hera Galarza JM. Prophylaxis of Infective Endocarditis in Dentistry: Analysis of the Situation After Almost a Decade of Clinical Practice Guidelines. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2019;72(1):95. DOI: 10.1016/j.rec.2018.07.013
 56. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1960;40:744–62. PMID: 13711583
 57. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SAD, Varejão T, Uipe D, Pedrosa AAA et al. Efficacy of Antibiotic Prophylaxis Before the Implantation of Pacemakers and Cardioverter-Defibrillators: Results of a Large, Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2009;2(1):29–34. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.795906
 58. Carrasco F, Anguita M, Ruiz M, Castillo JC, Delgado M, Mesa D et al. Clinical features and changes in epidemiology of infective endocarditis on pacemaker devices over a 27-year period (1987–2013). Europace. 2016;18(6):836–41. DOI: 10.1093/europace/euv377
 59. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin JL et al. Systemic Infection Related to Endocarditis on Pacemaker Leads: Clinical Presentation and Management. Circulation. 1997;95(8):2098–107. DOI: 10.1161/01.CIR.95.8.2098
 60. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. European Heart Journal. 2019;40(39):3222–32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz620
 61. Prendergast BD, Redwood SR. Transcatheter Aortic Valve Replacement: New Gold Standard for the Treatment of Aortic Stenosis. Circulation. 2019;139(24):2724–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040016
 62. Chourdakis E, Koniari I, Hahalis G, Kounis NG, Hauptmann KE. Endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: a current assessment. Journal of Geriatric Cardiology. 2018;15(1):61–5. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.003
 63. Bjursten H, Rasmussen M, Nozohoor S, Götberg M, Olaison L, Rück A et al. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: a nationwide study. European Heart Journal. 2019;40(39):3263–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz588
 64. Gallouche M, Barone-Rochette G, Pavese P, Bertrand B, Vanzetto G, Bouvaist H et al. Incidence and prevention of infective endocarditis and bacteraemia after transcatheter aortic valve implantation in a French university hospital: a retrospective study. Journal of Hospital Infection. 2018;99(1):94–7. DOI: 10.1016/j.jhin.2017.11.013
 65. Butt JH, Ihlemann N, De Backer O, Søndergaard L, Havers-Borgersen E, Gislason GH et al. Long-Term Risk of Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(13):1646–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.078
 66. Ahmad K, Klaaborg KE, Hjortdal V, Nørgaard BL, Terkelsen CJ, Jensen K et al. Prosthetic valve endocarditis after transcatheter aortic valve implantation—diagnostic and surgical considerations. Journal of Thoracic Disease. 2016;8(10):E1213–8. DOI: 10.21037/jtd.2016.10.28
 67. Albes JM. Current practice in prophylaxis of endocarditis: are we running into trouble? European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2019;56(1):1–6. DOI: 10.1093/ejcts/ezz151
 68. Pippi R. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: some rarely addressed issues. British Dental Journal. 2017;222(8):583–7. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.356
 69. Walter J, Noll I, Feig M, Weiss B, Claus H, Werner G et al. Decline in the proportion of methicillin resistance among Staphylococcus aureus isolates from non-invasive samples and in outpatient settings, and changes in the co-resistance profiles: an analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015. BMC Infectious Diseases. 2017;17(1):169. DOI: 10.1186/s12879-017-2271-6
 70. Mori M, Shioda K, Nguemni Tiako MJ, Bin Mahmood SU, Mangi AA, Yun JJ et al. Comparable perioperative outcomes and mid-term survival in prosthetic valve endocarditis and native valve endocarditis. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2018;54(6):1067–72. DOI: 10.1093/ejcts/ezy191
 71. Luciani N, Mossuto E, Ricci D, Luciani M, Russo M, Salsano A et al. Prosthetic valve endocarditis: predictors of early outcome of surgical therapy. A multicentric study. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2017;52(4):768–74. DOI: 10.1093/ejcts/ezx169
 72. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, Crapis M, Carosi G, Scotton PG et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. Infection. 2012;40(5):527–35. DOI: 10.1007/s15010-012-0285-y
 73. Farrington DK, Kilgo PD, Thourani VH, Jacob JT, Steinberg JP. High Risk of Prosthetic Valve Endocarditis and Death After Valve Replacement Operations in Dialysis Patients. The Annals of Thoracic Surgery. 2016;101(6):2217–23. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.11.017
 74. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. Heart. 2006;92(7):879–85. DOI: 10.1136/hrt.2005.067256
 75. Falcone M, Tiseo G, Durante-Mangoni E, Ravasio V, Barbaro F, Ursi MP et al. Risk Factors and Outcomes of Endocarditis Due to Non-HACEK Gram-Negative Bacilli: Data from the Prospective Multicenter Italian Endocarditis Study Cohort. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2018;62(4):e02208-17. DOI: 10.1128/AAC.02208-17

Дундуа Д.П.¹, Стражеско И.Д.²

¹ ФГБУ «Федеральной Научно-Клинический Центр» Федерального Медико-Биологического Агентства России, Москва

² Российский Геронтологический Научно-Клинический Центр, РНИМЦ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. КРАТКОЕ РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

В руководстве мы рассматриваем основные методы диагностики заболеваний периферических артерий у кардиологических больных, от расспроса и физикального осмотра до функциональных тестов и сосудистой визуализации. Обсуждается диагностическая и прогностическая ценность каждой методики, ее возможности в плане снижения риска сердечно-сосудистых событий (ССС): инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ) или ампутации конечностей при критической ишемии, общей смертности. Приводятся современные данные о возможности снижения риска ССС с помощью интенсификации антитромботической терапии по данным исследования COMPASS.

Ключевые слова Мультифокальный атеросклероз; атеросклероз коронарных артерий; атеросклероз периферических артерий; заболевание артерий нижних конечностей; хронический коронарный синдром

Для цитирования Dundua D.P., Strazhesko I.D. Detection of peripheral artery disease in patients with ischemic heart disease. A quick guide for medical practitioners. *Kardiologiya*. 2020;60(12):125–132. [Russian: Дундуа Д.П., Стражеско И.Д. Диагностика заболеваний периферических артерий у больных ишемической болезнью сердца. Краткое руководство для практикующих врачей. *Кардиология*. 2020;60(12):125–132]

Автор для переписки Давид Петрович Дундуа. E-mail: david.doundoua@gmail.com

Атеросклероз – системное заболевание, поражающее аорту, коронарные, брахиоцефальные, висцеральные и периферические артерии [1]. В течение многих лет атеросклероз протекает бессимптомно. Нередко первым проявлением заболевания являются острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия (НС) и болевой атеросклерозом изначально обращается к кардиологу. К кардиологу на плановую консультацию также обращаются больные с артериальной гипертензией (АГ), болью в грудной клетке или одышкой, нарушениями ритма сердца, дислипидемиями. В ходе первичного осмотра нередко выявляются и такие факторы риска атеросклероза, как избыточная масса тела, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, курение, малоподвижный образ жизни и отягощенная наследственность по атеросклерозу. Это обязывает кардиолога применять системный подход к профилактике и лечению атеросклероза. Атеросклеротические поражения периферических артерий свидетельствуют о распространенности и тяжести атеросклероза и являются неблагоприятным прогностическим фактором [1]. Так, у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) $\leq 0,9$ является значимым фактором неблагоприятного исхода в госпитальном периоде [2, 3]. А у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК) повышен риск инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сердечно-сосуди-

стой и общей смертности [4]. Снижение ЛПИ ниже 0,9 связано с удвоением риска вышеперечисленных осложнений в течение 10 лет [5, 6]. В течение 5 лет каждый пятый больной с симптомами перемежающейся хромоты переносит ИМ или инсульт, а летальность достигает 15% [6, 7]. Сложность диагностики ЗАНК состоит в том, что долгие годы периферический атеросклероз протекает бессимптомно, а больные, страдающие стенокардией, обычно двигаются мало и не доходят до порога болевой чувствительности в нижних конечностях. Также немаловажно и то, что при расспросе кардиолог не всегда задает дополнительные вопросы, которые позволили бы заподозрить наличие артериальной недостаточности у пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Оптимальная медикаментозная терапия больного с ИБС подразумевает и профилактику прогрессирования атеросклероза, но, несмотря на это, резидуальный риск повторного инфаркта или неблагоприятного сердечно-сосудистого события (ССС) спустя год после перенесенного ИМ составляет около 10% и остается значительным в последующие годы [2, 3, 8]. Очевидно, что выявление больных с симптомным или асимптомным поражением периферических артерий – важная задача кардиолога, т. к. своевременная профилактика атеросклероза и артериального тромбоза может значительно улучшить течение заболевания, предотвратить повторный ИМ, сердечно-сосудистую смерть, инсульт

[8, 9], другие сердечно-сосудистые осложнения [9–11] и улучшить прогноз больного с мультифокальным атеросклерозом [8].

ОКС – качественно дестабилизирует состояние больного, дальнейший прогноз которого зависит от своевременной реваскуляризации, модификации факторов риска и снижения повторных тромботических событий в длительной перспективе, в период, который обозначается как хронический коронарный синдром [12]. В последние годы опубликовано несколько важных документов – рекомендаций Европейского общества кардиологов, Российского общества сосудистых хирургов, Американского общества кардиологов, посвященных профилактике и лечению хронических коронарных и артериальных синдромов [1, 4, 12, 13]. Учитывая актуальность темы и явную нехватку обзоров для кардиологов, посвященных диагностике заболеваний артерий, и основываясь на этих рекомендациях, в данном руководстве мы рассматриваем основные методы диагностики заболеваний периферических артерий у кардиологических больных, от расспроса и физикального осмотра до функциональных тестов и сосудистой визуализации. Обсуждается диагностическая и прогностическая ценность каждой методики, ее возможности в плане снижения риска ССС (ИМ, ишемического инсульта (ИИ) или ампутации конечностей при критической ишемии), общей смертности. Приводятся современные данные о возможностях снижения риска ССС с помощью интенсификации антитромботической терапии по данным исследования COMPASS.

Расспрос

Информация о наличии в семье больных ИБС, инсультом, ЗАНК или с аневризмой аорты предполагает повышенные риски атеросклероза у больного. При сборе анамнеза следует уточнить, имеются ли у пациента симптомы перемежающейся хромоты, изменение чувствительности, онемение и похолодание

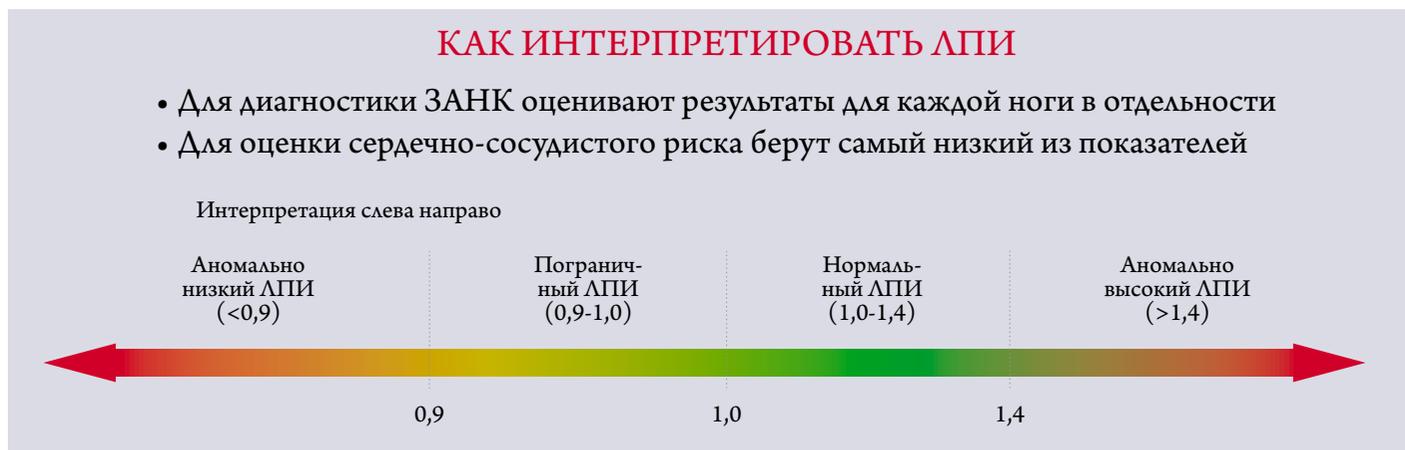
нижних конечностей [4, 5]. Перемежающаяся хромота проявляется болью в икроножных мышцах, возникает при ходьбе или ускорении шага и, также как и при стенокардии, проходит в состоянии покоя. Симптомы и признаки нарушения кровоснабжения конечности определяют тяжесть хронической артериальной недостаточности (табл.1). Если больной без остановки продолжает нагрузку, то боль усиливается и может распространяться на бедра и ягодичную область [4]. При АГ важно спросить о характере ее течения, т. к. резкое прогрессирующее нарастание артериального давления (АД) может свидетельствовать о наличии стеноза почечных или каротидных артерий. Если больной резко похудел, плохо усваивает пищу, отмечает боли в области живота после еды, то следует исключить стеноз чревного ствола или брыжеечных артерий. Очень важно спросить больного болит ли нога (ноги) в горизонтальном положении и не приходится ли опускать конечность или присаживаться для облегчения боли. Так же важно спросить о перенесенном нарушении мозгового кровообращения, эпизодах потери сознания. Головокружения, нарушения координации и временные нарушения зрения при работе руками могут свидетельствовать о наличии позвоночно-подключичного обкрадывания при стенозе или окклюзии проксимального сегмента подключичной артерии [14, 15]. Нередко при этом больные отмечают слабость и утомляемость правой или левой руки, невозможность выполнять рукой привычную ранее нагрузку.

Если в анамнезе имеется эпизод резкой боли в конечности с побледнением, снижением ее чувствительности, с ослаблением артериальной пульсации, то это может быть следствием перенесенной артериальной тромбоэмболии [13, 17]. Как правило, больные с острой артериальной недостаточностью экстренно госпитализируются для выполнения неотложной эмболэктомии, но изредка больные переносят острый эпизод системной тромбоэмболии, не обращаясь за медицинской помощью.

Таблица 1. Классификация тяжести хронической ишемии конечности (Fontaine, Покровский, Rutherford) [1]

Перемежающаяся хромота	Классификации			
	Fontaine	Покровский А. В.	Rutherford	
			Степень	Категория
Асимптомная	I	I	0	0
Легкая ПХ	IIa	IIa (200–1000 м)	I	1
Умеренная ПХ	IIb	IIb (<200 м)	I	2
Выраженная ПХ		III	I	3
Боль в покое	III		II	4
Начальные трофические нарушения	IV	IV	III	5
Язва или гангрена			IV	6

Рисунок 1. Интерпретация показателей лодыжечно-плечевого индекса



Нормальные значения от 0,9 до 1,4. Ниже 0,9 – аномально низкий индекс, выше 1,4 – аномально высокий. ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс. ЗАНК – заболевание артерий нижних конечностей.

Об этом важно спросить у больных с перенесенным Q-образующим ИМ или фибрилляцией предсердий, при которых вероятность кардиоэмболических осложнений весьма высока.

Физикальное исследование

При осмотре больного обращают внимание на цвет его кожи и состояние волосяного покрова на ногах, температуру стоп и голеней. Бледная холодная кожа стоп, скудное оволосение, отсутствие пульсации в проекции артерий стоп, задней и/или передней большеберцовой артерии свидетельствуют об артериальной недостаточности. Наличие отека, венозного полнокровия у больного с болями ног в покое, тем более трофических изменений кожи ног – характерные признаки критической ишемии нижних конечностей (КИНК) [4, 12]. Изменение ногтей, деформация и грибковое поражение, а также покраснение или почернение пальцев на ногах, наличие серозно-геморрагических или гнойных выделений говорит об осложнениях – некрозе тканей и их инфицировании [13, 16].

Артериальная пульсация при осмотре должна быть прощупана на обоих запястьях, в проекции бедренных артерий, в подколенных ямках и на стопах. Асимметрия, резкое ослабление или отсутствие пульсации должны быть отмечены в медицинской карте. Артериальное давление по методу Короткова измеряется в положении сидя последовательно на правом и левом плече. Разница АД ≥ 15 мм рт. ст. при повторных измерениях может свидетельствовать о наличии стеноза или окклюзии подключичной или подмышечной артерии на стороне со сниженным давлением. При пальпации живота у худых паци-

ентов с аневризмой аорты можно прощупать расширенную зону пульсации в нижней половине живота чаще левее от позвоночного столба [17].

Аускультация

Аускультация сердца – обязательный компонент кардиологического обследования. Используя стето-фонендоскоп, можно прослушать шум в проекции сонных или подключичных артерий, в эпигастриальной области, в проекции брюшной аорты и подвздошных артерий. Стетоскоп (без мембраны) для этих целей больше подходит, так как он обычно меньше диаметром и удобнее для выслушивания каротидной зоны, надключичной области и артерий нижних конечностей.

Локальный шум в эпигастриальной области характерен для стеноза чревного ствола. При атероматозе брюшной аорты шум слышен на всем ее протяжении. При одностороннем стенозе почечной артерии чуть выше пупка и латеральнее можно услышать систолический шум, который можно прослушать и со спины. Шум выше паховой складки, как правило, свидетельствует о наличии стеноза подвздошных артерий, при стенозе общей бедренной артерии локализуется ниже паховой складки [16, 17].

Систолический шум в проекции сонной артерии обычно свидетельствует о каротидном стенозе высокой степени. Он ассоциирован с повышенным риском ИМ и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами с ИМ, у которых подобный шум не выслушивается [1]. Но следует сказать, что систолический шум в проекции крупных артерий в большинстве случаев хоть и свидетельствует о наличии атеросклеротических бляшек, однако не всегда может быть показателем гемодинамической значимо-

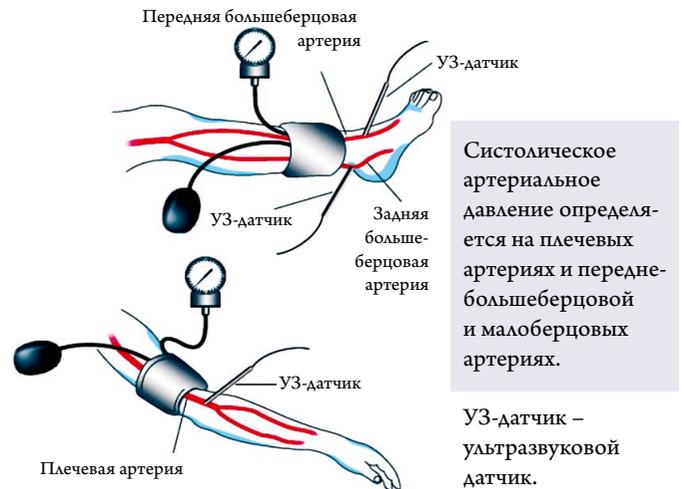
сти стеноза. Шум порой имеет проводной характер. Например, при выраженном аортальном стенозе систолический шум может распространяться в проекции подключичных и сонных артерий. Интенсивность шума зависит не только от скорости кровотока в месте сужения (степени стеноза), но и от комплекции больного (у худых он слышен громче), от направления потока крови, сердечного выброса, нарушений ритма сердца и других причин. Важно отметить, что отсутствие шума в проекции сонных артерий не исключает наличие стеноза.

Измерение лодыжечно-плечевого индекса

В норме АД в аорте и ее ветвях практически равное. Сравнение систолического давления на плечевой артерии и артериях лодыжки позволяет судить о характере кровоснабжения верхних и нижних конечностей. Нормальное соотношение систолического давления на магистральных артериях нижних и верхних конечностей, определенное по методу Короткова (лодыжечно-плечевой индекс или ЛПИ), обычно больше 1,0, но может варьировать от 0,9 до 1,4. Показатели ниже 0,9 свидетельствуют о наличии сужения или окклюзии магистральных артерий нижних конечностей (рис. 1) [12]. Безусловно, систолическое АД (САД) на лодыжке не может быть выше, чем на плече, это особенности непрямого способа измерения АД, основанного на методе Короткова. Но в отличие от обычной методики, при определении систолического давления вместо фонендоскопа используют доплеровский флоуметр. Для правильного определения ЛПИ больного укладывают на кушетку и не ранее чем через 5–10 минут начинают определять САД на левом и правом плече, наложив манжетку тонометра на плечо. Датчик флоуметра на плечевой артерии фиксирует появление первых шумов, которые совпадают с пиком САД. Затем манжетку тонометра накладывают на голень и флоуметром лоцируют пульсацию на передней и задней большеберцовых артериях в области лодыжек справа и слева. Измеряют САД на обеих задних и передних большеберцовых артериях и значения записывают (рис. 2). Соотношение систолического давления на лодыжке к систолическому давлению на плечевой артерии и есть ЛПИ [6, 7]. Например, при САД на задней большеберцовой артерии слева 80 мм рт. ст. и САД на плечевой артерии 120 мм рт. ст. ЛПИ слева составит $80/120 = 0,67$, что свидетельствует об артериальной недостаточности слева.

Несмотря на то, что измерение ЛПИ не позволяет точно определить локализацию окклюзионного или стенотического поражения артерий ко-

Рисунок 2. Определение лодыжечно-плечевого индекса модифицированным методом Короткова, адаптировано из [22]



нечностей, оно довольно точно позволяет судить о функциональной значимости атеросклероза артерий конечностей. Простота и хорошая воспроизводимость методики делает ее незаменимой в оценке кровообращения нижних и верхних конечностей. Как отмечалось выше, снижение ЛПИ у больного ИБС сопряжено с увеличением риска смерти в 2–3 раза. Высокие значения ЛПИ (>1,4) свидетельствуют о повышении сосудистой жесткости у больных старшей возрастной группы и у больных с сахарным диабетом, что также прогностически неблагоприятный фактор [6, 7]. В подобных случаях окончательное решение о необходимости реваскуляризации принимается по совокупности клинических данных и результатов мультиспиральной компьютерной томографии ангиографии (МСКТ-АГ). ЛПИ позволяет мониторировать состояние кровообращения конечностей, контролировать эффективность лечения и вовремя направлять больных на реваскуляризацию. С учетом неинвазивности, доступности и значимости информации, которую получает врач, измеряя ЛПИ, кардиологи должны владеть этой методикой и использовать ее в клинической практике.

Ультразвуковое доплеровское исследование сосудов

Двухмерное и трехмерное ультразвуковое исследование позволяют описать анатомическую картину поражения брахиоцефальных артерий, артерий экстракраниального отдела головного мозга и нижних конечностей. Ультразвуковое доплеровское исследование сосудов (УЗДС) в доступных для сканирования сосудистых бассейнах позволяет оценить функциональное значение обнаруженных атероскле-

ротических сужений. Наиболее ценным является измерение скорости кровотока через суженный участок, которое свидетельствует о функциональной значимости атеросклеротического сужения. Кроме визуализации экстракраниальных отделов крупных артерий головного мозга, в опытных руках методика УЗДС помогает оценить состояние кровообращения интракраниального бассейна, состоятельность коммуникантов Вилизиева круга, проводить функциональные пробы для оценки состоятельности коллатералей и др. [1, 17]. УЗДС каротидного бассейна позволяет с высокой степенью точности описать как начальные атеросклеротические изменения (толщина комплекса интима-медия), так и проследить эволюцию или регресс атеросклероза на фоне проводимой гиполипидемической терапии [17]. УЗДС подходит для первичного скрининга, позволяет на этапе бессимптомного течения заболевания обнаружить атеросклеротическое поражение и подключить другие исследования с целью уточнения диагноза и подбора оптимальной терапии. При наличии критического стеноза или окклюзии проксимальных сегментов подключичной артерии, УЗДС позволяет выявлять наличие явного или скрытого стилл-синдрома. Выявление реверсивного кровотока в позвоночной артерии в состоянии покоя или после индуцируемой ишемии в верхней конечности свидетельствует о наличии подключично-позвоночного обкрадывания [14, 15]. Недостаток методики УЗДС состоит в том, что ряд артериальных бассейнов, таких как интракраниальные или висцеральные артерии, недоступны для прямой визуализации.

Мультидетекторная компьютерная томография – ангиография

Современная МСКТ-АГ с рентгеноконтрастным усилением – неинвазивная, доступная методика, которая позволяет получить ангиографические изображения высокого разрешения с трехмерной реконструкцией любого сосудистого бассейна. Как диагностическая методика МСКТ-АГ постепенно вытесняет инвазивную ангиографию (ИАГ), которая преимущественно выполняется во время эндоваскулярного вмешательства [18, 19]. МСКТ-АГ может использоваться и для мониторинга состояния, и контроля эффективности лечения. Методика бесценна для диагностики поражений грудной и брюшной аорты, ее ветвей, аневризмы аорты, оценки состояния шунтов или эндопротезов после хирургического и эндоваскулярного лечения. К недостаткам МСКТ-АГ можно отнести неизбежную лучевую нагрузку и необходимость введения нефротоксичных рент-

генконтрастных препаратов, потенциально опасных при наличии хронической болезни почек. Следует помнить, что МСКТ ангиография, так же как и ИАГ, дает ценную информацию об анатомическом состоянии артерий, но не позволяет судить о функциональной значимости находок. Поэтому, окончательное решение о выборе метода лечения принимается не только по данным ангиографии, но с учетом клинической картины заболевания и данных УЗДС [1].

Цифровая субтракционная ангиография

Как уже отмечалось ИАГ с цифровой субтракционной (вычитательной) ангиографией преимущественно применяется во время эндоваскулярного вмешательства для оценки состояния поражения до, во время и после вмешательства [20]. Селективное контрастирование артерии с применением субтракции (с вычитанием костных структур) позволяет получить изображения наивысшего качества. С диагностической целью методика иногда применяется, например, при проведении коронарной ангиографии с целью оценки состояния каротидного бассейна, ветвей брюшной аорты и артерий нижних конечностей. Очень важным преимуществом ИАГ является возможность оценки коллатерального заполнения дистальных сегментов артерий при окклюзионном поражении магистральных артерий. Недостаток ИАГ в ее инвазивности и необходимости применения большего объема рентгеноконтрастного вещества по сравнению с МСКТ-АГ. Например, для исследования брюшного отдела аорты, артерий малого таза и нижних конечностей при МСКТ достаточно введения 50–70 мл контрастного вещества, а при прямой ИАГ требуется примерно в 2–3 раза больше объема [20].

МРТ ангиография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) нецеликом метод диагностики заболеваний головного мозга (ИИ, опухолей головного и спинного мозга), сердца, внутренних органов. Методика совмещает в себе и возможности оценки артериального кровоснабжения различных органов, включая оценку перфузии органов и тканей. В целом разрешающая способность МРТ уступает таковой при МСКТ-АГ, однако, например, при невозможности введения рентгеноконтрастного вещества, МРТ ангиография может успешно применяться для ангиографии [20]. Особенно ценна МРТ при исследовании структур головного мозга, где наряду с изменениями в ткани мозга можно оценивать особенности интракраниального кровоснабжения. К недостаткам МРТ АГ

следует отнести ее дороговизну, длительность проведения и невозможность применения у больных с ферромагнитными имплантатами.

Возможности влияния на прогноз у больных с ИБС и периферическим атеросклерозом

Оптимальное медикаментозное лечение больного с хроническим коронарным синдромом подразумевает прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) в малых дозах на постоянной основе. Такой подход позволяет замедлить прогресс атеротромбоза и предотвратить повторные коронарные события. Тем не менее, резидуальный риск повторных ССС у больных, перенесших ИМ или операцию реваскуляризации миокарда, остается высоким [2, 6, 7]. А можно ли интенсифицировать антитромботическую терапию и снизить риски повторных сердечно-сосудистых событий у больных с атеросклерозом, например, добавить к антиагрегантной терапии антикоагулянт на постоянной основе? В проведенном ранее исследовании у больных с недавно перенесенным острым коронарным синдромом ATLAS ACS 2–TIMI 51 предпринята попытка усиления антитромботической двойной антиагрегантной терапии антикоагулянтом (ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки). Исследование показало, что несмотря на некоторое увеличение риска кровотечения, повторные коронарные события на фоне тройной антитромботической терапии (клопидогрел, АСК с ривароксабаном) возникали достоверно реже, чем на фоне двойной антиагрегантной терапии (клопидогрел с АСК) [22]. Опираясь на эти данные, позже была выдвинута гипотеза о возможных преимуществах антикоагулянтной терапии или сочетания антикоагулянтов с АСК над монотерапией АСК у больных с хроническим коронарным синдромом и системным атеросклерозом. Этот вопрос изучался в исследовании COMPASS, которое было запланировано для оценки сравнительной эффективности монотерапии ривароксабаном, монотерапии АСК и двойной антитромботической терапии ривароксабаном в добавление к терапии АСК. Исследование показало, что двойная антитромботическая терапия ривароксабаном и АСК превосходит по эффективности монотерапию АСК или монотерапию ривароксабаном в плане предотвращения неблагоприятных ССС, хотя и связана с несколько большим риском кровотечений, чем монотерапия АСК [8].

Результаты исследования столь впечатляющи, что представляется важным рассмотреть их более подробно. COMPASS – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором пациенты со стабильным атеросклерозом

были рандомизированы на группы приема ривароксабана 2,5 мг два раза в сутки плюс АСК 100 мг в сутки (n=9,152), ривароксабана 5 мг два раза в сутки (n=9,117) и группу монотерапии АСК 100 мг в сутки (n=9,126). Общее количество больных составило 27395 человек. Продолжительность наблюдения – в среднем 23 месяца. Средний возраст пациентов составлял 68 лет, женщин было 23% от всех исследуемых, а больных сахарным диабетом – 38%. В исследование включали больных с периферическим атеросклерозом или с ИБС (с многососудистым поражением коронарного русла) ИМ в анамнезе и двумя дополнительными факторами риска (курение, диабет, почечная недостаточность, сердечная недостаточность или нелакунарный ишемический инсульт ≥ 1 месяц тому назад). Критериями исключения являлись высокий риск кровотечения, недавний геморрагический или лакунарный инсульт, тяжелая сердечная недостаточность, терминальная болезнь почек, прием двойной антиагрегантной терапии или антикоагулянтов в полной дозе.

Результаты исследования COMPASS [8]

Первичный исход (частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта) произошел в 4,1% группы ривароксабан плюс АСК против 5,4% в группе только АСК ($p < 0,001$). Частота регистрации первичной конечной точки между пациентами, получающими только ривароксабан в дозе 5 мг 2 раза в день или только АСК – не отличалась, $p = 0,12$. Вторичные результаты: смертность от всех причин составила 3,4% для ривароксабана плюс АСК, против 4,1% для группы монотерапии АСК. Ишемический инсульт отмечался в 0,7% случаев в группе ривароксабана плюс АСК и 1,4% для группы монотерапии АСК ($p < 0,001$). Геморрагических инсультов в целом было мало: 0,2% в группе ривароксабана с АСК и 0,1% в группе монотерапии АСК (разница между группами недостоверна). Большие кровотечения отмечались чаще в группе ривароксабана с АСК – 3,1%, меньше в группе монотерапии ривароксабаном – 2,8%, и еще меньше в группе АСК – 1,9% ($p < 0,001$) пациентов. Результаты эффективности в группе монотерапии ривароксабаном 5 мг 2 раза в сутки и монотерапии АСК не отличались. Данная доза ривароксабана не была одобрена для практического применения.

Всего пациентов с ИБС в исследовании COMPASS было 24 824. Частота неблагоприятных ССС составляла 4% в группе для ривароксабана плюс АСК и 6% для АСК ($p < 0,0001$). Большие кровотечения отмечались в группе комбинированной терапии достоверно чаще, чем в группе АСК (3% против 2%). Особенно

важно отметить, что несмотря на некоторое увеличение риска кровотечений, смертность от всех причин в группе АСК с ривароксабаном была на 18% ниже, чем в группе монотерапии АСК.

Среди 7470 участников исследования с заболеванием периферических артерий (ЗПА) 4129 пациентов были симптомными, у 1919 отмечались поражения сонных артерий, а у 1422 больных с ИБС лодыжечно-плечевой индекс был менее 0,9. Основные неблагоприятные ССС отмечались: у 5% в группе ривароксабана плюс АСК и 7% в группе АСК ($p=0,005$). Основные неблагоприятные события, связанные с конечностями, составили 1,5% в группе ривароксабана плюс АСК и 2,6% в группе АСК ($p=0,01$). Большие кровотечения отмечались достоверно чаще в группе двойной антитромботической терапии – 3%, чем в группе АСК – 2%.

Добавление малых доз ривароксабана к АСК больным с сочетанием ИБС и периферического атеросклероза приводило к достоверному снижению неблагоприятных ССС на 33%, в частности общей смертности на 24%.

В целом, в исследовании COMPASS у больных с распространенным атеросклерозом во всех сравниваемых подгруппах доказаны преимущества двойной антитромботической терапии (ривароксабан плюс АСК) над монотерапией АСК.

Заключение

Кардиолог очень часто оказывается ключевой фигурой для больного с распространенным атеросклерозом. Возможности современной терапии и профилак-

тики атеросклероза позволяют снизить риск повторных сердечно-сосудистых событий, ИМ и общей смертности. В связи с этим от кардиолога требуется системный подход к диагностике, профилактике и лечению атеросклероза. Расспрос, физикальное исследование, знание основ функциональной и анатомической диагностики заболеваний периферических и брахиоцефальных артерий позволит поднять профилактику и лечение атеросклероза на качественно более высокий уровень. Выявление лиц с ИБС и распространенным атеросклерозом – принципиально важная задача кардиолога. Он может усилить антитромботическую терапию, добавив к монотерапии аспирином небольшую дозу ривароксабана, и добиваться реального снижения смертности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Благодарности

Авторы выражают благодарность компании Байер за предоставление материалов, использованных в данном обзоре.

Конфликт интересов: Дундуа Д. П. является экспертом компаний Астра Зенека, Байер, Берингер Ингельхайм, Санофи; Стражеско И. Д. является участником исследования COMPASS, экспертом компаний: Байер, Санофи. Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер», что никак не повлияло на мнение авторов.

PP-XAR-RU-0677-1.

Статья поступила 25.09.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bokeria L.A., Pokrovskiy A.V., Akchurin R.S., Alekhanov B.G., Apkhanova T.V., Arakelyan V.S. et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of lower limb artery diseases. Moscow. Av. at: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf. 2019. [Russian: Бокерия Л. А., Покровский А. В., Акчурун Р. С., Алекханов Б. Г., Алханова Т. В., Аракелян В. С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Москва 2019. Доступно на: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf]
2. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European Heart Journal*. 2015;36(19):1163–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu505
3. Froehlich JB, Mukherjee D, Avezum A, Budaj A, Kline-Rogers EM, López-Sendón J et al. Association of peripheral artery disease with treatment and outcomes in acute coronary syndromes. *The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)*. *American Heart Journal*. 2006;151(5):1123–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.11.005
4. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2018;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
5. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Arterial Insufficiency of the Lower Extremities: A Critical Review. *Circulation*. 1996;94(11):3026–49. DOI: 10.1161/01.CIR.94.11.3026
6. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE et al. Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197–208. DOI: 10.1001/jama.300.2.197
7. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V et al. The Ankle-Brachial Index and Incident Cardiovascular Events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(18):1506–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.060
8. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. Rivaroxaban with or without Aspirin

- in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
9. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350–7. DOI: 10.1001/jama.2010.1322
 10. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791–800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857
 11. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(16):1706–17. DOI: 10.1056/NEJMoa060989
 12. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
 13. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(12):686–725. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000470
 14. Patel A, Toole JF. Subclavian steal syndrome-reversal of cephalic blood flow. *Medicine*. 1965;44(4):289–303. DOI: 10.1097/00005792-196507000-00002
 15. Saha T, Naqvi SY, Ayah OA, McCormick D, Goldberg S. Subclavian Artery Disease: Diagnosis and Therapy. *The American Journal of Medicine*. 2017;130(4):409–16. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.12.027
 16. Chang JB. *Textbook of Angiology*. -New York: Springer New York;2000. – 1362 p. ISBN 978-1-4612-1190-7
 17. Blut EI, Benson KB, Ralls FU, Sigel MJ. *Ultrasound: A Practical Approach to Clinical Problems*. Vol. 5. -M.: Medical literature;2011. –192 p. [Russian: Блют Э.И., Бенсон К.Б., Раллс Ф.У., Сигел М.Д. Ультразвуковая диагностика, практическое решение клинических проблем. Том 5. –М.: Медицинская литература, 2011. – 192с]. ISBN 978-5-89677-145-6
 18. Horehledova B, Mihal C, Milanese G, Brans R, Eijssvoogel NG, Hendriks BMF et al. CT Angiography in the Lower Extremity Peripheral Artery Disease Feasibility of an Ultra-Low Volume Contrast Media Protocol. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2018;41(11):1751–64. DOI: 10.1007/s00270-018-1979-z
 19. Alekyan B.G. *Endovascular surgery: national guide*. V. 3. Vascular, neurological, surgical, oncological, gynecological and urological diseases. – M.: Litterra;2017. – 595 p. [Russian: Алекаян Б.Г. Рентгеноэндоваскулярная хирургия. Национальное руководство. Т.3. Сосудистые, неврологические, хирургические, онкологические, гинекологические и урологические заболевания. – М.: Литтерра, 2017. – 595с]. ISBN 978-5-4235-0278-2
 20. Lin A, Rawal S, Agid R, Mandell DM. Cerebrovascular Imaging: Which Test is Best? *Neurosurgery*. 2018;83(1):5–18. DOI: 10.1093/neuros/nyx325
 21. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277
 22. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al. 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;23(8):164–221. [Russian: Aboyans V., Ricco J-B., Bartelink M.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. и др. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):164-221]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-164-221



*KRKA – лидер в области кардиологии!**



Роксатенз-инда

индапамид/периндоприл/розувастатин

1.25 мг/4 мг/10 мг
1.25 мг/4 мг/20 мг
2.5 мг/8 мг/10 мг
2.5 мг/8 мг/20 мг

3 **ЛИДИРУЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ**
ИНДАПАМИД ПЕРИНДОПРИЛ
РОЗУВАСТАТИН

2 **ВАЖНЕЙШИХ ФАКТОРА РИСКА**
ГИПЕРТОНИЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ

1 **ТАБЛЕТКА**
УПРОЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ
ДЛЯ ЛУЧШЕЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ

**Первый в Европе и России
полипилл такого состава⁴**



Источники информации: 1. ИМП по препарату Роксатенз-инда. 2. Индапамид, периндоприл и розувастатин являются лидирующими молекулами по объему продаж в рублях в своих соответствующих классах (по данным IQVIA на 02.2020). 3. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, European Heart Journal 2018; 39 (33): 3021–104. 4. Состав Роксатенз Инда – индапамид/периндоприл/розувастатин. В РФ – согласно данным сайта ГРЛС от 03.2020. в Европе - 1. Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 4 mg/1.25 mg/10 mg), flm-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756812, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 4 mg/1.25 mg/20 mg), flm-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756838, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/10 mg flm-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756820, Portugal Roxiper (Perindopril/Indapamide/Rosuvastatin 8 mg/2.5 mg/20 mg), flm-coated tablet, Marketing Authorisation No: 5756846, Portugal

ОПЕРЕЖАЯ ВРЕМЯ

* Премия XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», май 2016, г. Москва.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru





ЕЩЁ 736 МАМИНЫХ ИСТОРИЙ

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

Защищая то, что действительно имеет значение

По данным исследования COMPASS добавление Ксарелто® 2,5 мг 2 р/день к терапии АСК у пациентов с хронической ИБС способствует:

↓ 26%

снижению риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта^{*,1}

↓ 23%

снижению риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС^{*,1}

↓ 44%

снижению риска инсульта^{*,1}

Благоприятный профиль безопасности без статистически значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений^{*,*1}



Ацетилсалициловая кислота
75–100 мг 1 раз/день



Ксарелто®
2,5 мг 2 раза/день

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и теногипридинами - клопидогрелом или тиклопидином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (Эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин).

У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антиромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоканазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаканазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения, включая кровотечения в конъюнктиву), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор², диарея, рвота³, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, в том числе в конечностях⁴, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию⁵), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови)⁶, лихорадка⁷, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), гематома. ¹ Наблюдалась преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях. ² Наблюдалась при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 29.08.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС, в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой.

¹ Фатальные, внутрисерпечные, кровотечения в жизненно важные органы, ИБС – ишемическая болезнь сердца. 1. Connolly S.J., Ezekboom J.W., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

PP-XAR-RU-0359-1

