



Евразийский кардиологический журнал

ISSN 2225-1685 (Print)
ISSN 2305-0748 (Online)

EURASIAN HEART JOURNAL

1/2021

EURASIAN
HEART JOURNAL

ЕВРАЗИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ
ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (2020)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ
ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ:
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ
ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ
(2021)

EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGY (EAC)
GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY
HYPERTENSION (2020)

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PULMONARY
EMBOLISM: EURASIAN ASSOCIATION
OF CARDIOLOGY (EAC) CLINICAL
PRACTICE GUIDELINES (2021)

ISSN 2225-1685



9 772225 168001



EURASIAN HEART JOURNAL

Евразийский кардиологический журнал

1/2021

Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

«Евразийский кардиологический журнал» – издание, важнейшие задачи которого направлены на обобщение научных и практических достижений в области кардиологии и смежных с ней специальностей с целью повышения научной и практической квалификации врачей здравоохранения евразийского региона, внедрения современных подходов к организации и повышению качества оказания медицинской помощи населению, диагностике и лечению социально-значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Основная направленность издания — научные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, посвященные оригинальным и экспериментальным исследованиям в области кардиологии и смежных специальностей, вопросам профилактики и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Научная концепция издания предполагает публикацию современных достижений в области кардиологии, результатов научных исследований, результатов национальных и международных клинических исследований.

FOCUS AND SCOPE

The Eurasian Heart Journal is an international journal dealing with cardiovascular medicine. It is an official journal of the Eurasian association of cardiologists. The Eurasian Heart Journal aims to publish the highest quality materials and achievements, both clinical and scientific, on all aspects of cardiovascular medicine and related medical areas. It helps to improve the skills of physicians, researchers and other medical officers of the Eurasian countries. These activities are the important step to improve the management and treatment of cardiovascular diseases.

The main focus of the publication is scientific articles and materials, brief reports, notes from practice, lectures, reviews on original and experimental research in the field of cardiology, as well as doctors of other specialties.

The scientific concept of publication does the publication of modern achievements in the field of cardiology, the results of research, national and international clinical trials.

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Издается с 2011 г.

Префикс DOI: 10.38109

Распространяется бесплатно в медицинских учреждениях
и на образовательных специализированных мероприятиях
и выставках

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 28.12.2010 г.

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-43372

Журнал включен в Перечень
ведущих научных журналов и изданий ВАК

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2018) 0,761
Импакт-фактор (2018) 0,672

Периодичность: 4 номера в год
Установочный тираж – 5 000 экз.

Все статьи печатаются в оригинальном авторском виде.
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов

Перепечатка статей возможна только с письменного
разрешения издательства

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте:
www.heartj.asia

Правила публикации авторских материалов:
<https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Подписной индекс “Пресса “России” – 34137
Рекомендуемая стоимость по подписке 200 рублей.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций
несет рекламодатель

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов:
reclame@heartj.asia

Верстка: ООО «Комплект Сервис»

Отпечатано: ООО «МедиаКолор»
127273, Россия, г. Москва, Сигнальный проезд, 19

Подписано в печать: 16.02.2021
Дата выхода в свет: 25.02.2021

© Евразийский кардиологический журнал

Scientific peer-reviewed medical journal
Published since 2011

DOI Prefix: 10.38109

The journal is distributed free of charge
in medical institutions and at specialized educational
events and exhibitions.

Registered by the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology and Mass
Communications December 28, 2010
Mass media registration certificate № ФС 77-43372

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

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2018) 0,761
Impact-factor (2018) 0,672

Periodicity – 4 issues per year
Circulation – 7000 copies

All articles are printed in the original copyright form. Editorial opinion
may be different from those of the authors

For information on how to request permissions to reproduce articles/
information from this journal, please contact with publisher

Complete versions of all issues are published:
www.heartj.asia

Instructions for authors:
<https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Index “Press” Russia – 34137
Recommended subscription price 200 rubles

The mention of trade names, commercial products or organizations,
and the inclusion of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board or publisher

Advertising department: reclame@heartj.asia

Journal layout: LLC Komplekt Service

Printing house: LLC MediaKolor
127273, Russia, Moscow, Signal passage, 19

Signed to print: 16.02.2021
Date of publication: 25.02.2021

© The Eurasian Heart Journal



Главный редактор	
Чазов Евгений Иванович (Москва, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н., почётный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
Заместители главного редактора	
Курбанов Р.Д. (Ташкент, Узбекистан),	Академик АН РУз, профессор, д.м.н., руководитель отделения аритмии сердца Республиканского специализированного кардиологического центра МЗ Руз, председатель ассоциации кардиологов Республики Узбекистан
Мартынов А.И. (Москва, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета с курсом эхокардиографии ФПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Мрочек А.Г. (Минск, Беларусь)	Академик НАН РБ, председатель Белорусского научного общества кардиологов, сопредседатель Евразийской ассоциации кардиологов
Чазова И.Е. (Москва, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертензии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
Консультанты	
Наконечников С.Н. (Москва, Россия)	Профессор, д.м.н., профессор кафедры кардиологии дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова
Шек А.Б. (Ташкент, Узбекистан)	Профессор, д.м.н., руководитель отдела ишемической болезни сердца Республиканского специализированного кардиологического центра МЗ Руз
Редакционная коллегия	
Азизов В.А. (Баку, Азербайджан)	Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней Азербайджанского медицинского университета
Акчури Р.С. (Москва, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по хирургии, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
Булгак А.Г. (Минск, Беларусь)	Член-корреспондент НАН РБ, профессор, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории неотложной и интервенционной кардиологии государственного учреждения «РНПЦ «Кардиология»
Дадабаев М.Х. (Бишкек, Кыргызстан)	Профессор, д.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения сердца и сосудов Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при МЗ КР
Зелвеян П.А. (Ереван, Армения)	Профессор, д.м.н., директор Центра превентивной Кардиологии
Карпов Ю.А. (Москва, Россия)	Профессор, д.м.н., главный научный сотрудник института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
Островский Ю.П. (Минск, Беларусь)	Академик НАН РБ, профессор, д.м.н., заведующий лабораторией хирургии сердца РНПЦ «Кардиология»
Попович М.И. (Кишинев, Молдова)	Академик АН РМ, профессор, д.м.н., директор Национального центра кардиологии и терапии республики Молдова
Рахмонов З.Я. (Душанбе, Таджикистан)	Доцент, к.м.н., заведующий кафедрой кардиологии с курсом клинической фармакологии Таджикского института последипломной подготовки медицинских кадров
Самко А.Н. (Москва, Россия)	Профессор, д.м.н., руководитель отдела рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
Сарыбаев А.Ш. (Бишкек, Киргизия)	Профессор, д.м.н., директор Национального центра кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова; руководитель научно-исследовательской лаборатории горной медицины и отделения лёгочных гипертензий и горной медицины
Терновой С.К. (Москва, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н., главный научный сотрудник института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
Шляхто Е.В. (Санкт-Петербург, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова» Минздрава России
Ярбеков Р.Р. (Ташкент, Узбекистан)	Профессор, д.м.н., руководитель отделения хирургии Республиканского специализированного кардиологического центра МЗ Республики Узбекистан
Редакционный совет	
Адамян К.Г. (Ереван, Армения)	Академик НАН РА, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой кардиологии Ереванского Государственного Медицинского Университета, научный руководитель инфарктного отделения НИИ Кардиологии
Аляви А.Л. (Ташкент, Узбекистан)	Академик АН РУз, профессор, д.м.н., директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации
Ананиязова С.А. (Ашхабад, Туркменистан)	Д.м.н., генеральный директор Дирекции международного медицинского центра им. С.А. Ниязова Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана
Бахшалиев А.Б. (Баку, Азербайджан)	Профессор, д.м.н., директор НИИ Кардиологии Минздрава Азербайджана
Бекбосынова М.С. (Астана, Казахстан)	Д.м.н., и.о. председателя правления АО «Национальный научный кардиохирургический центр» НМХ Назарбаев Университета
Джумагулова А.С. (Бишкек, Киргизия)	Профессор, д.м.н., профессор кафедры кардиохирургии и инвазивной кардиологии последипломного обучения Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева
Мартынюк Т.В. (Москва, Россия)	Д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний миокарда института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва
Ходжакулиев Б.Г. (Ашхабад, Туркменистан)	Профессор, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами клинической фармакологии и эндокринологии Государственного медицинского университета Туркменистана

Editor-In-Chief

Chazov E.I. (Moscow, Russia) Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Honorary Director of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Deputy editors

Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan) Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of Cardiac Arrhythmia Department of the Republican Specialized Cardiology Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Chairman of the Association of Cardiologists of the Republic of Uzbekistan

Martynov A.I. (Moscow, Russia) Academician, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy № 1 of Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov

Mrotchek A.G. (Minsk, Belarus) Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Professor, Dr. of Sci. (Med.), chairman of the Belarusian Scientific Society of Cardiology, co-chair of the Eurasian Association of Cardiologists

Chazova I.Ye. (Moscow, Russia) Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director General for Research and expert work, Head of the Department of Hypertension of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Consulting editors

Nakonetchnikov S.N. (Moscow, Russia) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Cardiology of Further Professional Education of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Shek A.B. (Tashkent, Uzbekistan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), head of the Department of Coronary Heart Disease of the Republican Specialized Cardiology Center of Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Associate editors

Azizov V.A. (Baku, Azerbaijan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Medicine of the Azerbaijan Medical University

Akchurin R.S. (Moscow, Russia) Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy General Director for Surgery, Head of Cardiovascular Surgery of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Bulgak A.G. (Minsk, Belarus) Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Laboratory for Emergency and Interventional Cardiology of the State Institution National Scientific and Practical Center «Cardiology» on medical work

Dadabaev M.Kh. (Bishkek, Kyrgyzstan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), head of the department of X-ray diagnostic methods and treatment of heart and blood vessels of the National Center for Cardiology and Therapy named after academician M. Mirrahimov at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic

Zelveian P.A. (Yerevan, Armenia) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director of the Center of Preventive Cardiology, chief cardiologist of Yerevan

Karpov Yu.A. (Moscow, Russia) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher of the Institute of Clinical Cardiology of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Ostrovsky Yu.P. (Minsk, Belarus) Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Heart Surgery, Responsible Consultant of the 2nd Cardiac Surgery Department of the State Institution National Scientific and Practical Center «Cardiology»

Popovitch M.I. (Kishinev, Moldova) Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Moldova, Professor, Dr. of Sci. (Med.), director of the National Center of Cardiology and therapy of the Republic of Moldova

Rakhimov Z.Y. (Dushanbe, Tajikistan) Docent, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Chair of Cardiology with the course of clinical pharmacology Tajik Institute of postgraduate of training medical personnel

Samko A.N. (Moscow, Russia) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the department of endovascular diagnostic and treatment methods of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Sarybaev A.Sh. (Bishkek, Kyrgyzstan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), director of the National Center for Cardiology and Therapy named after M.M. Mirrahimov; Head of the Research Laboratory of Mining Medicine and the Department of Pulmonary Hypertension and Mining Medicine

Ternovoi S.K. (Moscow, Russia) Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Chief researcher at the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Shlyakhto E.V. (St., Petersburg, Russia) Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. Sci. (Med.), General Director of the Almazov National Medical Research Centre of Health of Russia

Yarbekov R.R. (Tashkent, Uzbekistan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Surgery Department of the Republican Specialized Cardiology Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Editorial board

Adamyan K.G. (Yerevan, Armenia) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Head of the Chair of Cardiology at Yerevan State Medical University, scientific director of the Institute of Cardiology department infarction

Aliavy A.L. (Tashkent, Uzbekistan) Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Professor, Dr. of Sci. (Med.), director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Rehabilitation of Ministry of Health

Annaniyazova S.A. (Ashgabat, Turkmenistan) Dr. of Sci. (Med.), General Director of the International Medical Center named after S.A. Niyazov Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan

Bakhshaliyev A.B. (Baku, Azerbaijan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director of Research Institute of Cardiology of Ministry of Health of Azerbaijan, Head of Chair of clinical pharmacology and pharmacotherapy of the Azerbaijan Medical University

Bekbosynova M.S. (Astana, Kazakhstan) Dr. of Sci. (Med.), Acting Chairman of Management Board of National Scientific cardiosurgical Center of the JSC «National Medical Holding» Nazarbayev University

Dzhumagulova A.S. (Bishkek, Kyrgyzstan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), professor of the Department of Cardiac Surgery and Invasive Cardiology Postgraduate Education, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva

Martynyuk T.V. (Moscow, Russia) Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Myocardial Diseases at the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Khodjakuliev B.G. (Ashgabat, Turkmenistan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with courses of clinical pharmacology and endocrinology of the State Medical University

Editorial: Eurasian Association of Cardiology
Address: 121552, Russia, Moscow, Orshanskaya Str., Bldg. 5
Tel: +7 (495) 414-62-70
e-mail: editor@heartj.asia
www.cardio-eur.asia

Publishing house LLC «InterMedservis»
121069, Russia, Moscow,
Stolovy lane, 6
e-mail: og@intermed.services

Содержание

Клинические рекомендации

1. **ЕВРАЗИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (2020)** 6-43
2. **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ (2021)** 44-77

Оригинальные статьи

3. **Медведева Е.А., Гелис Л.Г., Шумовец В.В., Русских И.И. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ И ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОМБОЦИТАРНО-ПЛАЗМЕННОГО И СОСУДИСТОГО ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ** 78-86
4. **Мулерова Т.А., Огарков М.Ю. МЕЖЭТНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ПОВЫШЕННОЙ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ, КАК ФАКТОРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА. ЧАСТЬ 2: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ** 88-93
5. **Цыренов Д.Д., Акчурун Р.С., Мершин К.В., Табакьян Е.А., Власова Э.Е., Газизов В.В., Курбанов С.К., Старостин И.В. КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ТРОМБЭНДАРТЕКТОМИИ ИЗ ВЕТВЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ** 94-104

Обзор

6. **Абдуллаев А.А., Абдуллаева Г.Ж., Юсупова Х.Ф. МЕТАБОЛОМНЫЕ ПОДХОДЫ В ИЗУЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ** 106-117

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий

7. **Календарь проведения научных мероприятий** 118

Инструкция для авторов журнала

8. **Правила направления, рецензирования и опубликования статей, направляемых в журнал «Евразийский кардиологический журнал» (редакция правил от мая 2020 г.): <https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines>**

Table of contents

Clinical guidelines

1. *EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGY (EAC) GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION (2020)* 6-43
2. *DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PULMONARY EMBOLISM: EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGY (EAC) CLINICAL PRACTICE GUIDELINES (2021)* 44-77

Original articles

3. *Elena A. Medvedeva, Ludmila G. Gelis, Vadim V. Shumavets, Iryna I. Russkikh*
CLINICAL OUTCOMES AND DYNAMICS OF PLATELET-PLASMA AND VASCULAR HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AND CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING 78-86
4. *Tatyana A. Mulerova, Mihail YU. Ogarkov*
INTERETHNIC ASSOCIATIONS OF INCREASED HEART RATE AS A FACTOR OF CARDIOVASCULAR RISK. PART 2: GENETIC MARKERS 88-93
5. *Damba D. Tsyrenov, Renat S. Akchurin, Kirill V. Mershin, Evgeny A. Tabakyan, Elina E. Vlasova, Vilnur V. Gazizov, Said K. Kurbanov, Ivan V. Starostin*
CARDIOLOGICAL ASPECTS OF THE PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION FOR PULMONARY THROMBOENDARTERECTOMY 94-104

Review

6. *A.A. Abdullaev, G.J. Abdullaeva, Kh.F. Usupova*
METABOLOMIC APPROACHES IN STUDYING OF CARDIOVASCULAR DISEASES 106-117

Current events, information, schedule of scientific activities

7. *Schedule of scientific activities* 118

Author Guidelines

8. *Guidelines for submission, peer review and publishing of manuscripts in the "Eurasian Heart Journal" (edition of Guidelines – May, 2020): <https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines>*

ЕВРАЗИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (2020)

Рабочая группа:

Чазова И.Е. (Москва, Россия), Мартынюк Т.В.* (Москва, Россия), Валиева З.С. (Москва, Россия), Азизов В.А., (Баку, Азербайджан), Акчурин Р.С. (Москва, Россия), Аншелес А.А. (Москва, Россия), Васильцева О.Я. (Новосибирск, Россия), Веселова Т.Н. (Москва, Россия), Галявич А.С. (Казань, Россия), Горбачевский С.В. (Москва, Россия), Данилов Н.М. (Москва, Россия), Едемский А.Г. (Новосибирск, Россия), Зелвеян П.А. (Ереван, Армения), Лазарева И.В. (Минск, Республика Беларусь), Матчин Ю.Г. (Москва, Россия), Мершин К.В. (Москва, Россия), Мукаров М.А. (Нур-Султан, Казахстан), Наконечников С.Н. (Москва, Россия), Саидова М.А. (Москва, Россия), Сарыбаев А.Ш. (Бишкек, Кыргызстан), Сергиенко В.Б. (Москва, Россия), Стукалова О.В. (Москва, Россия), Филиппов Е.В. (Рязань, Россия), Чернявский А.М. (Новосибирск, Россия), Чернявский М.А. (Санкт-Петербург, Россия), Шария М.А. (Москва, Россия), Шалаев С.В. (Тюмень, Россия), Шмальц А.А. (Москва, Россия).

Все члены рабочей группы внесли одинаковый вклад в этот документ.

***Автор, ответственный за переписку с редакцией:** Мартынюк Тамара Витальевна (зам. председателя), руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, проф. кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н., председатель секции легочной гипертензии Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, телефон/факс: +7-495-414-6450, Email: trukhiniv@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9022-8097

Отказ от ответственности. Рекомендации ЕАК отражают точку зрения ЕАК и были подготовлены после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющихся на момент их публикации. ЕАК не несет ответственности в случае какого-либо противоречия, несоответствия и / или неоднозначности между Рекомендациями ЕАК и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, выпущенными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических стратегий. Медицинским работникам рекомендуется в полной мере учитывать Рекомендации ЕАК при оценке своего клинического суждения, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее, Рекомендации ЕАК никоим образом не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и точных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и в консультации с этим пациентом и, при необходимости и / или необходимости, опекуна пациента. Рекомендации ЕАК не освобождают медицинских ра-

ботников от полного и тщательного рассмотрения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами общественного здравоохранения, для рассмотрения каждого медицинского случая в свете современных научно обоснованных рекомендаций в соответствии с их этическими и профессиональными обязательствами. Кроме того, медицинский работник обязан проверять действующие правила и положения, касающиеся лекарств и медицинских изделий, на момент назначения по рецепту.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/ конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, легочная эндартерэктомия, баллонная ангиопластика легочных артерий

Для цитирования: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Акчурин Р.С., Аншелес А.А., Васильцева О.Я., Веселова Т.Н., Галявич А.С., Горбачевский С.В., Данилов Н.М., Едемский А.Г., Зелвеян П.А., Лазарева И.В., Матчин Ю.Г., Мершин К.В., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Саидова М.А., Сарыбаев А.Ш., Сергиенко В.Б., Стукалова О.В., Филиппов Е.В., Чернявский А.М., Чернявский М.А., Шария М.А., Шалаев С.В., Шмальц А.А. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2021; (1):6-43, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>

EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGY (EAC) GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION (2020)

Working group:

Irina E. Chazova (Moscow, Russia), Tamila V. Martynyuk* (Moscow, Russia), Zarina S. Valieva (Moscow, Russia), Vasadat A. Azizov (Baku, Azerbaijan), Renat S. Akchurin (Moscow, Russia), Aleksey A. Ansheles (Moscow, Russia), Oksana Ya. Vasil'tseva (Novosibirsk, Russia), Tat'yana N. Veselova (Moscow, Russia), Al'bert S. Galyavich (Kazan, Russia), Sergey V. Gorbachevsky (Moscow, Russia), Nikolaj M. Danilov (Moscow, Russia), Aleksandr G. Edemskiy (Novosibirsk, Russia), Parunak A. Zelveyan (Yerevan, Armenia), Irina V. Lazareva (Minsk, Republic of Belarus), Yuriy G. Matchin (Moscow, Russia), Kirill V. Mershin (Moscow, Russia), Murat A. Mukarov (Nur-Sultan, Kazakhstan), Sergey N. Nakonechnikov (Moscow, Russia), Marina A. Saidova (Moscow, Russia), Akpaj SH. Sarybaev (Bishkek, Kyrgyzstan), Vladimir B. Sergienko (Moscow, Russia), Ol'ga V. Stukalova (Moscow, Russia), Evgenij V. Filippov (Ryazan, Russia), Aleksandr M. Chernyavsky (Novosibirsk, Russia), Mihail A. Chernyavsky (Saint Petersburg, Russia), Merab A. Sharia (Moscow, Russia), Sergey V. Shalaev (Tyumen, Russia), Anton A. Shmalts (Moscow, Russia)

All members of the working group contributed equally to the document.

***Corresponding author: Tamila M. Martynyuk**, MD, PhD, DMSc, Main Researcher, Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya street, 15a, Moscow 121552, Russia, Phone/Fax +7-495-414-6450, Email: trukhiniv@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9022-8097

Disclaimer The EAC Guidelines represent the views of the EAC, and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge, and the evidence available at the time of their publication. The EAC is not responsible in the event of any contradiction, discrepancy, and/or ambiguity between the EAC Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the EAC Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic, or therapeutic medical strategies; however, the EAC Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and, where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the EAC Guidelines exempt health professionals from taking into full and careful

consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities, in order to manage each patient's case in light of the scientifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription.

Members of the Working Group confirmed the lack of financial support / conflict of interest. In the event of a conflict of interest being reported, the member (s) of the Working Group was (were) excluded from the discussion of sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary endarterectomy, balloon pulmonary angioplasty

For citation: Irina E. Chazova, Tamila V. Martynyuk, Zarina S. Valieva, Vasadat A. Azizov, Renat S. Akchurin, Aleksey A. Ansheles, Oksana Ya. Vasil'tseva, Tat'yana N. Veselova, Al'bert S. Galyavich, Sergey V. Gorbachevsky, Nikolaj M. Danilov, Aleksandr G. Edemskiy, Parunak A. Zelveyan, Irina V. Lazareva, Yuriy G. Matchin, Kirill V. Mershin, Murat A. Mukarov, Sergey N. Nakonechnikov, Marina A. Saidova, Akpaj SH. Sarybaev, Vladimir B. Sergienko, Ol'ga V. Stukalova, Evgenij V. Filippov, Aleksandr M. Chernyavsky, Mihail A. Chernyavsky, Merab A. Sharia, Sergey V. Shalaev, Anton A. Shmalts. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian heart journal*. 2021; (1):6-43. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>

ОГЛАВЛЕНИЕ

Состав рабочей группы.....	9	Путешествия	24
Список сокращений	10	Психологическая поддержка и помощь	24
1. Введение.....	10	Профилактика инфекционных заболеваний.....	25
2. Определение и классификации	11	Хирургическая помощь.....	25
3. Эпидемиология и прогноз.....	11	Контроль уровня гемоглобина	25
4. Факторы риска.....	12	7.2. Оперативное лечение: легочная эндартерэктомия	25
5. Этиология, морфология, патогенез.....	12	7.2.1. Показания и противопоказания	25
6. Диагностика.....	13	7.2.2. Подготовка к операции.....	26
6.1. Этап I. Подозрение на наличие ЛГ/ ХТЭЛГ		7.2.3. Оснащение операционной	26
как предварительный диагноз	13	7.2.4. Оперативное вмешательство.....	27
Клинические симптомы	14	7.2.5. Послеоперационный период	
Симптомы, связанные с сопутствующими		и возможные осложнения.....	27
заболеваниями	14	7.2.6. Отдаленные результаты операции ЛЭЭ	28
Симптомы прогрессирования заболевания	14	7.3. Лекарственная терапия.....	29
Анамнестические сведения	15	7.3.1. Поддерживающая терапия	29
6.2. Этап II. Верификация диагноза ЛГ	15	Оральные антикоагулянты.....	29
Электрокардиография	15	Диуретики	29
Рентгенография органов грудной клетки.....	15	Оксигенотерапия	29
Трансторакальная эхокардиография.....	15	Сердечные гликозиды и инотропные препараты.....	30
6.3. Этап III. Верификация диагноза ХТЭЛГ	16	7.3.2. Специфическая терапия	30
Легочные функциональные тесты	16	Стимуляторы гуанилатциклазы.....	31
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких.....	17	Простаноиды	31
Компьютерная томография и КТ-ангиопульмонография ..	18	Антагонисты рецепторов эндотелина	32
Магнитно-резонансная томография	18	Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5.....	33
Инвазивная диагностика.....	19	7.3.3. Стратегия переключения с ИФДЭ5 на риоцигуат.....	33
6.4. Этап IV. Оценка функционального статуса		7.3.4. Специфическая терапия в качестве	
и лабораторных показателей.....	19	предоперационной подготовки перед ЛЭЭ или БАП	34
Функциональная способность	19	7.4. Баллонная ангиопластика легочных артерий.....	34
Кардиопульмональный нагрузочный тест.....	20	7.5. Радиочастотная аблации легочной артерии	35
Лабораторная диагностика	20	7.6. Трансплантация легких/комплекса сердце-легкие	36
6.5. Диагностический алгоритм		7.7. Алгоритм ведения пациентов	36
при подозрении на ХТЭЛГ	20	8. Профилактика и диспансерное наблюдение	37
6.6. Определение операбельности пациентов	21	9. Требования к экспертному центру.....	37
6.7. Дифференциальная диагностика	22	10. Приложения.....	38
6.8. Хроническая тромбоэмболическая болезнь	23	Приложение 1. Методика проведения теста 6-минутной	
7. Лечение.....	24	ходьбы	38
7.1. Общие рекомендации	24	Приложение 2. Шкала оценки одышки по Боргу	38
Физическая активность	24	Приложение 3. Информация для пациентов.....	38
Беременность, роды, заместительная гормонотерапия в		Приложение 4. Опросник для больных с подозрением	
постменопаузальном периоде.....	24	на наличие ЛГ	40
		Список литературы	41

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Чазова Ирина Евгеньевна (председатель), зам. генерального директора по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, руководитель отдела гипертонии, академик РАН, профессор, д.м.н., президент Евразийской ассоциации кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-1576-4877

Мартынюк Тамара Витальевна (зам. председателя), руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, проф. кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н., председатель секции легочной гипертензии Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-9022-8097

Валиева Зарина Солтановна (секретарь), старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, к.м.н. (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-9041-3604

Азизов Васагат Али-Оглы, заведующий кафедрой внутренних болезней Азербайджанского медицинского университета, профессор, д.м.н. (Баку, Азербайджан), ORCID: 0000-0001-5655-3913

Акчурин Ренат Сулейманович, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, академик РАН, проф., д.м.н. (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-6726-4612

Аншелес Алексей Аркадьевич, старший научный сотрудник отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, д.м.н. (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-2675-3276

Васильцева Оксана Ярославна, ведущий научный сотрудник центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, д.м.н., проф. (Новосибирск, Россия), ORCID: 0000-0002-2932-3159

Веселова Татьяна Николаевна, старший научный сотрудник отдела томографии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, д.м.н. (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-8319-3714

Галевич Альберт Сарварович, заведующий кафедрой кардиологии Казанского государственного медицинского университета, вице-президент Российского кардиологического общества, профессор, д.м.н., главный кардиолог Приволжского ФО (Казань, Россия), ORCID: 0000-0002-4510-6197

Горбачевский Сергей Валерьевич, руководитель отдела заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, профессор, д.м.н. (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-4193-3320

Данилов Николай Михайлович, ведущий научный сотрудник отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, д.м.н. (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-9853-9087

Едемский Александр Геннадьевич, сердечно-сосудистый хирург центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, к.м.н. (Новосибирск, Россия), ORCID: 0000-0002-6661-7826

Зелвеян Парунак Арутюнович, директор Центра превентивной Кардиологии, главный кардиолог г. Еревана, президент Армянской медицинской ассоциации, профессор, д.м.н. (Ереван, Армения), ORCID: 0000-0002-6513-6772

Лазарева Ирина Валентиновна, зав. отделением, Республиканский научно-практический центр Кардиология, к.м.н. (Минск, Республика Беларусь), ORCID: 0000-0003-3818-7491

Матчин Юрий Георгиевич, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, проф., д.м.н. (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-0200-852X

Мершин Кирилл Вячеславович, к.м.н. врач-хирург отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-7256-0563

Мукаров Мурат Аманжолович, зав. отделением, Национальный научный кардиохирургический центр, к.м.н. (Нур-Султан, Казахстан), ORCID: 0000-0003-2854-1952

Наконечников Сергей Николаевич, директор Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, проф. кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1564-7619

Саидова Марина Абдулатиповна, руководитель отдела ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, профессор, д.м.н. (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-3233-1862

Сарыбаев Акпай Шогабович, директор Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова при Минздраве Кыргызской Республики, профессор, д.м.н. (Бишкек, Кыргызстан), ORCID: 0000-0003-2172-9776

Сергиенко Владимир Борисович, руководитель отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, профессор, д.м.н. (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-0487-6902

Стукалова Ольга Владимировна, старший научный сотрудник отдела томографии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, к.м.н. (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-8377-2388

Филиппов Евгений Владимирович, заведующий кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины Рязанского Государственного Медицинского Университета, д.м.н., главный кардиолог Рязанской области (Рязань, Россия), ORCID: 0000-0002-7688-7176

Чернявский Александр Михайлович, генеральный директор Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, д.м.н., проф. (Новосибирск, Россия), ORCID: 0000-0001-9818-8678

Чернявский Михаил Александрович, заведующий НИО сосудистой и интервенционной хирургии, главный научный сотрудник, сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НМИЦ им. Алмазова» МЗ РФ, д.м.н. (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1214-0150

Шария Мераб Арчилевич, ведущий научный сотрудник отдела томографии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-0370-5204

Шалаев Сергей Васильевич, заведующий кафедрой, заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н., главный специалист-кардиолог департамента здравоохранения Тюменской области, главный кардиолог Уральского ФО (Тюмень, Россия), ORCID: 0000-0003-2724-4016

Шмальц Антон Алексеевич, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, д.м.н. (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-8937-1796

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

NT-proBNP	N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида	ЛА.....	легочная(ые) артерия(и)
PaO ₂ /PaCO ₂	парциальное давление кислорода/углекислого газа в артериальной крови	ЛЖ	левый желудочек
NO.....	оксид азота	ЛСС.....	легочное сосудистое сопротивление
NYHA	(New York Heart Association) Нью-Йоркская ассоциация сердца	ЛЭЭ.....	легочная эндартерэктомия
ppm	(parts per million) частиц NO на миллион в газовой смеси	МНО.....	международное нормализованное отношение
SvO ₂	сатурация O ₂ венозной крови	МРТ	магнитно-резонансная томография
СПП	площадь правого предсердия	НМГ	низкомолекулярные гепарины
VD/VT.....	объем мертвого пространства дыхательного объема	ОФВ1.....	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ABC/АЧТВ.....	активированное время свертывания/активированное частичное тромбопластиновое время	ПЖ.....	правый желудочек
АПГ	ангиопульмонография	РКИ.....	рандомизированное контролируемое исследование
АРЭ.....	антагонисты рецепторов эндотелина	РФП.....	радиофармпрепарат
БАП.....	баллонная ангиопластика легочных артерий	РЧА.....	радиочастотная абляция
ДЗЛА.....	давление заклинивания в легочной артерии	СВ/СИ	сердечный выброс/сердечный индекс
ДЛА/срДЛА.....	давление в легочной артерии/среднее давление в легочной артерии	СДЛА.....	систолическое давление в легочной артерии
ДПП	давление в правом предсердии	Т6МХ	тест 6-минутной ходьбы
ЕД	единицы	ТЭЛА.....	тромбоэмболия легочной артерии
ИБС.....	ишемическая болезнь сердца	УЗИ.....	ультразвуковое исследование
ИФДЭ5	ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5	ФК	функциональный класс
КПОС	катетеризация правых отделов сердца	ХСН.....	хроническая сердечная недостаточность
КТ/МСКТ.....	компьютерная томография/ мультиспиральная КТ	ХТЭБ.....	хроническая тромбоэмболическая болезнь
ЛАГ/ЛГ.....	легочная артериальная гипертензия/легочная гипертензия	ХТЭЛГ.....	хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
		цГМФ.....	циклический гуанозинмонофосфат
		ЭКГ	электрокардиография
		ЭКМО	экстракорпоральная мембранная оксигенация
		ЭТ-1	эндотелин-1
		ЭхоКГ	эхокардиография

1. ВВЕДЕНИЕ

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – редкая тяжелая форма легочной гипертензии вследствие тромботической/ эмболической обструкции легочных артерий, которая обычно является поздним осложнением острой тромбоэмболии в систему легочной артерии (ТЭЛА) [14,26,44,66]. Организованные тромботические массы вызывают стенозирование/ обструкцию легочных артерий эластического типа, что приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии. В отличие от других форм патологии ХТЭЛГ является потенциально излечимым заболеванием с помощью хирургического лечения – легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ); технически неоперабельным пациентам показана специфическая терапия и, при технической возможности, эндоваскулярное лечение – баллонная ангиопластика (БАП) легочных артерий.

В 2015г. в РФ были одобрены первые Российские рекомендации по диагностике и лечению ХТЭЛГ [20,21]. В 2019г. экспертами стран Евразийского содружества разработаны единые рекомендации по диагностике и лечению ЛГ [24].

Основной задачей при разработке настоящего документа явился анализ национальных и международных рекомендаций и руководств по ХТЭЛГ, данных современных регистров, рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), консенсусных документов, опубликованных за последние годы с целью улучшения диагностического процесса и лечения данной категории больных.

Евразийские рекомендации по диагностике и лечению ХТЭЛГ призваны улучшить раннюю диагностику этой тяжелой патологии, своевременно выявить операбельных пациентов и выбрать оптимальную лечебную стратегию. Практическое руководство

Таблица 1.1. Классы и уровни доказательности рекомендаций
Table 1.1. Classes and levels of evidence of recommendation

Класс	Определение
Класс I	Доказательства и/или единое мнение, что диагностическая процедура или вид лечения являются эффективными и полезными.
Класс II	Противоречивые данные и мнения об эффективности/ пользе лечения
Класс II a	Соотношение данных/ мнений в пользу эффективности/ пользы лечения
Класс II b	Соотношение данных/ мнений в отношении эффективности/ пользы не установлены.
Класс III	Данные или единое мнение, что лечение/ процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным.

предназначено для широкого спектра специалистов-терапевтов, кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов, пульмонологов, ревматологов, врачей общей практики.

Рекомендации по диагностике и лечению предложены в соответствии с классом рекомендаций и уровнем доказательности (табл. 1.1.).

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИИ

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия – прекапиллярная форма легочной гипертензии (ЛГ), при которой хроническая обструкция крупных/средних ветвей легочных артерий и вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [20,66,109].

Диагноз ХТЭЛГ устанавливается при наличии триады критериев:

1. прекапиллярная ЛГ по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое: среднее давление в легочной артерии (срДЛА) ≥ 25 мм рт.ст.; давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт.ст.; легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 3 ЕД Вуда;

2. как минимум один сегментарный дефект перфузии по данным вентилационно-перфузионной сцинтиграфии легких; хронические/организованные тромбы/эмболы в легочных артериях эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные лёгочные артерии) по данным ангиопульмонографии при компьютерной томографии (КТ) или селективной ангиопульмонографии (АПГ) при КПОС;

3. эффективная антикоагулянтная терапия на протяжении не менее 3-х месяцев [20,26,46,86].

Подтверждение наличия вышеуказанных критериев, включая сроки проведения эффективной антикоагулянтной терапии, необходимо для дифференциальной диагностики ХТЭЛГ от подострой ТЭЛА [63,67,73]. У ряда пациентов, особенно в случае одностороннего поражения лёгочных артерий (ЛА), могут иметь место нормальные показатели легочной гемодинамики в покое, несмотря на наличие симптомов заболевания. Эти больные составляют группу хронической тромбоэмболической болезни (ХТЭБ), у которых должны рассматриваться хирургические и интервенционные методы лечения ХТЭЛГ [14,74,109].

В современной клинической классификации ЛГ ХТЭЛГ, наряду с другими обструкциями ЛА (опухоли, сосудистые аномалии, эмболы), относится к группе 4 (табл. 2.1.) [24,66].

Таблица 2.1. Клиническая классификация легочной гипертензии группы 4

Table 2.1. Clinical classification of pulmonary hypertension group 4

ЛГ вследствие обструкции легочных артерий

1. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

2. Другие обструкции легочной артерии:

2.1. Ангиосаркома

2.2. Другие внутрисосудистые опухоли

2.3. Артериит

2.4. Врожденные аномалии (стенозы легочной артерии)

2.5. Паразитарные заболевания

Функциональная классификация ЛГ (ВОЗ) – это адаптированный вариант классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) для больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (табл. 2.2.) [13,19,48].

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ

ХТЭЛГ – редкое заболевание с распространенностью 8–40 случаев на 1 млн. населения, заболеваемостью 5–10 случаев на 1 млн. населения в год, однако точные эпидемиологические данные в различных странах Евразийского содружества и мире в настоящее время отсутствуют [20,22,44]. По данным зарубежных наблюдений, в спектре различных форм ЛГ на долю пациентов с ХТЭЛГ приходится около 1,5–3%, среди пациентов с прекапиллярными формами ЛГ – около 25% [48].

Считается, что истинная распространенность ХТЭЛГ может быть значительно выше, поскольку у 50–60% больных в анамнезе не имеется данных о перенесенной ТЭЛА или тромбозе глубоких вен нижних конечностей, что затрудняет своевременную диагностику [37,43].

Как позднее осложнение острой ТЭЛА, ХТЭЛГ развивается у 0,1–9,1% больных в течение первых двух лет после перенесенного эпизода [36,56,58]. В большинстве исследований частота развития ХТЭЛГ оценивалась в течение первых 1–2 лет после перенесенной острой ТЭЛА, хотя дебют заболевания может быть отсрочен вследствие постепенного развития и прогрессирования дистальной васкулопатии [35,70,84].

ХТЭЛГ встречается практически во всех возрастных группах, диагноз чаще устанавливается в возрасте 45–60 лет без отчетливого преобладания женщин в отличие от легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [23,38]. У детей данная патология встречается редко. Продолжительность периода от возникновения первых симптомов до установления диагноза в экспертных центрах составляет около 14 месяцев [22,77,78].

Таблица 2.2. Функциональная классификация

Table 2.2. Functional classification

Класс I	Отсутствуют ограничения физической активности. Обычные физические нагрузки не вызывают появления одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс II	Отмечается некоторое снижение физической активности. В покое пациенты чувствуют себя комфортно, однако обычные физические нагрузки сопровождаются появлением одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс III	Физическая активность значительно ограничена. Небольшие физические нагрузки вызывают появление одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс IV	Пациенты не способны переносить любую физическую нагрузку без появления вышеуказанных симптомов. Симптомы могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.

По данным российского регистра ЛАГ и ХТЭЛГ в 15 центрах РФ (NCT03707561), доля пациентов с впервые верифицированным диагнозом составила 28,3%. Средний возраст пациентов с ХТЭЛГ (n=206) на момент верификации диагноза был 52,6±15,3 года; 61,2% когорты составили женщины [23].

При отсутствии лечения прогноз ХТЭЛГ неблагоприятный и зависит от степени ЛГ. По данным зарубежных исследований, десятилетняя выживаемость больных с неоперабельной ХТЭЛГ при уровне срДЛА в диапазоне 31–40 мм рт.ст. составляет 50%; 41–50 мм рт.ст. – 20%; при срДЛА более 50 мм рт.ст. – 5% [14,20]. По данным международного регистра ХТЭЛГ, трехлетняя выживаемость больных после ЛЭЗ составила 89%, в то время как при неоперабельных формах – 70% [42]. По данным российского регистра, в результате рационального применения специфической терапии у неоперабельных больных с ХТЭЛГ 5-летняя выживаемость достигает 93% [23].

4. ФАКТОРЫ РИСКА

Острая ТЭЛА является триггером развития и прогрессирования ХТЭЛГ, однако анамнестические сведения о перенесенном эпизоде имеются лишь у 50–60% пациентов с верифицированным диагнозом [66,67]. По данным российского регистра, у 53% с ХТЭЛГ в анамнезе имелись указания на перенесенную ТЭЛА и/или тромбоз глубоких вен нижних конечностей [23].

Независимыми факторами риска, ассоциированными с развитием ХТЭЛГ, являются: перенесенная спленэктомия, вентрикуло-венозные шунты для лечения гидроцефалии, установка центральных внутривенных катетеров или электродов электрокардиостимулятора, заместительная терапия гормонами щитовидной железы, онкологические и хронические воспалительные заболевания (табл. 4.1.) [20,42,66].

Для пациентов с ХТЭЛГ характерно наличие II, III или IV группы крови, при которых, как правило, выявляются повышенные уровни фактора Виллебранда и фактора VIII [58,73]. Примерно у 10% больных ХТЭЛГ выявляется волчаночный антикоагулянт, у 20% – антифосфолипидные антитела и/или волчаночный антикоагулянт [20]. Нарушения фибринолиза не характерны.

При анализе факторов риска развития ХТЭЛГ в период диагностики острой ТЭЛА в качестве предикторов формирования ЛГ выступали: молодой возраст пациентов и наличие крупных дефектов перфузии по данным сцинтиграфии легких в пери-

од острой ТЭЛА [6,67,105]. Наследственная тромбофилия или анамнестические указания в пользу венозных тромбозов не были связаны с формированием ХТЭЛГ. Неадекватная антикоагулянтная терапия, большой объем тромботических масс, сохранение остаточных тромбов и рецидивы ТЭЛА вносят вклад в развитие ХТЭЛГ. Однако при изучении независимых предикторов ХТЭЛГ спустя 12 мес. после перенесенной ТЭЛА вид терапии (тромболитики или гепарины) не влиял на частоту заболевания [46,73].

5. ЭТИОЛОГИЯ, МОРФОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

При ХТЭЛГ не обнаруживается генетического субстрата заболевания [20,77,109]. Основой патобиологических процессов является формирование тромботических масс, не подвергшихся лизису, которые позднее фиброзируются, что приводит к механической обструкции крупных и средних ветвей легочных артерий (рис. 1) [58,107]. Начальное повышение давления в легочной артерии (ДЛА) вызывает ремоделирование микроциркуляторного русла легких, что способствует прогрессированию ЛГ даже при отсутствии повторных тромбоэмболических событий. Финалом заболевания, как и при других формах ЛГ, становится тяжелая дисфункция правого желудочка (ПЖ) и ХСН [47,108].

Современные концепции патогенеза рассматривают вклад нарушений коагуляции (повышенный уровень фактора свертывания крови VIII, фибриногена; смешанные дефекты коагуляции), дефицит факторов противосвертывающей системы крови, наличие группы крови II–IV, нарушения разрешения/ лизиса тромботических масс (инфекция, воспаление, гематологическими или аутоиммунными заболеваниями) (рис. 1) [26,44,48,58,109].

Считается, что ТЭЛА представляет собой острый эпизод с очевидным обратимым течением в случае эффективного тромболитического лечения. В ходе проспективного наблюдения у 57% и 52% больных, перенесших острую ТЭЛА, по данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии и КТ легких соответственно обнаруживаются значительные нарушения перфузии [72,105]. Скрининг ХТЭЛГ с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) позволил выявить признаки повышения ДЛА и/ или перегрузки ПЖ у 2–44% пациентов [35,77]. Спустя 12 мес. после перенесенной ТЭЛА заболевание чаще развивалось у больных при систолическом ДЛА (сДЛА) >50 мм рт.ст. в период острого эпизода [44,67]. ХТЭЛГ развивается при общей степени стенозирования легочного сосудистого русла на 50–60% [14].

Таблица 4.1. Факторы риска ХТЭЛГ

Table 4.1. Risk factors for CTEPH

Заболевания и состояния, ассоциированные с ХТЭЛГ: • Спленэктомия • Вентрикуло-предсердные шунты (для лечения гидроцефалии) • Центральные внутривенные катетеры и электроды ЭКС • Хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника) • Онкологические заболевания • Заместительная гормональная терапия при гипотиреозе	Факторы риска развития ХТЭЛГ, выявленные в период диагностики острой ТЭЛА: • Молодой возраст • Перенесенная ТЭЛА • Идиопатическая ТЭЛА (отсутствие провоцирующих факторов) • Крупный дефект перфузии • Повторная ТЭЛА
Факторы риска, выявленные в период диагностики ХТЭЛГ: • Группа крови II/ III/ IV • Тромбофилия • Крупный дефект перфузии	Плазменные факторы риска, ассоциированные с ХТЭЛГ: • Антифосфолипидный синдром • Гемоглобинопатии • Мутации фактора V • Повышенные уровни фактора VIII • Повышенные уровни липопротеина (a)

Течение ХТЭЛГ после острой ТЭЛА представляет собой сложный процесс, инициированный механической обструкцией ЛА эластического типа (лёгочный ствол; долевые, сегментарные, субсегментарные ЛА). Организованные тромботические массы сохраняются в просвете легочных сосудов, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, и плотно спаиваются с медией сосудистой стенки, замещая собой интиму [10,46]. Патологические изменения в крупных ветвях ЛА приводят к обструкции различной степени выраженности, а также к формированию соединительнотканых структур в виде внутрисосудистых мембран, сетей, перетяжек, препятствующих кровотоку [98,107].

Морфологическим субстратом ХТЭЛГ являются не только организованные тромбы в проксимальных легочных артериях (магистральные, долевые и сегментарные), но и изменения дистального легочного сосудистого русла, подобные таковым при ЛАГ [14,26,44].

В процессе развития заболевания формируются анастомозы между ветвями бронхиальной артерии и прекапиллярными легочными артериолами. Приобретенные сосудистые сообщения между бронхиальными артериями и легочными артериями способствуют ремоделированию последних. Поражения мелких артерий возникают в зонах обструктивных поражений, при этом в качестве триггеров могут выступать не разрешившиеся тромботические массы. Повреждение сосудистой стенки дистальнее окклюзий связывается с феноменом сдвига в условиях усиленного коллатерального кровотока из бронхиальных и системных артерий с высоким давлением [46,107].

В отличие от острой ТЭЛА при ХТЭЛГ отсутствует линейная зависимость между степенью повышения ЛСС и выраженностью обструктивного поражения лёгочных сосудов [14,22]. Морфологическим субстратом ХТЭЛГ также являются генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстриктивных субстанций, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремоделирование мелких лёгочных артерий и артериол.

Тромбозмболии легочной артерии или тромбозы *in situ* могут возникать вследствие нарушений в каскаде свертывания крови, в том числе дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут играть потенциальную роль в формировании локальных тромбозов при ХТЭЛГ [13,20,54]. В большинстве случаев остается неяс-

ным, являются ли тромбоз и дисфункция тромбоцитов причиной или следствием заболевания. Воспалительные инфильтраты, как правило, обнаруживаются в морфологическом материале, полученном при тромбэндартерэктомии. Частое выявление патологии иммунной системы, онкологических заболеваний, хронических инфекций указывает на участие в патогенезе ХТЭЛГ воспалительных и иммунных механизмов [67,73].

Выраженность микроваскулопатии оказывает существенное влияние на тяжесть ХТЭЛГ и послеоперационные результаты, и, следовательно, оценка поражений мелких легочных сосудов может обеспечить достижение оптимальных результатов лечения. Дальнейшие исследования в этой области позволят выявить пациентов с наилучшими результатами лечения при применении трех доступных стратегий лечения (ЛЭЭ, медикаментозная терапия и БАП ЛА), а также разработать новые методы лечения, предотвращающие прогрессирование заболевания до стадии необратимой дисфункции ПЖ.

6. ДИАГНОСТИКА

Стратегия диагностики ХТЭЛГ основана на комплексном обследовании пациентов с целью установления диагноза ЛГ, проведения дифференциально-диагностического поиска, оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов, определения тактики лечения и решения вопроса о технической операбельности [7,14,27,40]. Целесообразно выделять четыре этапа диагностического процесса (рис. 2):

6.1. Этап I. Подозрение на наличие ЛГ/ХТЭЛГ как предварительный диагноз

ХТЭЛГ следует подозревать у каждого пациента с симптомами и признаками ЛГ неясного генеза даже при отсутствии перенесенного эпизода ТЭЛА. Сложности ранней диагностики связаны с малой выраженностью и неспецифичностью клинических проявлений на начальных стадиях заболевания. Средняя продолжительность времени от возникновения первых симптомов ХТЭЛГ до момента установления диагноза в экспертных центрах составляет около 14 мес. [23,70,78]. По данным Российского регистра, диагноз ХТЭЛГ у пациентов устанавливается спустя 12,8 [2,5;43,2] мес. после дебюта симптомов [23]. При этом 77% из них имеют функциональный класс (ФК) III/IV (ВОЗ). У 63% больных отмечается сопутствующая артериальная гипертензия, у 24% - ожирение, у 11% - ишемическая болезнь сердца (ИБС), что может привести к фор-

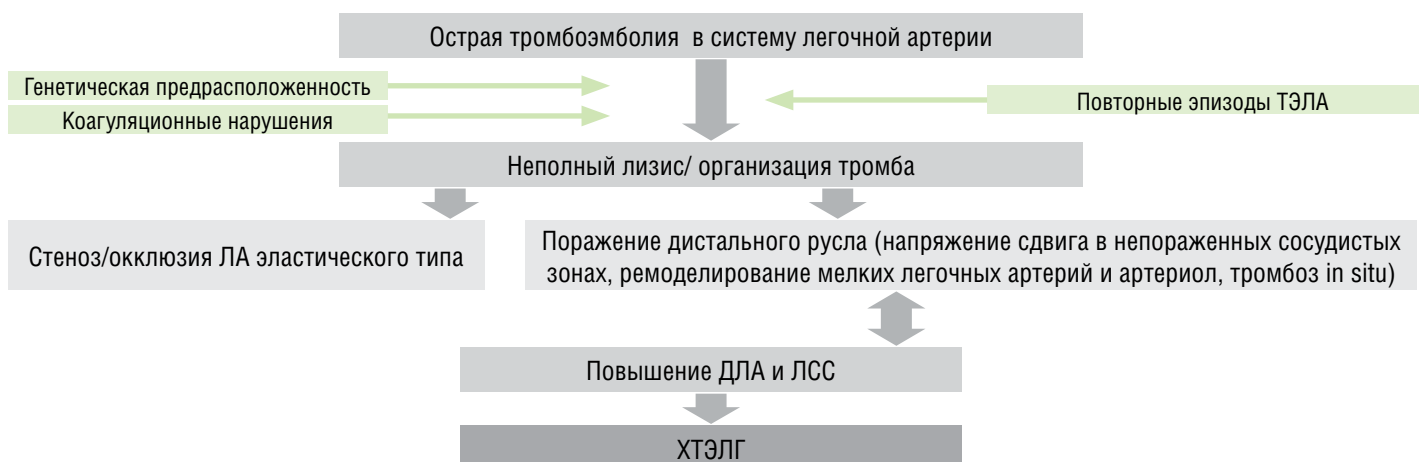


Рисунок 1. Патогенез хронической тромбозмболической легочной гипертензии
Figure 1. Pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

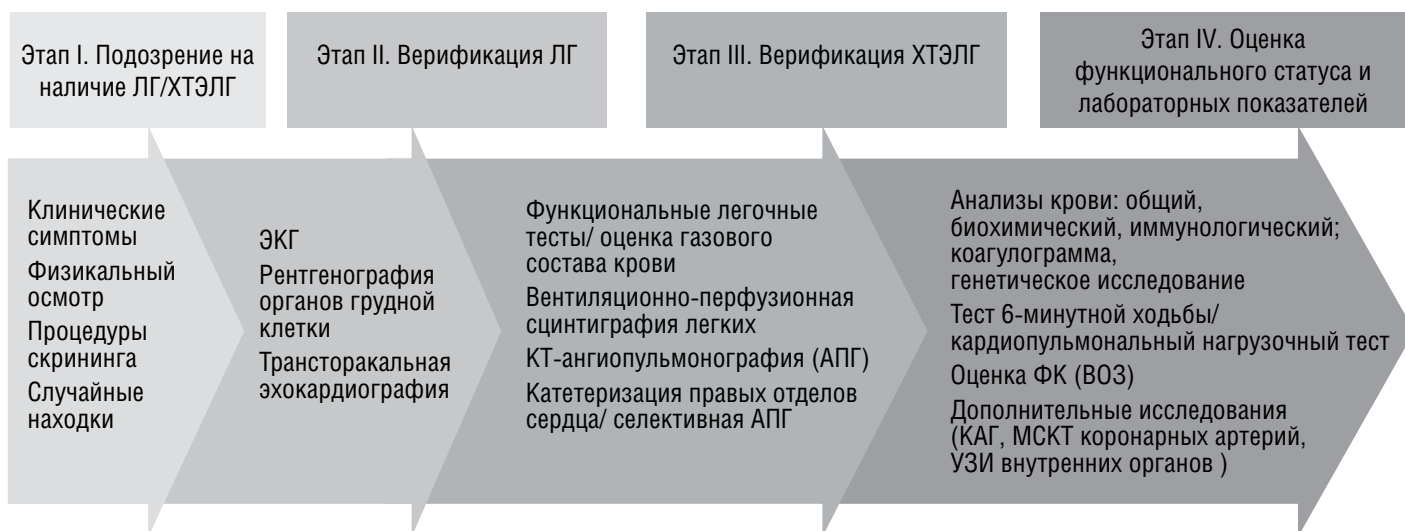


Рисунок 2. Этапы диагностики хронической тромбозэмболической легочной гипертензии
Figure 2. Diagnostic steps for the diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

мированию посткапиллярного компонента ЛГ, у 53% больных имеется тромбоз глубоких вен в анамнезе [18,38,103].

Клинические симптомы

Клиническая картина ХТЭЛГ сходна с другими формами ЛГ [19,20,54,77]. Основные симптомы и признаки включают: (1) одышку при физической нагрузке, (2) клинические проявления острой ТЭЛА (внезапная одышка, боль в груди, обморок), (3) клинические симптомы тромбоза глубоких вен нижних конечностей (отек и боль в ноге), (4) сосудистые шумы над легкими, (5) аускультативные признаки, указывающие на наличие ЛГ (акцент II тона над легочной артерией, систолический шум над мечевидным отростком, шум Грэхема Стилла) (табл. 6.1.) [46].

Одышка при выполнении физических нагрузок инспираторного характера является наиболее частой жалобой пациентов в дебюте заболевания вследствие увеличения вентиляции мертвого пространства и снижения прироста сердечного выброса (СВ) [13,20]. По данным российского регистра, одышка в дебюте заболевания и к моменту верификации диагноза отмечается у 92% и 98% больных соответственно [23]. Симптомами заболевания являются: повышенная утомляемость (79% больных на момент установления диагноза); боли в области сердца (44%), часто маскирующие стенокардию; головокружения (53%) и синкопальные состояния (12%), кашель (60%) и кро-

вохарканье (24%). Указанные симптомы неспецифичны, сопутствующие сердечно-сосудистые и легочные заболевания могут затруднять диагностику ХТЭЛГ, поскольку часто симптоматика расценивается как проявление основной патологии [14,58]. На поздних стадиях течения заболевания наблюдаются признаки развернутой правожелудочковой сердечной недостаточности, которые у 68% отмечаются при верификации диагноза [46].

Симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями

У всех больных с подозрением на ХТЭЛГ рекомендуется включать симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями. Ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы указывает на повышение венозного давления и застойные явления в малом круге кровообращения вследствие поражения левых отделов сердца [13,19]. Кожные проявления, артралгии, миалгии, лихорадка и др. могут указывать на связь одышки с патологией соединительной ткани. Храп и ночное гипно/апноэ, связь одышки с нарушениями дыхания во время сна требует проведения полисомнографического исследования.

Симптомы прогрессирования заболевания

Отеки голеней и стоп, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции ПЖ, нарастании степени трикуспидальной недостаточности. Для оценки клинического течения ХТЭЛГ и эффективности терапии необходимо

Таблица 6.1. Рекомендации по первичной диагностике у больных с ХТЭЛГ (этап I)
Table 6.1. Recommendations for the primary diagnosis in CTEPH patients (stage I)

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется осуществлять сбор жалоб, полных сведений медицинского и семейного анамнеза у всех пациентов с подозрением на наличие ЛГ/ХТЭЛГ [19,20,48].	I	C
Пациентам после перенесенной острой ТЭЛА или рецидива при появлении одышки и др. симптомов рекомендуется проведение диагностических процедур для исключения ХТЭЛГ [20,46,66].	IIa	C
Стабильным пациентам с признаками выраженной ЛГ в период острой ТЭЛА диагностика ХТЭЛГ должна проводиться спустя 3 месяца от начала эффективной антикоагулянтной терапии [20,46,66].	I	C
Проведение скрининга ХТЭЛГ не рекомендуется бессимптомным пациентам после перенесенной острой ТЭЛА [20,46,66,109].	III	C

количественно оценивать толерантность к физическим нагрузкам (функциональный класс (ФК), тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ), кардиопульмональный нагрузочный тест) [14,20].

Анамнестические сведения

У всех больных с подозрением на наличие ХТЭЛГ следует оценивать спектр сопутствующей патологии и факторы риска заболевания (табл. 6.1.). У ряда больных отмечается семейный анамнез внезапной смерти, сердечно-сосудистой патологии и повышенной склонности к тромбообразованию [46,48].

Объективным доказательством перенесенной ТЭЛА является дебют одышки при наличии клиники тромбоза вен нижних конечностей, который является источником эмболии в 90% случаев. Примерно у 50% больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей при обследовании может выявляться бессимптомная ТЭЛА [73]. О развитии ХТЭЛГ можно судить не ранее чем через 2-3 мес. после острого эпизода [14,54]. Одним из доказательств перенесенной ТЭЛА становится совпадение по времени клиники тромбоза вен нижних конечностей и появления одышки. У большинства больных в первые месяцы после ТЭЛА можно выявить стабильный малосимптомный период. Единственным надежным доказательством перенесенной ТЭЛА могут быть данные перфузионной сцинтиграфии или КТ легких, проведенной во время острого эпизода [1,8]. Постепенное начало заболевания и нарастание симптоматики не позволяют исключить тромбозэмболический генез ЛГ.

При физикальном осмотре пациентов с ХТЭЛГ может определяться цианоз. При развитии ХСН по большому кругу кровообращения отмечаются набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит [13,19,46]. Характерными аускультативными признаками ЛГ являются акцент II тона над легочной артерией, пансистолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грэхема Стилла (табл. 6.1.) [20,30].

6.2. Этап II. Верификация диагноза ЛГ

Электрокардиография (ЭКГ) – обязательный метод диагностики у больных с подозрением на наличие ХТЭЛГ, позволяет выявить признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации и гипертрофии правого предсердия (p-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо (табл. 6.2.1) [16,48].

С целью повышения диагностической информативности ЭКГ в последние годы применяется метод синтезированной

векторкардиографии (табл. 6.2.1.) [3,13]. Особое внимание исследователей привлекают интегральные ЭКГ-показатели — пространственный угол QRS-T и желудочковый градиент VG. У пациентов с прекапиллярной ЛГ оба показателя имели статистически значимые корреляции с площадью правого предсердия (СПП) как предиктором неблагоприятного прогноза [17].

Рентгенография органов грудной клетки рекомендуется всем больным с вероятным диагнозом ЛГ, поскольку позволяет выявить интерстициальные заболевания легких, приобретенные и врожденные пороки сердца, а также судить о тяжести ЛГ (табл. 6.2.1.). Основными рентгенологическими признаками ЛГ являются выбухание ствола и левой ветви ЛА, которые формируют в прямой проекции II дугу по левому контуру сердца, расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца [19,48]. У больных ХТЭЛГ выявляются признаки, указывающие на наличие тромбов в крупных ветвях ЛА- расширение ствола и главных ветвей ЛА, симптом деформации и укорочения корня. Специфическим признаком является обеднение легочного рисунка в зоне нарушенного кровоснабжения.

Трансторакальная эхокардиография считается наиболее доступным неинвазивным методом диагностики ЛГ. Ценность ЭхоКГ обусловлена тем, что являясь методом первой линии в диагностическом поиске позволяет не только оценить уровень ДЛА, но и дает важную информацию о причинах ЛГ. С помощью ЭхоКГ проводится дифференциальная диагностика между болезнями миокарда, клапанными и врожденными пороками сердца [2,13,45]. ЭхоКГ не дает возможность достоверно отличить ХТЭЛГ от других форм прекапиллярной ЛГ, а отсутствие характерных эхокардиографических показателей не исключает ХТЭЛГ. Исключение составляют редкие случаи визуализации тромбов в правых отделах сердца, стволе и ветвях ЛА в непосредственной близости от бифуркации, когда диагноз становится более очевидным, хотя и в этом случае возможен вариант развития тромботических осложнений в сосудах малого круга кровообращения при идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) (тромбоз in situ). Длительный хронический патологический процесс в ЛА при ХТЭЛГ приводит к развитию ремоделирования правых отделов сердца, однако выраженность этих изменений связана с успешностью проводимого лечения, рецидивами ТЭЛА и компенсаторными возможностями сосудов малого круга кровообращения.

Таблица 6.2.1. Рекомендации по инструментальной диагностике у больных с ХТЭЛГ (этап II)
Table 6.2.1. Recommendations for instrumental diagnostics in CTEPH patients (stage II)

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется проведение электрокардиографии всем больным с ХТЭЛГ при первичной диагностике и на визитах наблюдения [19,20,46].	I	C
Рекомендуется проведение синтезированной векторкардиографии у больных с подозрением на ЛГ и в динамике для оценки эффективности терапии [3,20,24].	IIa	C
Рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки всем больным с ХТЭЛГ при первичной диагностике и на визитах наблюдения [19,20,24].	I	C
Рекомендуется оценивать вероятность наличия ЛГ по данным трансторакальной ЭхоКГ у всех больных с подозрением на ХТЭЛГ на основании определения скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных факторов риска [20,24,48].	I	C
При высокой и средней вероятности наличия ЛГ больным с подозрением на ХТЭЛГ рекомендуется дообследование для подтверждения диагноза, включая катетеризацию правых отделов сердца и селективную АПГ [20,24,66,109].	IIa	B

Роль ЭхоКГ является особенно важной в определении тяжести больного с ХТЭЛГ. В ряде случаев ЭхоКГ-картина неотличима от таковой у больных с идиопатической ЛГ, а в других – от практически здоровых пациентов. Иногда отсутствуют признаки, указывающие на систолическую дисфункцию и повышение давления в ПЖ и ЛА, и только более выраженное нарушение диастолической функции ПЖ в сравнении с левым желудочком (ЛЖ) по данным метода тканевой миокардиальной доплерографии свидетельствует о заинтересованности правых отделов сердца. К таким параметрам относятся: скорость тканевого пика быстрого наполнения ПЖ от кольца трикуспидального клапана в раннюю диастолу ($E'_{TK} < 9$ см/с), соотношение E пика транскуспидального потока к E' тканевому ($E/E'_{TK} > 4$), уменьшается скорость систолического пика ($S < 10$ см/с) [22]. Эти малые патологические ЭхоКГ-признаки, требуют дообследования и уточнения диагноза с помощью скинтиграфии легких и/или КТ.

В таблице 6.2.2. представлены критерии вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ в зависимости от скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных признаков ЛГ [13,20,48].

Если при ЭхоКГ выявлена низкая вероятность ЛГ, диагноз может быть исключен (табл. 6.2.2.). Тем не менее, в таких случаях рекомендуется проведение ЭхоКГ в динамике, если у больного имеются факторы риска ХТЭЛГ или перенесенная ТЭЛА в анамнезе. Если вероятность ЛГ оценивается как средняя, требуется детальное обследование при наличии факторов риска ЛГ, включая КПОС. Если вероятность ЛГ оценивается как высокая, КПОС рекомендуется во всех случаях для подтверждения диагноза [13,46,109].

6.3. Этап III. Верификация диагноза ХТЭЛГ

Для определения клинической группы ЛГ необходимо провести легочные функциональные тесты с оценкой газового состава артериальной крови, вентиляционно-перфузионную скинтиграфию легких, КТ легких с АПГ (табл. 6.3.1.).

Легочные функциональные тесты позволяют выявить обструктивные или рестриктивные изменения с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких [19]. Для больных характерно уменьшение диффузионной способности легких в отношении монооксида углерода (40–80% от нормы) вследствие снижения проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, небольшое или умеренное снижение легочных объемов, нормальное или незначительно сниженное PaO_2 и обычно сниженное из-за альвеолярной гипервентиляции $PaCO_2$. Примерно у 20% пациентов ХТЭЛГ могут наблюдаться умеренные рестриктивные нарушения, что, по-видимому, связано с рубцеванием паренхимы вследствие перенесенных ТЭЛА [20,46]. Часто у больных выявляется гипоксемия вследствие дисбаланса вентиляции и перфузии, а также снижение насыщения кислородом смешанной венозной крови, что обусловлено снижением СВ [13,58]. В отличие от пациентов с психогенной гипервентиляцией, при ХТЭЛГ неэффективная вентиляция обусловлена обструкцией легочных сосудов: наблюдаются повышенные альвеолярно-капиллярные градиенты кислорода и углекислого газа [54,110]. Гипервентиляцию при ХТЭЛГ традиционно приписывают усиленной «истощенной» вентиляции, то есть гипоперфузии хорошо вентилируемых альвеол. Объем мертвого пространства дыхательного объема (VD/VT) при пиковой нагрузке позволяет прогнозировать развитие ХТЭЛГ после легочной эмболии, показатели улучшаются после ЛЭЗ и консервативного лечения [54].

При планировании дополнительных методов обследования у пациентов с ХТЭЛГ следует учитывать, что поиск скрытых источников ТЭЛА затруднен, требует значительных затрат и часто не приводит к результату. В большинстве случаев, помимо исследования вен нижних конечностей, рекомендуется ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (для исключения объемных образований) и вен брахиоцефальной

Таблица 6.2.2. Вероятность легочной гипертензии на основании данных эхокардиографии

Table 6.2.2. Probability of pulmonary hypertension based on echocardiographic findings

Скорость трикуспидальной регургитации, м/сек	Наличие дополнительных ЭхоКГ-признаков	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
<2,8 или не измеряется	нет	низкая
<2,8 или не измеряется	да	средняя
2,9–3,4	нет	средняя
2,9–3,4	да	высокая
>3,4	не требуется	высокая

Таблица 6.2.3. Дополнительные эхокардиографические признаки легочной гипертензии

Table 6.2.3. Additional echocardiographic features of pulmonary hypertension

А: правый желудочек	В: легочная артерия	С: нижняя полая вена и правое предсердие
ПЖ/ЛЖ базальный диаметр >1.0	Систолическое время ускорения потока в выходном тракте ПЖ <105 м/с или среднесистолический пик	НПВ >2,1 см (<50%) (<20% на спокойном дыхании)
Парадоксальное движение МЖП; индекс эксцентричности ЛЖ >1,1 в систолу и/или диастолу)	Скорость раннего пика диастолической регургитации >2.2 м/с	площадь ПП в систолу >18 см ²
-	Диаметр ЛА >25 мм	-

Примечание: ЛА – легочная артерия; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; НПВ – нижняя полая вена.

Note: LA – pulmonary artery; LV – left ventricle; IVS – interventricular septum; RV – right ventricle; RA – right atrium; IVC – inferior vena cava.

системы (в случаях перенесенных катетеризаций центральных вен, а также заболеваний, связанных со снижением активных движений в зоне верхнего плечевого пояса/ верхних конечностей). Следует рассмотреть проведение чреспищеводной ЭхоКГ в случае наличия фибрилляции предсердий, не сопровождавшейся приемом антикоагулянтов.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия является методом скрининга для исключения рецидивирующей тромбоэмболии как причины ЛГ [1,14,105]. Термин является общепринятым для обозначения радионуклидного исследования легких с целью выявления признаков ТЭЛА, хотя фактически эти два вида сцинтиграфии легких являются самостоятельными исследованиями и выполняются с различными радиофармпрепаратами (РФП).

В основе метода перфузионной сцинтиграфии легких лежит временная эмболизация артериально-капиллярного русла легких после внутривенного введения РФП на основе меченых макроагрегатов альбумина человеческой сыворотки, меченных технецием-99m (99mTc-МАО). Размеры получаемых меченых частиц составляют 10-40 мкм, что соответствует диаметру прекапиллярных артериол (20-25 мкм) или капилляров легких (8-10 мкм). Наличие зон отсутствия или снижения накопления РФП в легких свидетельствует о нарушении в них микроциркуляции (перфузии). Исследование абсолютно безопасно, поскольку при его выполнении эмболизируется не более 0.1-0.3% объема капилляров. Введение РФП, в отличие от контрастных препаратов, не вызывает каких-либо побочных эффектов.

Вентиляционная (ингаляционная) сцинтиграфия легких выполняется для определения структурно-функционального состояния бронхиального дерева. В настоящее время данное исследование

проводится с ингаляцией РФП в виде тонкодисперсного аэрозоля в течение нескольких минут, после чего происходит его временное оседание на поверхности бронхиального дерева и альвеолярных протоков. Последующее проведение сцинтиграфии позволяет оценить распределение РФП по воздухоносным путям легких, установить наличие поражений бронхиального дерева, приводящих к снижению воздушности зон легких или альвеолярной консолидации легочной ткани (ателектаз) с образованием бронхоэктазов и фиброза, или же наоборот, повышению воздушности легких (эмфизема). Все эти состояния могут проявляться нарушениями перфузии, которые необходимо отделить от нарушений перфузии при ТЭЛА. При этом следует отметить, что все изменения воздушности легких достоверно визуализируются и по данным мультиспиральной КТ (МСКТ). Даже при проведении низкодозной МСКТ без контрастирования, которая занимает несколько секунд, хорошо визуализируется анатомия легких и средостения, в том числе диаметр легочных артерий, наличие кальцинированных тромбов, что также является признаком легочной гипертензии, обусловленной ТЭЛА. По этой причине наиболее целесообразным подходом для выявления признаков ТЭЛА является выполнение только лишь перфузионной сцинтиграфии легких, с сопоставлением при необходимости с данными КТ.

Перфузионная сцинтиграфия легких является быстрым и гибким методом, позволяющим получить диагностический результат в течение 5 минут после введения РФП. Нормальная или явно патологическая картина перфузии легких в передней, задней и косых проекциях позволяет быстро исключить или подтвердить наличие тромбоэмболии крупных ветвей легочных артерий. В таких случаях не требуется продолжения исследования по расширенному протоколу, в том числе исследования вентиляции или КТ. В сомнительных случаях, частота которых

Таблица 6.3.1. Рекомендации по инструментальной диагностике у больных с ХТЭЛГ (этап III)
Table 6.3.1. Recommendations for instrumental diagnostics in CTEPH patients (stage III)

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется проведение легочных функциональных тестов для выявления обструктивных или рестриктивных изменений с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких больным с подозрением на ХТЭЛГ [19,20,24].	I	C
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких рекомендуется пациентам с ЛГ для исключения хронической ТЭЛА [19,20,24,48].	I	C
В случае невозможности проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии рекомендуется сочетанное исследование перфузионной сцинтиграфии и КТ легких [20,24].	Ila	C
Рекомендуется проведение КТ-ангиопульмонографии всем больным с подозрением на ХТЭЛГ [20,24,66,10].	I	C
Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии больным с ХТЭЛГ для оценки структурно- функциональных изменений сердца и легочных сосудов [19,20,24,54].	Ila	C
Проведение селективной ангиопульмонографии в сочетании с катетеризацией правых отделов сердца рекомендуется при обследовании больных с ХТЭЛГ [19,20,24,54].	I	C
Рекомендуется проведение коронарной ангиографии у всех больных с ХТЭЛГ при наличии факторов риска ИБС в плане предоперационной подготовки к ЛЭЭ [20,48,66].	I	C
Проведение УЗИ органов брюшной полости рекомендуется больным с ХТЭЛГ для исключения патологии печени и/ или портальной гипертензии, объемных образований [19,20,46].	I	C
Больным с ХТЭЛГ для исключения тромбозов рекомендуется дуплексное сканирование вен нижних конечностей, после катетеризаций центральных вен - вен брахиоцефальной системы [20].	I	C

не превышает 2-3%, дополнительно производится запись в режиме однофотонной эмиссионной томографии, по возможности с одновременной КТ грудной клетки, что удлиняет время исследования на 10 минут, но значительно повышает его диагностическую точность.

Критерием диагностики тромбоэмболических нарушений является наличие перфузионных дефектов характерной треугольной формы, с основанием, направленным к внешнему контуру легких, соответствующих долевого и сегментарному строению легких, при практически неизмененных данных вентилационной сцинтиграфии или КТ [13,66]. Изображения, получаемые при острой ТЭЛА и ХТЭЛГ, существенно различаются. Дефекты перфузии при острой ТЭЛА более четко очерчены и резко контрастируют с нормально кровоснабжаемой тканью. При ХТЭЛГ дефекты перфузии могут иметь более размытые контуры, однако они соответствуют долевым и сегментарной структуре легких и дихотомии легочных артерий. При перфузионной сцинтиграфии легких определяются даже мелкие субсегментарные дефекты перфузии, которые могут быть обусловлены поражением периферических артерий и артериол.

В целом, в диагностике рецидивирующей ТЭЛА чувствительность вентилационно-перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90-100%, специфичность – 94-100% [20,46]. Отсутствие данных вентилационно-перфузионной сцинтиграфии при скрининге ЛГ может привести к установлению ошибочного диагноза ЛАГ. При недавнем анализе контроля качества Европейского регистра ЛАГ было показано, что у 43% включенных в него пациентов не было данных сцинтиграфии, а диагноз базировался на данных КТ-АПГ. В результате у некоторых пациентов с предположительным диагнозом ЛАГ имелась ХТЭЛГ, не выявленная по данным КТ вследствие ее недостаточной чувствительности в обнаружении патологии (51% против 96% у сцинтиграфии) [54]. Проведение сцинтиграфии легких сопряжено с меньшей лучевой нагрузкой, позволяет избегать возможных осложнений, связанных с внутривенным контрастированием, и имеет очевидные потенциальные преимущества с точки зрения стоимости при меньшей вероятности случайных находок.

Компьютерная томография и КТ-ангиопульмонология

КТ-картина хронической ТЭЛА может быть представлена окклюзиями и стенозами ЛА, эксцентрическими дефектами наполнения вследствие наличия тромбов, в том числе реканализованных [6,15].

КТ-АПГ проводится на спиральных компьютерных томографах в фазу прохождения контрастного вещества через легочное артериальное русло. Из методологических особенностей следует отметить, что исследование должно быть проведено с использованием не менее чем 8-спирального томографа, с минимальным шагом (не более 3 мм) и толщиной среза (не более 1 мм) [20].

Тщательное сканирование должно охватить оба легких полностью – от верхушек до диафрагмальных синусов. Контрастное усиление правых отделов сердца и легочных артерий должно соответствовать или превышать степень контрастирования левых камер сердца и аорты. Выполнение второй, артериальной фазы сканирования рекомендуется всем больным старше 40 лет, особенно при наличии данных за артериальные тромбозы и ИБС в анамнезе. Современное программное обеспечение позволяет провести реконструкции изображений легочных ар-

терий в любых плоскостях, построить проекции максимальной интенсивности и трехмерные изображения [8,54]. В большинстве случаев для уточнения характера поражения достаточно проанализировать поперечные срезы с использованием программы просмотра изображений, что позволяет определить наличие изменений не только в долевым и в сегментарных ветвях, но и в ряде субсегментарных артерий. Патологические изменения помимо наличия «старого» тромботического материала могут включать локальные утолщения стенки сосуда, сужения в устье сосудов и на их протяжении, окклюзии, внутрисосудистые структуры в виде мембран и перемычек. При выявлении изменений в нескольких ветвях легочных артерий можно сделать вывод о высокой вероятности тромбоэмболического характера ЛГ. Важно отметить, что разрешающая способность современных КТ-сканеров ограничена и не позволяет определять очень тонкие мембранные и тяжистые структуры в просвете ЛА, особенно если размеры объекта не превышают 2-3 мм. В ряде случаев развивается кальцификация «старого» тромботического материала, и КТ может оказать неоценимую помощь в определении локализации кальциноза.

Данные КТ-АПГ должны быть записаны на электронный носитель или компакт-диск (в виде файлов DICOM или аналогов) для возможности «динамичного» посрезового просмотра с использованием персонального компьютера. Запись исследования на рентгеновскую листовую пленку малоинформативна. КТ позволяет выявить не только стенотические изменения сосудов легких, но и нарушения перфузии легочной ткани по характеру контрастирования паренхимы. В некоторых случаях контрастирование паренхимы настолько неравномерно, что на сканах определяется мозаичное контрастирование. Четко выраженная мозаичность сегментов обычно свидетельствует о хорошем прогнозе оперативного лечения. Контрастирование исключительно прикорневых зон не является истинной мозаичностью и нередко наблюдается при микрососудистых формах ЛГ [14,15,66].

Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, КТ позволяет диагностировать и другие заболевания легких. Помимо состояния артериального русла, КТ может дать исчерпывающую информацию обо всех внутригрудных структурах, что важно для подтверждения диагноза и построения плана оперативного лечения. Перед выполнением операции следует учитывать состояние легочной паренхимы, бронхиального дерева, легочных вен. Нередко у больных ХТЭЛГ отмечается умеренное увеличение внутрилегочных и средостенных лимфатических узлов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется у больных с ЛГ для оценки структурных и функциональных изменений сердца и легочных сосудов, но обычно не используется в рутинной практике. Главными преимуществами метода являются: трехмерный способ получения изображений без артефактов от костей и легочных полей, отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, естественный контраст от движущейся крови [15,33]. МРТ с контрастированием позволяет получить уникальную информацию о структуре миокарда, с высокой точностью выявить участки некроза и фиброза миокарда [76].

К недостаткам МРТ относится высокая стоимость, частое появление артефактов, менее высокое пространственное разрешение, чем у КТ. МРТ может быть применена для оценки функции ПЖ при противоречивых данных ЭхоКГ и недостаточной

визуализации ПЖ. Метод МРТ является «золотым» стандартом в определении объемов полостей сердца, сократимости ПЖ и структуры миокарда. С помощью МРТ можно оценить и такой важный гемодинамический параметр у больных ХТЭЛГ, как СВ.

Для визуализации легочного русла используется внутривенное введение контрастного препарата на основе гадолиния с последующим сканированием в момент прохождения контрастного препарата через легочные артерии. Однако, диагностические возможности МР-ангиографии пока уступают КТ [32,54].

Посредством особых последовательностей МРТ можно оценить перфузию легочной ткани и визуализировать зоны нарушенной перфузии [54].

Инвазивная диагностика

Катетеризация правых отделов сердца необходима для подтверждения диагноза ЛГ/ ХТЭЛГ и определения степени тяжести заболевания и эффективности проводимого лечения (табл. 6.3.1.) [19,20,48]. Исследование должно проводиться на базе экспертного центра специалистом по рентгенэндоваскулярным вмешательствам с соответствующим опытом. В качестве венозного доступа чаще всего используются яремный или подключичный кубитальный, феморальный, что зависит от опыта центра. Тип венозного доступа непосредственно влияет на риск развития периферического осложнения. Среди имеющихся вариантов венозного доступа наиболее безопасным представляется кубитальный [93].

При проведении КПОС немаловажную роль играет техническая сторона процедуры, так преобразователь давления (камера), должна быть откалибрована и расположена на уровне средней подмышечной линии. От работы камеры напрямую зависит точность измерения основных показателей [69].

При проведении КПОС должны быть измерены следующие параметры: давление в правом предсердии (ДПП), давление в ПЖ и ДЛА, ДЗЛА и насыщение смешанной венозной крови кислородом (SvO₂) [78].

Диагноз ХТЭЛГ при подтверждении гемодинамических критериев прекапиллярной ЛГ и наличии множественных стенозирующих и/или окклюзирующих поражений ветвей ЛА [20,46]. Наибольшую техническую сложность и, при этом ценность, при проведении КПОС представляет определение ДЗЛА, которое является отражением давления в посткапиллярном легочном русле. Уровень ДЗЛА > 15 мм рт. ст. имеет место при патологии левых отделов сердца различной этиологии и заболеваниях, сопровождающихся повышенным давлением в легочных венах.

Для измерения параметров центральной гемодинамики используется катетер Свана-Ганца с раздуваемым баллоном на конце. Баллон позволяет катетеру «проплывать» с током крови через правые камеры сердца в легочную артерию до состояния «заклинивания» в мелких ветвях сосудистого русла, после чего через дистальный порт катетера регистрируется посткапиллярное давление. У больных с тяжелой ЛГ при определении ДЗЛА возникают трудности с проведением катетера в ЛА, из-за увеличенной полости ПЖ и наличия гемодинамически значимой недостаточности трикуспидального и легочного клапанов, а также сложности с заклиниванием из-за выраженной извитости легочных артерий и наличия участков тромбоза в дистальном русле. ДЗЛА рекомендуется измерять трехкратно в нескольких нижнедолевых ветвях на высоте нормального выдоха [112]. При сомнительном результате измерений, рекомен-

дуется выполнять катетеризацию ЛЖ с определением конечно-диастолического давления [20,46].

На следующем этапе КПОС в обязательном порядке определяются три показателя: СВ, сердечный индекс (СИ) и ЛСС. Основными методами определения СВ являются: метод термодилуции и расчетный метод Фика. Наиболее широко в повседневной практике используется метод термодилуции ввиду простоты и быстроты выполнения, однако он часто демонстрирует существенную погрешность у больных с ЛГ при низкой фракции выброса, наличии выраженной трикуспидальной недостаточности и недостаточности клапана ЛА или при наличии патологического сброса крови при врожденных пороках сердца. Неточность измерения СВ в этих случаях связана с тем, что создаются условия, при которых температура крови, регистрируемая датчиком, быстрее возвращается к исходной, имитируя высокий СВ. Тем не менее в настоящее время основным методом измерения СВ остается термодилуция [55,82].

Измерение СВ по методу Фика основано на определении разницы в содержании кислорода в артериальной и венозной крови малого круга кровообращения, а также одновременном определении потребления кислорода в минуту. При отсутствии спирометра потребность в кислороде вычисляется исходя из параметрических данных больного (непрямой метод Фика). В ряде случаев метод Фика также может демонстрировать существенные неточности при измерении СВ, например, при синдроме Рейно, когда ориентироваться на сатурацию артериальной крови при помощи пульсоксиметра не представляется возможным или при патологическом сбросе крови. Правильная оценка СВ позволяет определить величину ЛСС, которая является наиболее важным прогностическим фактором при выполнении операции ЛЭЭ.

При подозрении на ХТЭЛГ, селективная АПГ остается «золотым стандартом» диагностики и является обязательным этапом в рамках КПОС для определения типа поражения и отбора кандидатов на операцию ЛЭЭ [44,47].

При АПГ чрезвычайно важно добиться качественного изображения легочного сосудистого русла, для этого рекомендовано использовать достаточный объем и скорость введения контрастного вещества и выполнять съемку в режиме дигитальной субтракции. АПГ должна выполняться в двух проекциях для каждого легкого (прямой и боковой), на вдохе, с увеличением, позволяющем визуализировать все легкое, оценить степень нарушения субплевральной перфузии, детально изучить характер поражения каждой ветви (стеноз, линейные или сетчатые дефекты наполнения, тотальная обструкция) [95].

Оценка состояния сосудов легких у больных ХТЭЛГ при планировании хирургической или эндоваскулярной коррекции должна выполняться в режиме сопоставления данных инвазивной АПГ и КТ-АПГ [98].

В ходе подготовки к ЛЭЭ у пациентов старше 40 лет, одновременно с АПГ показано выполнение селективной коронарной ангиографии.

6.4. Этап IV. Оценка функционального статуса и лабораторных показателей

Функциональная способность

Объективная оценка функциональной способности больных с ХТЭЛГ необходима для оценки тяжести заболевания и динамики клинического состояния на фоне проводимой терапии [13,19]. Для характеристики тяжести ХТЭЛГ оценивается ФК

(ВОЗ) (табл. 6.4.1.). Дистанция в Т6МХ обратно коррелирует с ФК. Тест обычно дополняется оценкой одышки по Боргу. Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время Т6МХ указывает на повышенный риск летальности. Дистанция в Т6МХ является первичной конечной точкой в большинстве РКИ у больных с ХТЭЛГ и ЛАГ [14,48].

Кардиопульмональный нагрузочный тест

Хотя до настоящего времени отсутствуют убедительные данные проспективных наблюдений за крупными когортами больных, кардиопульмональный нагрузочный тест можно рассматривать в качестве перспективного дополнительного диагностического инструмента для оценки функционального статуса пациентов с ХТЭЛГ (табл. 6.4.1.) [24,46,81]. В ретроспективном исследовании данные кардиопульмонального нагрузочного теста позволяли выявить ХТЭЛГ у больных после перенесенной ТЭЛА при отсутствии данных ЭхоКГ [109].

Лабораторная диагностика

Всем больным ХТЭЛГ в обязательном порядке должны проводиться рутинные лабораторные тесты: общий (уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ) и биохимический (оценка функции почек, печени, липидного спектра, содержания белка, электролитов, уровня мочевины, кислоты) анализы крови, коагулограмма, уровни D-димера, антитромбина III, протеина С для исключения тромбофилии, оценка гормональной функции щитовидной железы, определение титра антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину) и уровня β 2-гликопротеина (табл. 6.4.1.) [20,48].

При диагностике тромбофилических состояний особое внимание уделяется оценке антифосфолипидных антител, повышенного содержания фактора VIII, патологических изменений фибриногена и плазминогена, гомоцистеина [24,108]. Для исключения наследственной тромбофилии при подозрении на наличие ХТЭЛГ необходимо провести генетическое исследование [47]. Из генетических маркеров наибольшей значимостью обладают мутации протромбина, фактора V, липопротеина (a) [54,66].

6.5. Диагностический алгоритм при подозрении на ХТЭЛГ

При подозрении на наличие ХТЭЛГ рекомендуется направлять больных в экспертный центр для дообследования и решения вопроса об операбельности [20,66]. В группу скрининга ХТЭЛГ входят все пациенты с историей перенесенной ТЭЛА [13,48,108]. Каждый пациент с ЛГ неясного генеза должен обследоваться для исключения ХТЭЛГ. Больным в случае выявления клинических признаков и симптомов ЛГ рекомендуется проведение ЭхоКГ (табл. 6.3.2./ 6.3.3.). Перфузионная сцинтиграфия легких в планарном режиме (в 2-6 проекциях) или в томографическом режиме (однофотонная эмиссионная томография) является методом скрининга ХТЭЛГ первого ряда и рекомендуется для исключения заболевания, так как чувствительность метода значительно превышает таковую при КТ (рис. 3) [1,107]. При выявлении нормальной перфузии легких диагноз ХТЭЛГ исключен. При низкой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ следует провести кардиопульмональный нагрузочный тест для оценки физической работоспособности и нарушений газообмена [109].

При невозможности проведения вентиляционной сцинтиграфии рекомендуется сопоставить данные перфузионной сцинти-

Таблица 6.4.1. Рекомендации по оценке функционального статуса и лабораторных показателей у больных с ХТЭЛГ (этап IV)
Table 6.4.1. Recommendations for assessing functional status and laboratory parameters in CTEPH patients (stage IV)

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется оценка функционального класса в соответствии с функциональной классификацией ВОЗ у всех больных ХТЭЛГ при первичной диагностике и в ходе динамического наблюдения [19,20,24.48].	I	C
Рекомендуется проведение теста 6-минутной ходьбы всем больным ХТЭЛГ при первичной диагностике и в ходе динамического наблюдения [19,20,24.48].	I	A
Кардиопульмональный нагрузочный тест рекомендуется для выявления ХТЭЛГ у пациентов с симптомами после перенесенной ТЭЛА, а также оценки функционального статуса больных при первичной диагностике ХТЭЛГ и в ходе динамического наблюдения [24.54].	IIa	C
Рекомендуется проведение общего анализа крови с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ у всех больных ХТЭЛГ при первичной диагностике и динамическом наблюдении [19,20,24.48].	I	C
Рекомендуется проведение биохимического анализа крови (креатинин, натрий, калий, аспаратаминотрансфераза (АСТ)/ аланинаминотрансфераза (АЛТ), билирубин, мочевиная кислота) у всех больных ХТЭЛГ при первичной диагностике и динамическом наблюдении [19,20,24.48].	I	C
Рекомендуется оценка коагулограммы, определение D-димера, антитромбина III, протеина С для исключения тромбофилии у всех больных ХТЭЛГ при первичной диагностике и динамическом наблюдении [19,20,24.48].	I	C
Рекомендуется оценка титра антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, β 2-гликопротеин) после отмены антикоагулянтной терапии при подозрении на наличие ХТЭЛГ при первичной диагностике [19,20,24.48].	I	C
Рекомендуется генетическое исследование для исключения наследственной тромбофилии при подозрении на наличие ХТЭЛГ при первичной диагностике [20,24.48].	I	C

графии и КТ легких. Отсутствие изменений легочной ткани – фиброзных и воспалительных изменений, буллезной эмфиземы и др. в областях сниженной перфузии указывает на ХТЭЛГ. В настоящее время существуют и другие методы оценки перфузии легочной ткани. МРТ, двухэнергетическая КТ, АПГ также могут быть проведены в перфузионном режиме с диагностической ценностью, близкой к классической скintiграфии, однако длительность и стоимость этих исследований значительно выше [14, 105]. Большой практический интерес вызывают новые, совмещенные системы скintiграфии и КТ (однофотонная эмиссионная КТ/КТ), которые предоставляют детальную посрезовую картину перфузии легких в сопоставлении с другими анатомическими структурами грудной клетки.

Мультиспиральная КТ-АПГ показана при выявлении неясных или множественных дефектов перфузии по данным вентиляционно-перфузионной скintiграфии легких, а также при отсутствии возможности проведения перфузионных исследований (рис. 3) [8,15,109]. Метод в большом проценте случаев позволяет установить диагноз ХТЭЛГ. КТ-АПГ является основным методом топической диагностики поражения ЛА, позволяет выявить полную обструкцию, стеноз, стриктуры или неровности-хронические тромбоэмболические поражения сегментарных, долевых легочных артерий, основного ствола ЛА [54]. КТ имеет преимущества при выявлении коллатералей бронхиальных артерий и мозаичной перфузии, патологии средостения и другой патологии, маскирующей хроническую ТЭЛА. КТ-АПГ, наряду с инвазивной АПГ, служит важным диагностическим методом при решении вопроса об операбельности больного, однако врачам неэкспертных центров не рекомендуется делать вывод о неоперабельности больного, полагаясь только на данные КТ.

Для определения лечебной стратегии проводится инвазивное исследование-катетеризация правых отделов сердца и селективная АПГ как «золотой» стандарт диагностики [20,24,46,66,109]. Основным преимуществом инвазивной диагностики является возможность не только получить изображения, но и оценить параметры гемодинамики. Соблюдение методологических

аспектов КПОС и ангиопульмонографии, сравнение рентгенологических изменений с показателями гемодинамики является ключевым моментом в определении операбельности пациентов и степени риска при проведении операции ЛЭЗ. Проведение коронарной ангиографии требуется пациентам-кандидатам на ЛЭЗ при наличии факторов риска ИБС и возрасте старше 40 лет.

6.6. Определение операбельности пациентов

В определении операбельности больного первостепенное значение играет анатомия поражения легочных артерий и тяжесть ЛГ. Пациенты должны быть обследованы по трем направлениям:

1. Тип и степень нарушения перфузии различных отделов легких.
2. Параметры центральной гемодинамики.
3. Характер и распространенность поражения легочных артерий [3,4,16].

Характер поражения легочных артерий определяется при сравнении данных, полученных при инвазивной АПГ с данными КТ-АПГ (в ряде случаев с 3D реконструкцией). Анализ двух исследований одновременно, позволяет максимально исключить возможные ошибки. Хирургической бригаде важно определить соответствуют ли дефекты перфузии стенотическим изменениям в сегментарных и долевых ЛА. Если в большинстве дефектов перфузии не имеют конкретного патологического субстрата в виде обструкции ветви ЛА, операбельность больного может быть поставлена под сомнение. Точно также, операбельность может ставиться под сомнение в случае несоответствия гемодинамических расстройств перфузионным и стенотическим изменениям. При предоперационном уровне ЛСС более 15 ЕД Вуда операции ЛЭЗ сопровождаются большей частотой осложнений и летальности [4,11]. В этой группе наблюдается также более высокий уровень ДЛА и ЛСС после операции. Несмотря на это, даже более высокие цифры ЛСС не рассматриваются большинством хирургов как абсолютное противопоказание к операции. Отчетливый проксимальный характер поражения, даже при вы-



Рисунок 3. Диагностический алгоритм
Figure 3. Diagnostic algorithm

соком ЛСС, свидетельствует о потенциальной эффективности и безопасности операции.

Более простой способ определения операбельности больного основан на подсчете проксимально пораженных ветвей, доступных хирургии, и количества соответствующих им сегментов. Восстановление кровообращения в 10-12 сегментах (по 5-6 в каждом легком или эквивалентно) приводит к значительному регрессу ЛГ.

Общая оценка операбельности также должна включать такие факторы, как опыт и возможности хирургической команды, профиль сопутствующих заболеваний, возраст, конституцию пациента, психосоциальные и экономические ограничения в послеоперационном периоде (например, возможность терапии варфарином с адекватным контролем международного нормализованного отношения (МНО) по месту жительства). Так в международном регистре на отдаленную летальность после операции ЛЭЭ оказывали влияние – ФК IV (ВОЗ), повышенное ДПП, резидуальная ЛГ, осложненное течение послеоперационного периода, одномоментные вмешательства на сердце, онкологический анамнез, хронический диализ. Смертность снижалась у больных, перенесших эпизод острого венозного тромбоза [41]. До операции предвидеть осложненное течение послеоперационного периода и резидуальную ЛГ невозможно. Тем не менее,

исходя из данных обследования возможен вывод эксперта о высоком риске ЛЭЭ при сочетании нескольких факторов.

Оценка операбельности пациента должна проводиться мультидисциплинарным консилиумом экспертного центра ЛГ. В случае неоперабельности, больной должен быть консультирован мультидисциплинарным консилиумом другого экспертного центра легочной гипертензии (принцип «второго мнения»).

6.7. Дифференциальная диагностика

ХТЭЛГ является потенциально излечимой патологией с помощью ЛЭЭ, ее следует отличать от других заболеваний, сопровождающихся присутствием тромботических, фиброзных и других изменений в легочных артериях. Прежде всего необходимо провести дифференциальный диагноз ХТЭЛГ и всех микроваскулярных форм ЛГ (табл. 6.7.). Значительные трудности представляют больные с возможным вторичным тромбообразованием, как осложнением высокой ЛГ. Отсутствие указаний на перенесенную ТЭЛА, несоответствие изменений крупных легочных сосудов величине ЛСС, диффузное снижение перфузии легочной ткани по периферии обоих легких, могут свидетельствовать в пользу тромбозов *in situ* [14,46]. Решающую роль играет качественно проведенная АПГ и КПОС. Повышение ЛСС более 20 ЕД Вуда не исключает ХТЭЛГ, но более свойственно микроваскулярным фор-

Таблица 6.6. Соотношение риск/ польза для ЛЭЭ по материалам 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ (Ницца, 2018г) [66].

Table 6.6. Risk / benefit ratio for PEA based on the 6th World Symposium on PH (Nice, 2018) [66].

	Низкий риск с предсказуемым долгосрочным результатом ЛЭЭ	Высокий риск с менее предсказуемым долгосрочным результатом ЛЭЭ*
Анамнез: тромбоз глубоких вен нижних конечностей	есть	нет
Коморбидная патология	отсутствует	Заболевания легких или патология левых отделов сердца
ФК (ВОЗ)	II-III	IV
Данные обследования: дисфункция ПЖ	есть	нет
Визуализация: двусторонние поражения нижедолевых ЛА АПГ	есть	нет
Гемодинамика	ЛСС <1000 дин/см/с ⁻⁵ , пропорционально числу и распространенности поражений; высокое пульсовое ДЛА	ЛСС > 1200 дин/см/с ⁻⁵ , не пропорционально числу и распространенности поражений; высокое диастолическое ДЛА

* не является противопоказанием для ЛЭЭ

* not a contraindication for PEA

Таблица 6.7. Дифференциальная диагностика ХТЭЛГ в зависимости от локализации поражений легочных артерий

Table 6.7. Differential diagnostics of CTEPH depending on the localization of pulmonary artery lesions

1. Прекапиллярная ЛГ	2. Поражение легочных капилляров	3. Посткапиллярная ЛГ
• острая ТЭЛА • ЛАГ • тромбоз <i>in situ</i> (при ВПС) • васкулиты • саркоидоз • ангиосаркома • нетромботические эмболии (опухоли, паразиты, гистоплазмоз, инородные тела (талык)) • болезнь Ослера-Рандю • атрезия легочных сосудов • синдром Суайра-Джеймса • болезнь Реклингхаузена • гемоглобинопатии	• легочный капиллярный гемангиоматоз	• легочная вено-окклюзионная болезнь • медиастинальный фиброз • шистосомоз

мам ЛАГ. Другим признаком поражения микрососудистого русла является отсутствие перфузии в кортикальных слоях легких.

ХТЭЛГ следует отличать от более редкого заболевания – васкулита легочных артерий [20,54]. При васкулите в период обострения наблюдаются признаки воспаления и утолщения стенки сосуда, а в отсроченную фазу – деформации с формированием стенозов и тромбозов. Подтверждением воспалительного генеза заболевания могут служить изменения сосудов большого круга кровообращения, сходные с изменениями при синдроме Такаюсу.

Схожую с ХТЭЛГ ангиографическую картину имеет ангиосаркома ЛА [26,46]. Опухоль растет по интима легочной артерии и имеет неровную поверхность, что делает ее очень похожей на крупный пристеночный тромб. Характерным отличием опухоли от тромба является преимущественно центральное расположение. Поражение легочного клапана и ствола легочной артерии типично для ангиосаркомы и редко наблюдается при ХТЭЛГ. Со

временем опухоль может прорасти в дистальные ветви ЛА. Во многих случаях возможно удаление опухоли оперативным путем с последующими курсами химиотерапии, однако риск рецидива крайне высок.

Экстравазальная компрессия легочных сосудов редко приводит к развитию ЛГ и обычно вызвана онкологическими заболеваниями. Фиброзирующий медиастинит характеризуется разрастанием соединительной ткани в средостении с компрессией прилегающих структур. Легочные артерии обычно поражаются только после того, как процесс захватывает полые или легочные вены. КТ позволяет с уверенностью диагностировать состояния, приводящие к экстравазальной компрессии ЛА [14,46].

6.8. Хроническая тромбоэмболическая болезнь

ХТЭБ характеризуется аналогичными ХТЭЛГ клиническими симптомами и диагностическими критериями за исключением наличия ЛГ в покое [66,109] (табл. 6.8). Естественное течение

Таблица 6.8. Сравнительная характеристика хронической тромбоэмболической гипертензии и хронической тромбоэмболической болезни [66]
Table 6.8. Comparative characteristics of chronic thromboembolic hypertension and chronic thromboembolic disease [66]

Диагностические критерии	ХТЭЛГ	ХТЭБ
Симптомы	Одышка при нагрузке	Одышка при нагрузке
Легочная гипертензия	Есть в покое	Нет в покое
КПОС при нагрузке	-	Наклон отношения ср.ДЛА/СВ>3 мм рт. ст. *л ⁻¹ *мин ⁻¹
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких	Дефекты перфузии	Дефекты перфузии
Ангипульмонография (КТ или цифровая субтракционная)	Типичные признаки ХТЭЛГ	Типичные признаки ХТЭЛГ
Кардиопульмональный нагрузочный тест	-	Нет вентиляционных ограничений, декондиционирование
Трансторакальная эхокардиография	Признаки ЛГ	Нет патологии миокарда левого желудочка и клапанов
Антикоагулянтная терапия	Как минимум 3 мес.	Как минимум 3 мес.

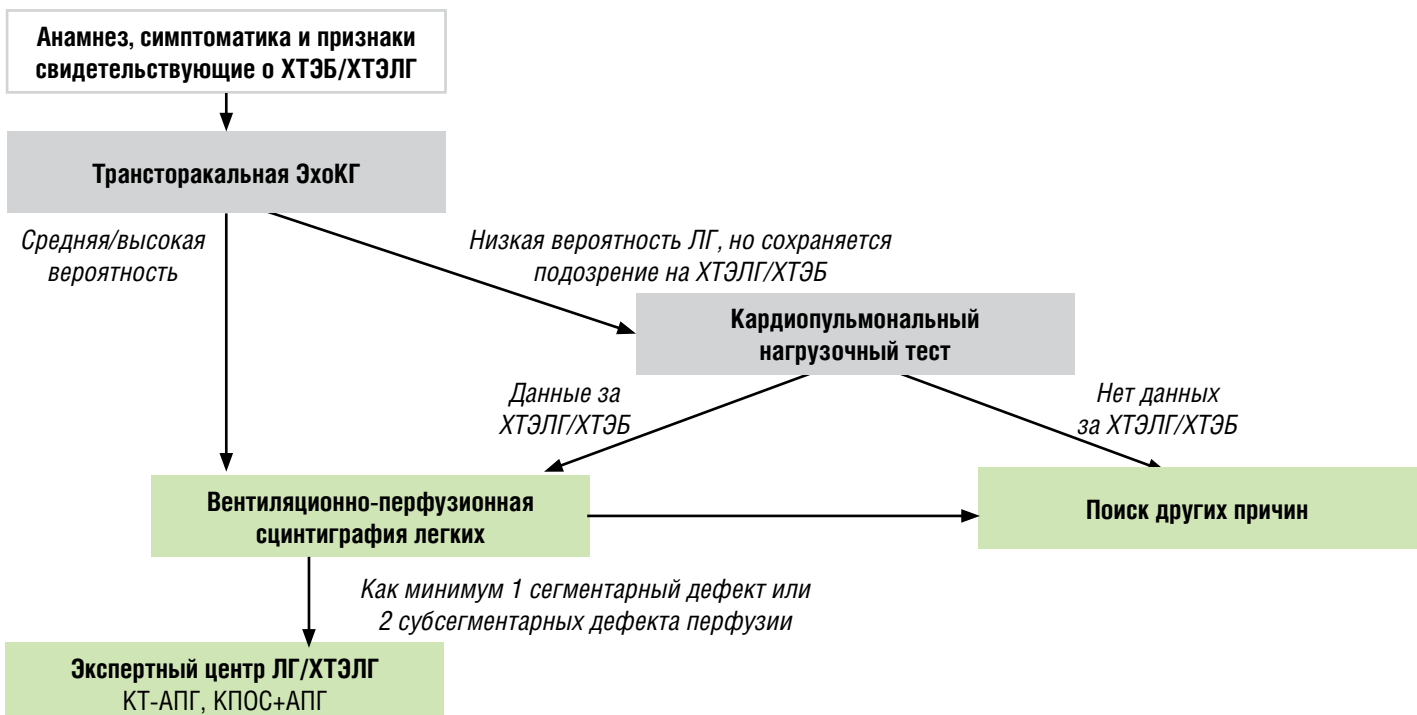


Рисунок 4. Алгоритм обследования пациентов с подозрением на ХТЭЛГ и ХТЭБ [109].

Figure 4. Algorithm for examining patients with suspected CTED and CTED [109].

Примечания: Признаками ХТЭЛГ/ХТЭБ при кардиопульмональном нагрузочном тесте: являются ограничение физической работоспособности и нарушение легочной перфузии (снижение $PETCO_2$, повышение $P(a-ET) CO_2$, $EQ O_2$, $EQ CO_2$, наклон VE/VCO_2 или $P(A-a) O_2$).

Notes: Signs of CTED / CTED during cardiopulmonary exercise testing are: limitation of physical performance and impaired pulmonary perfusion (decreased $PETCO_2$, increased $P(a-ET) CO_2$, $EQ O_2$, $EQ CO_2$, slope VE / VCO_2 or $P(A-a) O_2$).

ХТЭБ изучено недостаточно и пока не установлено, может ли ХТЭБ приводить к развитию ХТЭЛГ [66].

Основной клинический признак ХТЭБ – снижение переносимости физической нагрузки – может быть выявлен при кардиопульмональном нагрузочном тесте. Согласно диагностическому алгоритму Кельнской группы экспертов, при подозрении на ХТЭЛГ/ХТЭБ по данным клинического обследования, но низкой вероятности ЛГ при эхокардиографии обязателен кардиопульмональный нагрузочный тест (рис. 4) [109].

Операция ЛЭЭ при ХТЭБ приводит к клиническому улучшению, однако может сопровождаться и характерными ранними осложнениями (субдуральные гематомы, трахеостомия) [101]. Тактика лечения ХТЭБ к настоящему времени окончательно не определена. Согласно материалам VI Всемирного симпозиума по ЛГ (Ницца, 2018), рекомендации по лечению ХТЭЛГ не могут применяться для ХТЭБ, что требует дальнейшего изучения [66].

7. ЛЕЧЕНИЕ

7.1. Общие рекомендации

Общие меры и стандартное лечение у неоперабельных или ожидающих ЛЭЭ больных ХТЭЛГ подобны таковым при ЛАГ [19,24,48]. Соблюдение общих мероприятий позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания вследствие воздействия внешних факторов

Физическая активность

Больные с ХТЭЛГ должны выполнять нагрузки в пределах физической активности, возможной с учетом клинической симптоматики (табл. 7.1.1.) [21,24,46]. В повседневной жизни пациенты должны избегать возникновения выраженных симптомов – одышки, головокружений, боли в груди. Запрещаются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме. В то же время больным следует поддерживать адекватное состояние скелетной мускулатуры за счет выполнения ежедневных дозированных физических нагрузок, что способствует улучшению качества жизни и клинической симптоматики. Показана роль специальных программ по реабилитации больных в улучшении показателей физического статуса. Необходимым условием является постоянный контроль медицинского персонала за проведением комплекса реабилитации.

Беременность, роды, заместительная гормонотерапия в постменопаузальном периоде связаны с повышенным риском ухудшения течения заболевания и смертности. Беременность

противопоказана больным с неоперабельной или резидуальной формами ХТЭЛГ в связи с высокой материнской смертностью (30-50%) [19,24]. Всем пациенткам репродуктивного возраста должны быть рекомендованы соответствующие методы контрацепции (табл. 7.1.2.). Предпочтительно использование эстроген-несодержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации. При оценке мер контрацепции важно подчеркнуть, что барьерные методы безопасны, но не обеспечивают надежного контрацептивного эффекта. Препараты прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, этоноргестрел) эффективны и безопасны в связи с отсутствием потенциального риска, связанного с применением эстрогенов, которые ранее применялись в оральных контрацептивах. Бозентан может снижать эффективность оральных контрацептивов, поэтому для достижения надежного эффекта целесообразно сочетать два метода контрацепции. Возможно применение интравагинальных препаратов. В случае беременности больная должна быть предупреждена о высоком риске летального исхода и необходимости прерывания беременности.

Заместительная гормональная терапия показана пациенткам с ХТЭЛГ в постменопаузе только при выраженных климактерических симптомах при условии достижения адекватной гипокоагуляции в результате антикоагулянтной терапии [19,24,58].

Путешествия

Гипоксия усугубляет вазоконстрикцию, поэтому во время авиаперелетов больным ХТЭЛГ с парциальным давлением O_2 в артериальной крови менее 8кПа (60 мм рт.ст.) необходимо проводить оксигенотерапию (табл. 7.1.2.) [21,24,48]. Скорость 2 л/мин. достаточна для повышения давления кислорода до уровня, соответствующего уровню моря. Всем пациентам, выезжающим в другие страны, важно рекомендовать иметь при себе медицинские документы, данные о местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, контактную информацию.

Психологическая поддержка и помощь

Информация о тяжести заболевания, полученная больными из немедицинских источников, приводит к повышенной тревоге или депрессии, что существенно снижает качество жизни таких пациентов. Часто диагноз становится причиной социальной изоляции, поэтому мотивация больных участвовать в сообществах больных крайне важна для повышения уверенности в себе, улучшения настроения и общего состояния. Для адапта-

Таблица 7.1.1. Рекомендации по физической активности

Table 7.1.1. Physical activity recommendations

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Больным с ХТЭЛГ рекомендуются ежедневные дозированные и регулируемые физические нагрузки, не вызывающие усугубления симптоматики [19,21,24]	I	C
Больным с ХТЭЛГ, получающим адекватную терапию, рекомендовано проведение реабилитации для улучшения физического статуса в рамках специальных программ под постоянным контролем медицинского персонала [21,48]	IIa	B
Больным с ХТЭЛГ не рекомендуются чрезмерные физические нагрузки [19,21,24]	III	C
Больным ХТЭЛГ не рекомендуются физические нагрузки, сопровождающиеся появлением выраженной одышки, синкопе, боли в груди [21,24]	III	C
Больным ХТЭЛГ не рекомендуются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме [21,24].	III	C

ции пациентов в жизни и обществе, понимания своей болезни показана помощь психолога или психиатра, а также поддержка других пациентов и их близких (табл. 7.1.2.) [21,24,46].

Профилактика инфекционных заболеваний

Возникновение пневмонии усугубляет течение заболевания, требует во всех случаях проведения быстрой диагностики и немедленного начала эффективного лечения. Следует рекомендовать пациентам вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции (табл. 7.1.2.) [19,24].

Хирургическая помощь

Предпочтительным видом анестезиологического пособия является местная, проводниковая или эпидуральная анестезия, которая переносится лучше, чем общая анестезия (табл. 7.1.2.) [21,24]. Необходимо заблаговременно осуществлять перевод больных с пероральной антикоагулянтной терапии на подкожное или внутривенное введение препаратов. Хирургические вмешательства связаны с повышенным риском, особенно при ФК IV, а также в случае торакальной или абдоминальной операции. В периоперационном периоде обязательно проводится терапия гепарином.

Контроль уровня гемоглобина

Пациенты крайне чувствительны к снижению уровня гемоглобина в крови, поэтому даже невыраженная анемия требует быстрого эффективного лечения. Гемозксфузии больным ХТЭЛГ не показаны.

7.2. Оперативное лечение: легочная эндартерэктомия

С начала 60-х годов XX века для лечения ХТЭЛГ применяют операцию двусторонней ЛЭЭ. Эта операция стала стандартом лечения заболевания и, как показали данные международного регистра ХТЭЛГ, является залогом благоприятного прогноза (табл. 7.2.1.) [14,21,66,85]. После успешного оперативного лечения у большинства больных удается значительно снизить ЛСС и уменьшить риск развития декомпенсации ПЖ. ЛЭЭ является методом выбора при лечении ХТЭЛГ.

7.2.1. Показания и противопоказания

Показаниями к операции ЛЭЭ являются:

-Верифицированный диагноз ХТЭЛГ.

-Доказанный тромбоэмболический генез ЛГ при соответствующих изменениях легочных артерий.

-ЛСС >300 дин/см/с-5, при этом срДЛА >25 мм рт. ст. (при физической нагрузке >30-35 мм рт. ст.

В клиниках экспертного уровня ЛЭЭ выполняются при более низких показателях ЛСС (ЛГ при нагрузке), если больной не удовлетворен качеством жизни [14,21,46,109].

Противопоказания:

- Малодоступное или недоступное операции поражение легочных артерий наиболее значимое противопоказание к операции, поскольку обуславливает высокий риск рецидива ЛГ в раннем послеоперационном периоде. Степень хирургической доступности поражения должна определяться хирургом-экспертом, исходя из опыта клиники.

- Заболевания легочной ткани- интерстициальные и обструктивные заболевания легочной ткани тяжелой и средней степени тяжести (альвеолиты, интерстициальные пневмонии, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), сопровождающиеся выраженными изменениями вентиляционных показателей- способствуют нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения в послеоперационном периоде.

- Фиксированная посткапиллярная легочная гипертензия (кардиомиопатии, тяжелая диастолическая дисфункция ЛЖ, обструкция легочных вен после аблационных процедур и др.).

- Тяжелая дисфункция печени, с нарушением ее белково-синтетической функции и расстройствами коагуляционного каскада

- Тяжелая почечная недостаточность, вызванная не застойными явлениями, а самостоятельным заболеванием почек.

- Активные источники кровотечения и расстройства коагуляционного каскада. Больной должен получать лечебные дозы антикоагулянтов сразу после операции и далее в течение всей жизни. Кровохарканье, язвы желудочно-кишечного тракта, тромбоцитопения, антифосфолипидный синдром могут стать причиной жизнеугрожающего кровотечения после операции.

- Противопоказания к проведению искусственного кровообращения с циркуляторным арестом - острые расстройства коро-

Таблица 7.1.2. Рекомендации по общим мероприятиям

Table 7.1.2. Recommendations for general measures

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Больным с ХТЭЛГ рекомендуется вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции [19,21,48]	I	C
Пациентам с ХТЭЛГ рекомендована помощь психолога/ психиатра [19,21,48]	I	C
Назначение O ₂ во время авиаперелетов показано больным ХТЭЛГ с ФК III-IV (ВОЗ) при парциальном давлении O ₂ в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.) [19,21,24]	IIa	C
При проведении хирургических вмешательств больным с ХТЭЛГ эпидуральная анестезия рекомендуется в качестве первого выбора [19,21,24]	IIa	C
Пациенткам с ХТЭЛГ рекомендуется надежное предохранение от беременности [19,21,24]	I	C
Рекомендуется использование эстроген-несодержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации пациенткам с ХТЭЛГ в репродуктивном периоде [19,21]	I	C
Заместительная гормональная терапия рекомендуется пациенткам ХТЭЛГ в постменопаузе при выраженных климактерических симптомах на фоне адекватной антикоагулянтной терапии [19,21]	IIa	B

нарного и мозгового кровообращения, объемные образования головного мозга, выраженные стенотические изменения брахиоцефальных артерий, некорректируемая дисгормональная патология щитовидной железы.

Зарубежные регистры позволили установить, что около 30-40% больных ХТЭЛГ являются неоперабельными в силу дистального поражения легочного русла или в силу наличия противопоказаний. Ведущей клиникой по хирургическому лечению ХТЭЛГ г. Сан-Диего (США) была разработана хирургическая классификация заболевания с выделением по анатомическому принципу 5 типов поражения легочных артерий (табл. 7.2.2.) [75].

Таблица 7.2.2. Хирургическая классификация тромботических поражений при ХТЭЛГ

Table 7.2.2. Surgical classification of thrombotic lesions in CTEPH

Уровень	Характер поражения
0	Отсутствует видимое тромботическое поражение
I	Тромбы начинаются в основных ветвях ЛА
IC	Полная окклюзия одной из легочных артерий
II	Интимальные утолщения и фиброз начиная от долевых или от нисходящих артерий
III	Поражение от уровня сегментарных ветвей
IV	Поражение от уровня субсегментарных ветвей

Большинство экспертных клиник выполняют операции больным с I-III уровнями поражения. Тем не менее по мере накопления опыта в лечении больных ХТЭЛГ возможно постепенное

совершенствование техники операций ЛЭЭ и расширение круга операбельных больных за счет IV уровня поражения легочных артерий [14,27,40,75]. Эффективное устранение стенотических изменений легочных артерий и хорошие показатели циркуляции после операции ЛЭЭ обычно являются гарантами гладкого послеоперационного периода.

7.2.2. Подготовка к операции

В настоящее время решение о выполнении процедуры имплантации кава-фильтра перед операцией принимается на основании анализа индивидуальных характеристик пациента и предпочтений врача [14,46]. Перед операцией следует стремиться к уменьшению проявлений застойной сердечной недостаточности, почечной и печеночной дисфункции. При признаках выраженной дисфункции ПЖ возможно проведение курса ЛАГ-специфической терапии (риоцигуат, илопрост, мацитант, силденафил, бозентан) в течение не более 1-3 мес. (см. раздел 7.3.2.). Эффективность длительной терапии ЛАГ-специфическими препаратами, как моста к операции ЛЭЭ, пока не нашла подтверждения в исследованиях [14,42,66]. Лечение антикоагулянтами пациенты должны получать вплоть до момента операции. С этой целью больного переводят на лечение гепарином или низкомолекулярными гепаринами.

7.2.3. Оснащение операционной

Проведение операции ЛЭЭ требует от бригады врачей опыта проведения торакальных и сердечно-сосудистых операций. Необходимы средства инвазивного мониторингирования давле-

Таблица 7.2.1. Рекомендации по хирургическому лечению пациентов с ХТЭЛГ

Table 7.2.1. Recommendations for the surgical treatment of CTEPH patients

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Легочная эндартерэктомия в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения рекомендуется пациентам с верифицированной ХТЭЛГ с ФК II-IV (ВОЗ) в условиях экспертного центра [21,46,66].	I	C
В ряде случаев у пациентов с проксимальным поражением ЛА при отсутствии дистального поражения, а также при сопутствующей неврологической патологии (инсульт в анамнезе, др.) возможно выполнение ЛЭЭ без остановки кровообращения.	IIb	C
Легочная эндартерэктомия в условиях экспертного центра рекомендуется пациентам с ХТЭБ и ЛГ при физической нагрузке (срДЛА >30 мм рт. ст.), если больной не удовлетворен качеством жизни [21,46,66,109].	IIa	C
Рекомендуется дополнить ЭЭ ушиванием открытого овального окна или дефекта межпредсердной перегородки, коронарным шунтированием, операцией на клапанном аппарате при наличии сопутствующей патологии [21,46].	I	C
Проведение ЛЭЭ не рекомендуется пациентам ХТЭЛГ при преимущественно недоступном для операции поражении легочных артерий, учитывая высокий риск рецидива ЛГ в раннем послеоперационном периоде [21,66,109].	III	C
Имплантация кава-фильтра не рекомендуется перед операцией ЛЭЭ [21,46].	III	C
Проведение пластики трикуспидального клапана у больных ХТЭЛГ с относительной трикуспидальной регургитацией не рекомендуется [20,24].	III	C
Рекомендуется установка катетера Свана-Ганца для гемодинамического мониторинга во время и после операции [21,46].	I	C
При резидуальной ЛГ после ЛЭЭ рекомендуется назначение ингаляционного оксида азота 10-80 ppm или илопроста по схеме: 10 мкг каждые 3-4 часа через контур ИВЛ до 8 ингаляций в сутки в течение 3-4 суток с последующим назначением пероральной специфической терапии при сохранении резидуальной ЛГ [21,71].	IIa	C

ния в полостях сердца и гемодинамики. Для оценки состояния сердца применяется чреспищеводная ЭхоКГ. В распоряжении бригады должны быть системы для бронхоскопии, бронхологических процедур [29]. В стандартное оснащение операционной и палаты интенсивной терапии должны входить системы для проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [21,57].

7.2.4. Оперативное вмешательство

Классический вариант операции ЛЭЗ из легочных артерий проводится с использованием искусственного кровообращения в условиях глубокой гипотермии [62,66]. Операции проводятся из срединной стернотомии и, практически во всех случаях, на обоих легких (билатеральная эндартерэктомия). Для наиболее полного удаления тромботического материала применяются периоды полной остановки кровообращения, не превышающие общепринятые лимиты безопасности. Доступ к левой ЛА обычно осуществляется от основного ствола, к правой ЛА — в промежутке между верхней поллой веной и восходящей аортой [62,66].

Проведение операций в другом формате и условиях может сопровождаться высоким количеством осложнений или быть низкоэффективным. Основным принципом операции является удаление старого тромботического материала вместе с интимомедиальным слоем. Эта методика позволяет выполнить наиболее полное устранение обструктивных изменений в артериях. Эффективность удаления тромботического материала зависит

как от степени квалификации оперирующей бригады, так и от особенностей строения удаляемого материала. Рыхлые тромбы по сравнению с плотной фиброзной тканью более трудны для удаления.

Когда поступление крови из дистальных отделов легочного русла начинает затруднять выполнение эндартерэктомии, останавливают искусственное кровообращение. При этом хирург получает возможность завершить эндартерэктомию качественно в условиях сухого поля. Операция заканчивается ушиванием легочных артерий. Относительная трикуспидальная регургитация в большинстве случаев коррекции не требует и уменьшается по мере уменьшения объема ПЖ. При необходимости возможно выполнение дополнительных вмешательств на сердце и сосудах — сужение дилатированных легочных артерий, ушивание открытого овального окна, удаление электродов кардиостимулятора, коронарное шунтирование, пластика трикуспидального клапана при его органическом поражении и другие вмешательства [14,62,66].

7.2.5. Послеоперационный период и возможные осложнения

Ранний послеоперационный период характеризуется повышенным ЛСС и признаками низкого наполнения ЛЖ. Это вызвано тем, что у большинства больных в результате ИК возникает обратимое повреждение микрососудистого русла, которое при нормальном течении имеет тенденцию к постепенному разрешению в ближайшие 12-24 ч. В раннем послеоперационном

Таблица 7.2.3. Рекомендации по ведению больных после операции ЛЭЗ

Table 7.2.3. Recommendations for the management of patients after PEA

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
В раннем послеоперационном периоде после ЛЭЗ рекомендуется активная диуретическая терапия с учетом показателей сердечного выброса, наполнения правого желудочка (центральное венозное давление) и ДЛА [21,27,29,80].	I	C
Гепаринотерапию рекомендуется возобновлять как можно раньше после окончания ЛЭЗ с постепенным титрованием дозы по показателям АВС, АЧТВ [80].	I	C
У больных с антифосфолипидным синдромом не рекомендуется использовать стандартные референсные значения АВС и АЧТВ [14,21].	III	C
Рекомендуется выполнять рентгенографию органов грудной клетки по меньшей мере однократно в сутки в течение первых 4х суток после операции ЛЭЗ [29,80].	I	C
Рекомендуется с периодичностью не реже 1 раза в 6 часов выполнять замеры сердечного выброса, ЛСС и уровня лактата в первые сутки после операции ЛЭЗ [80].	I	C
При появлении новых инфильтративных теней на обзорной рентгенографии грудной клетки рекомендуется в первую очередь исключить реперфузионный отек легкого и бронхиальное кровотечение, как наиболее опасные осложнения [62,80].	IIa	C
При подозрении на повторную ТЭЛА или тромбоз легочных артерий после операции ЛЭЗ рекомендуется проведение КТ-АПГ [14,20].	I	C
Рекомендуется наличие круглосуточной службы по проведению бронхоскопии, бронхологических процедур, бронхоокклюзии [29,57].	I	C
Рекомендуется наличие круглосуточной возможности подключения системы ЭКМО [57,87].	I	C
Рутинное проведение бронхоскопии не показано после операций ЛЭЗ [46].	IIb	C
Проведение тромболитической терапии в первые 14 суток после операции при тромбозе/тромбоэмболии легочных артерий сопряжено с высоким риском кровотечения и может быть выполнено только по жизненным показаниям [62].	IIb	C
Рекомендуется проведение контрольной КПОС через 6-12 мес после операции ЛЭЗ при отсутствии признаков резидуальной ЛГ [62,66].	IIa	C

периоде необходимо начать терапию прямыми антикоагулянтами под соответствующим лабораторным контролем. Особое внимание уделяется больным с антифосфолипидным синдромом, у которых показатели активированного частичного тромбoplastинового времени могут быть ложноповышенными.

При сохранении признаков повышенного ЛСС более 500 дин/см/с-5 пациент имеет более высокий риск развития осложненных [33,77]. Через несколько суток происходит адаптация легочного капиллярного русла к новым условиям и риск реперфузионного повреждения уменьшается. В этот период 1-2 раза в сутки следует проводить рентгенографию легких. Появление инфильтративных теней на рентгенограмме должно насторожить врачей по причине высокого риска развития реперфузионного отека или кровотечения. Крайняя степень выраженности реперфузионного повреждения сопровождается тяжелой гипоксемией, резидуальной ЛГ, снижением СВ, пропотеванием крови с кровохарканьем.

Для снижения ЛСС в раннем послеоперационном периоде возможно применение ингаляционных простаноидов (илопроста), при резистентной к лечению высокой резидуальной ЛГ возможно применение ЭКМО. Рекомендации по ведению больных после операции ЛЭЗ представлены в таблице 7.2.3.

Легочное кровотечение относится к наиболее опасным осложнениям операции и обычно возникает сразу после восстановления кровотока в легочных артериях. Основной причиной является локальная перфорация ЛА или диффузное «пропотевание» крови через истонченную стенку сосуда. Для остановки такого кровотечения применяют эндобронхиальную окклюзию, прямое лигирование сосуда, резекцию соответствующих сегментов легкого и разгрузку легочного русла при помощи вено-артериального ЭКМО [57,87]. Однако, даже при применении всех современных методов, летальность при легочном кровотечении может достигать 50%. Послеоперационный период может осложниться развитием правожелудочковой недостаточности. Поэтому необходим строгий контроль не только показателей давления в полостях сердца, но и СВ [26,29]. Лечение правожелудочковой недостаточности проводится согласно общепринятым рекомендациям. Наиболее эффективен в таких случаях оксид азота, который обычно приходится сочетать с кардиотоническими и вазотоническими препаратами.

При недостаточной эффективности антикоагулянтов может развиваться тромбоз или ТЭЛА. Диагноз этого состояния труден и может быть поставлен только после проведения КТ-АПГ. При крайней степени выраженности тромбоза может потребоваться оперативное извлечение тромбов или тромболитическая терапия.

Пневмоторакс, ателектазы, пневмонии и другие острые заболевания легочной паренхимы радикальным образом могут отражаться на течении послеоперационного периода, поэтому врачебная бригада должна быть в состоянии максимально быстро, а иногда и с некоторым опережением, принимать необходимые меры по профилактике и лечению подобных осложнений [29].

Применение длительного искусственного кровообращения и остановки циркуляции потенциально опасно развитием органной дисфункции. Среди таких осложнений наиболее значимы поражения центральной нервной системы. Однако при соблюдении всех принципов проведения операций с остановкой кровообращения, риск подобных осложнений невелик и составляет около 1-2% [68].

Восстановление больных после операции ЛЭЗ требует длительного времени. Считается, что эффект операции достигается к 3-6 мес. послеоперационного периода. ДЛА может снижаться в течение полугода после операции, что связано с обратным ремоделированием сердца и легочных сосудов. Уменьшение правых отделов сердца, купирование трикуспидальной недостаточности и одновременная нормализация левых отделов свидетельствуют о хорошем объемном кровотоке в легких. Контрольная КПОС для определения дальнейшей стратегии ведения больного показана через 6-12 мес. после ЛЭЗ [85].

7.2.6. Отдаленные результаты операции ЛЭЗ

Результаты операций определяются многими предоперационными факторами, в числе которых опыт клиники, предоперационное ЛСС, длительность и хронизация заболевания, переносимость физических нагрузок и функциональный класс, объем дистального поражения, сопутствующие заболевания [42,75,80]. На сегодняшний день не создано универсальных прогностических моделей этого вмешательства и каждая клиника вынуждена полагаться на собственный опыт работы с больными. Рекомендуется проводить отбор больных таким образом, чтобы госпитальная летальность и частота тяжелых осложнений не превышали 5% [66].

Существенное влияние на ранние и отдаленные результаты операции оказывает послеоперационное ЛСС. Оно может снижаться в два и более раза, что отражается и на функциональных показателях. Так, согласно исследованиям, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы увеличивалась после операции с 362 до 459м [80]. Улучшался ФК по NYHA, отмечены позитивные изменения в протоколе Брюса и по данным опросников качества жизни [39,101]. В то же время было продемонстрировано, что резидуальная легочная гипертензия повышает в 3,6 раза риск поздней летальности [42]. Повышение срдЛА>38 мм рт.ст. и ЛСС >425 дин/см/с-5 сопровождается повышением смертности в отдаленном периоде наблюдения [33]. Кроме резидуальной ЛГ на отдаленную смертность оказывали влияние – осложненное течение послеоперационного периода, одномоментные вмешательства на сердце, онкологический анамнез, хронический диализ [34].

В ряде ранних исследованиях небольших групп больных были получены достаточно противоречивые среднесрочные результаты операций – летальность колебалась от 76% до 91% через три года наблюдения [36,92,95]. В дальнейшем исследования в рамках международного регистра показали различия в выживаемости прооперированных и неоперабельных больных (n=679): выживаемость через 3 года наблюдения составила 89% в группе оперированных больных и 70% в группе неоперированных [42]. В другом достаточно крупном исследовании 10-летняя выживаемость составила 72% при среднем возрасте 58 лет [34]. При этом 49% смертей в отдаленном периоде не были вызваны основным заболеванием.

Отдельно следует рассматривать неврологические осложнения операции. Их частота составляет, по разным данным, около 10% [80,99]. В большинстве случаев они носят транзиторный характер и исчезают в течение 1-2 месяца после вмешательства. Необратимые дефициты редки и составляют не более 1-2%, что в целом соответствует сложности аналогичных вмешательств с использованием длительного искусственного кровообращения и циркуляторных арестов. Так, в исследовании Korsholtm и соавт. среди пациентов, перенесших ЛЭЗ

($n=239$), количество необратимых неврологических осложнений составило 1,7% [68].

7.3. Лекарственная терапия

Следует выделить два раздела лекарственной терапии больных ХТЭЛГ: поддерживающая терапия (оральные антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическая терапия, включающая стимуляторы гуанилатциклазы, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5.

7.3.1. Поддерживающая терапия

Оральные антикоагулянты составляют основу медикаментозной терапии, назначаются пожизненно, в том числе у оперированных пациентов. Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин (табл. 7.3.1.). Новые антикоагулянты не рекомендуются в связи с отсутствием доказательной базы. При назначении варфарина целевые значения МНО составляют 2,5-3,5 [19,21,24].

В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с ЛГ с нестабильным МНО, повышенным риском кровотечений или плохой переносимостью препарата, рекомендовано использовать низкомолекулярные гепарины (НМГ). Наиболее доступ-

ными низкомолекулярными гепаринами являются надропарин 15000 UAXaIC 2 раза в сутки и эноксапарин 1 мг/кг веса 2 раза в сутки.

Диуретики рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации ПЖ, позволяют улучшить клиническое состояние больных (табл. 7.3.2.). Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения артериального давления [19,39]. Применяются петлевые диуретики: фуросемид 20-120 мг/сутки, этакриновая кислота 50-100 мг/сутки, торасемид 5-20 мг/сутки. Целесообразно присоединение антагонистов альдостерона: верошпирон 25-150 мг, эплеренон 25-50 мг. Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек [19,24].

Оксигенотерапия рекомендуется всем больным при наличии десатурации в покое – $SpO_2 < 90\%$ (табл. 7.3.2.). Оксигенотерапия также рекомендуется больным с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких на протяжении не менее 15 часов в сутки [19,21,24,48]. В амбулаторных условиях оксигенотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке.

Таблица 7.3.1. Анти тромботическая терапия у больных с ХТЭЛГ
Table 7.3.1. Antithrombotic therapy in patients with CTEPH

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется назначение варфарина всем больным ХТЭЛГ с достижением МНО 2,5-3,5 [19,21].	I	C
Больным с ХТЭЛГ рекомендуется назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в лечебных дозах в случае непереносимости варфарина [19,21]	Ila	C
Больным с ХТЭЛГ рекомендуется назначение НМГ в лечебных дозах в периоперационном периоде ЛЭЭ, в период между сессиями БАП ЛА [13,21]	I	C
Назначение новых оральных антикоагулянтов рекомендуется пациентам с ХТЭЛГ при невозможности назначения варфарина/ НМГ [21,24,109]	Ilb	C
Назначение дезагрегантов не рекомендуется больным с ХТЭЛГ при отсутствии соответствующих показаний [21,24]	III	C

Таблица 7.3.2. Поддерживающая терапия
Table 7.3.2. Supportive therapy

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Больным ХТЭЛГ с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности и задержки жидкости рекомендуется назначение диуретиков [19,21,24]	I	C
Длительная постоянная терапия O ₂ рекомендуется больным ХТЭЛГ при парциальном давлении O ₂ в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.) [19,21,24,48]	I	C
Лечение анемии/ дефицита железа рекомендуется всем больным с ХТЭЛГ [19,21,24]	Ilb	C
Назначение дигоксина рекомендуется больным ХТЭЛГ с наджелудочковыми тахикардиями для урежения желудочкового ритма [19,21,24].	Ilb	C
Добутамин рекомендуется в терминальной стадии ХТЭЛГ при необходимости инотропной поддержки [19,21,24].	I	C
Назначение антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, β -адреноблокаторов, ивабрадина не рекомендуется больным с ХТЭЛГ при отсутствии сопутствующей патологии- артериальной гипертензии, ИБС, левожелудочковой сердечной недостаточности [19,21,24,48]	III	C

Сердечные гликозиды и инотропные препараты

Снижение сократительной способности ПЖ является одним из важнейших механизмов прогрессирования сердечной недостаточности у больных с ХТЭЛГ (табл. 7.3.2.). [19,21,46]. Назначение дигоксина 0,125-0,25 мг/сутки рекомендуется для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахикардиях. Добутамин назначается в терминальной стадии заболевания и, в ряде случаев, позволяет достичь стабилизации состояния.

Эффективность антагонистов кальция в высоких дозах при ХТЭЛГ не доказана. В качестве дополнительной терапии этот класс препаратов востребован при сопутствующей артериальной гипертензии или ИБС [24,66,109]. Препаратами выбора являются дигидропиридиновые производные или дилтиазем (при склонности к тахикардии).

Назначение антагонистов кальция не рекомендуется больным ХТЭЛГ за исключением клинических ситуаций, когда назначение стандартных доз препаратов обусловлено другими показаниями

(Класс рекомендаций III/ Уровень доказательности C) [24].

7.3.2. Специфическая терапия

ЛАГ-специфическая терапия показана при неоперабельной форме ХТЭЛГ, больным, которым отказано в проведении операции ЛЭЭ, при остаточной (резидуальной) или персистирующей ЛГ после проведения хирургического вмешательства [14,21,26,66]. С помощью легочных вазодилататоров весьма трудно улучшить кровоток в зонах основных поражений — в участках расположения организованных тромбов. Поскольку локализация и выраженность тромботического поражения варьируются в каждом отдельном случае, назначение легочных вазодилататоров может увеличить вентиляционно-перфузионный дисбаланс в легких, что ухудшает оксигенацию [46].

Применение постоянной ЛАГ- специфической терапии требуется в трех группах больных с ХТЭЛГ:

1. Больные с ХТЭЛГ, которым отказано в проведении операции (неоперабельная форма).
2. Больные, перенесшие операцию ЛЭЭ, имеющие остаточную ЛГ (резидуальная/ персистирующая форма).

3. Больные с ХТЭЛГ, отказавшиеся от предложенного оперативного лечения.

Теоретическая база в пользу применения ЛАГ-специфической терапии при ХТЭЛГ основывается на патофизиологических и патоморфологических сходствах этих форм ЛГ [19,48,50,51,60,95]. Помимо обструкции проксимального русла морфологическая картина ХТЭЛГ характеризуется поражением микрососудистого русла легких, что служит обоснованием для применения препаратов, используемых для лечения ЛАГ. Так, при анализе гистологической картины дистальных легочных артерий у больных ХТЭЛГ в неокклюзированных областях могут развиваться неотличимые от ЛАГ проявления легочной артериопатии, в том числе плексиформные поражения. Как при ЛАГ, у больных ХТЭЛГ определяются повышенные уровни эндотелина-1 в плазме крови, нарушения в системе тромбоксан/ простагландин, нарушение продукции оксида азота, которые тесно коррелируют с показателями гемодинамики и клинической тяжестью заболевания [14,26,44,66].

• *Постоянная ЛАГ-специфическая терапия рекомендуется больным ХТЭЛГ с ФК II-IV (ВОЗ), которым отказано в проведении операции (неоперабельная форма) или в случае отказа пациента от предложенного оперативного лечения, а также перенесшим операцию ЛЭЭ с остаточной ЛГ (резидуальная/ персистирующая форма).*

(Класс рекомендации I /Уровень доказательности C) [21,26,66].

• *ЛАГ-специфическая терапия рекомендуется больным ХТЭЛГ с ФК III-IV (ВОЗ) для улучшения гемодинамического и функционального статуса в качестве предоперационной подготовки сроком до 3 месяцев.*

(Класс рекомендации IIb /Уровень доказательности C) [14,21,46].

При выборе ЛАГ-специфической терапии предпочтительно назначение риоцигуата, силденафила или антагонистов рецепторов эндотелина. Длительного лечения простаноидов следует избегать в связи с их размягчающим влиянием на интимальный слой ЛА. Следует стремиться к уменьшению проявлений ХСН, почечной и печеночной дисфункции.

Таблица 7.3.3. Специфическая терапия у пациентов с ХТЭЛГ
Table 7.3.3. Specific therapy in patients with CTEPH

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ в качестве препарата первого выбора с целью улучшения переносимости физических нагрузок [21,52,66,109].	I	B
Илопрост в ингаляционной форме рекомендуется для лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами неоперабельной ХТЭЛГ в режиме моно- и комбинированной терапии [21,24].	IIa	B
Больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ ФК II-IV (ВОЗ) рекомендуется терапия бозентаном, мацитентаном, силденафилом [21,53,60,89,100].	IIb	C
Больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ ФК III-IV (ВОЗ) при невозможности эндоваскулярного лечения рекомендуется комбинированная специфическая терапия, воздействующая на различные мишени патогенеза [21,24].	IIa	C
При сохранении ФК III (ВОЗ) больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ, получающим силденафил, рекомендуется оптимизация терапии за счет замены на риоцигуат [24,49,59,110].	IIa	B

• ЛАГ-специфические препараты с парентеральным и ингаляционным путем введения рекомендуются интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде при срдЛА. >40 мм рт.ст.

(Класс рекомендации IIa /Уровень доказательности C) [14,21].

Современные ЛАГ-специфические препараты обладают не только вазодилаторным действием, но и рядом важных дополнительных свойств – цитопротективным, антипролиферативным, антифибротическим, дезагрегантным и т.д. Они воздействуют на патогенетические мишени заболевания – гиперактивацию системы эндотелина (антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ); дефицит эндогенного простагландина (аналоги простагландина (простаноиды) и оксида азота (ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы).

Специфическая терапия направлена на улучшение/ стабилизацию клинического состояния пациентов, переносимости физических нагрузок, гемодинамических параметров, показателей качества жизни, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях по причине ЛГ, а также улучшение их выживаемости. Однако у пациентов с ХТЭЛГ имеется очевидный дефицит доказательной базы в пользу применения специфической терапии. За последние годы было проведено несколько пилотных исследований и РКИ, которые продемонстрировали возможность различных ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ХТЭЛГ в плане улучшения толерантности к физическим нагрузкам и гемодинамических параметров [21,50-53,60,109].

Стимуляторы гуанилатциклазы

Риоцигуат является единственным представителем класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, одобренным по показанию ЛГ. Препарат имеет двойной механизм действия: независимо от уровня эндогенного оксида азота (NO) напрямую стимулирует растворимую гуанилатциклазу и, с другой стороны, повышает чувствительность фермента к эндогенному NO [5,13,48]. За счет повышения уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, воспаления и фиброза, что было показано на экспериментальных моделях ЛГ [5,13,51,96]. В РКИ фазы II у больных с ХТЭЛГ риоцигуат к 12 неделе терапии вызывал достоверное снижение ЛСС, а также значительный прирост дистанции в Т6МХ [51].

РКИ CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble GuanylateCyclase Stimulator Trial-1) фазы III стало первым РКИ по оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ, в котором были получены убедительные позитивные результаты. Всего в соотношении 2:1 рандомизирован 261 пациент с неоперабельной формой ХТЭЛГ или персистирующей (резидуальной) ЛГ после ЛЭЗ (27% больных), ранее не получавших ЛАГ-специфические препараты, для получения риоцигуата или плацебо соответственно [52]. Стартовая доза риоцигуата составляла 1 мг три раза в сутки. Каждые 2 недели под контролем уровня артериального давления и симптоматики осуществлялась титрация дозы до максимальной- 2,5 мг 3 раза в сутки. Суточная доза риоцигуата 7,5 мг была достигнута у 77% больных. К 16

неделе лечения риоцигуат обеспечивал прирост дистанции в Т6МХ на 46м по сравнению с плацебо (первичная конечная точка) ($p<0.001$). Улучшение Т6МХ было достоверным как в группе неоперабельных больных (+54м), так и при резидуальных формах заболевания (+27м). При изучении вторичных конечных точек позитивные достоверные результаты были получены при оценке динамики ключевых гемодинамических показателей (ЛСС, срдЛА, СИ), N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ФК (ВОЗ), индекса одышки по Боргу, показателей качества жизни. Не было отмечено достоверных различий между группами по влиянию на время до развития клинического ухудшения [52]. Наиболее частыми побочными эффектами были диспепсия, головокружения, головные боли [52].

В открытом исследовании CHEST-2 при оценке долгосрочной эффективности и безопасности риоцигуата данные 2-х летнего наблюдения за больными, получавшими риоцигуат, доказали стабильный положительный эффект терапии: у 86% пациентов не отмечалось признаков клинического ухудшения, выживаемость пациентов составила 96% [94]. К настоящему времени накоплены данные долгосрочных наблюдений, демонстрирующие эффективность риоцигуата в виде улучшения клинической симптоматики, функционального статуса, легочной гемодинамики у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ [104,107,110].

Риоцигуат является препаратом первого выбора у больных с неоперабельными или резидуальными формами ХТЭЛГ. Риоцигуат рекомендуется в начальной дозе 1 мг три раза в сутки. Каждые 2 недели доза препарата титруется на 0,5 мг три раза под контролем артериального давления и переносимости до максимальной дозы 2,5 мг три раза в сутки.

Риоцигуат одобрен в РФ и Казахстане для лечения пациентов с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ при ФК II-III (ВОЗ) в виде монотерапии и комбинированной терапии. В 2021 году планируется регистрация риоцигуата в Республике Беларусь.

Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ в качестве препарата первого выбора с целью улучшения переносимости физических нагрузок.

(Класс рекомендаций I / Уровень доказательности B) (табл. 7.3.3.) [21,52,66,109].

Простаноиды

Простагландин (I2)- мощный эндогенный вазодилатор с антипролиферативным, цитопротективным, дезагрегантными свойствами, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции [19,37]. У больных с ХТЭЛГ показано нарушение продукции простагландина, о чем свидетельствует снижение экспрессии простагландинсинтазы в легочных артериях и снижение синтеза этого вазоактивного медиатора [11,24]. Простаноиды, как стабильные аналоги простагландина, являются перспективной группой препаратов для лечения этой категории больных.

Илопрост – единственный химически стабильный аналог простагландина в ингаляционной форме, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ХТЭЛГ при отсутствии возможности хирургического лечения [21,24]. Ингаляционная форма илопроста обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной циркуляции [13,24].

Механизм действия илопроста, как и других простаноидов, связан с активацией рецепторов простагландина I₂, экспрессия которых обнаруживается в клетках эндотелия, лейкоцитах и тромбоцитах [11,83]. Илопрост вызывает вазодилатацию, ингибирует агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов, обладает профибринолитической активностью, антипролиферативным, антифибротическим и противовоспалительным эффектами [14,26].

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании AIR-1 эффективность илопроста оценивалась у 203 больных с ЛАГ различной этиологии, 57 из них имели ХТЭЛГ (неоперабельные формы) [83]. Повторные ингаляции в течение дня проводились 6-9 раз по 2,5-5 мкг на ингаляцию (в среднем до 45 мкг в сутки). Илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, достоверно снижал ЛСС и частоту клинических событий. При использовании УЗ-небулайзеров длительность ингаляции составляет 5-10 мин. Илопрост отличается хорошей переносимостью. Наиболее частыми побочными эффектами были приливы и боли в челюсти [11,48].

В настоящее время ингаляционный илопрост является препаратом 2-й линии для постоянного лечения пациентов с ХТЭЛГ при наличии неоперабельной ХТЭЛГ или резидуальной формы после проведенной ЛЭЭ [21,24]. Препарат рекомендуется для назначения в виде моно- и комбинированной терапии.

Ингаляционный илопрост рекомендуется для применения в раннем послеоперационном периоде: при сохранении резидуальной ЛГ (ЛСС >500 дин/с/см⁻⁵). Целесообразно назначение по схеме: 10 мкг каждые 3-4 часа через контур ИВЛ до 8 ингаляций в сутки в течение 3-4 суток с последующим назначением при сохранении резидуальной ЛГ пероральной специфической терапии [14,21].

В РФ ингаляционный илопрост одобрен для лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой форм неоперабельной ХТЭЛГ. В Казахстане илопрост одобрен по показанию «лечение ЛАГ у взрослых пациентов с ФК III (ВОЗ) для улучшения переносимости физической нагрузки и симптомов» [24].

Илопрост в ингаляционной форме рекомендуется для лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами неоперабельной ХТЭЛГ в режиме моно- и комбинированной терапии.

(Класс рекомендаций IIa/ Уровень доказательности В) (табл. 7.3.3.) [21,24,52,66,109].

Антагонисты рецепторов эндотелина

Активация системы эндотелина у пациентов ХТЭЛГ показана при изучении концентраций эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови и легочной ткани [13,24,48]. ЭТ-1 – пептид эндотелиального происхождения, обладает мощным длительным вазоконстриктивным эффектом, вызывает пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ [14]. Эффекты ЭТ-1 реализуются за счет воздействия на два типа рецепторов – типа А (ЭТА), локализующиеся на гладкомышечных клетках и типа В (ЭТВ) на эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Активация ЭТА- и ЭТВ-рецепторов гладкомышечных клеток оказывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция ЭТВ-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции NO и освобождению простаглицлина. Широкий спектр патологических эффектов позволяет рассматривать ЭТ-1 в качестве потенциальной мишени для терапевтического воздействия с помощью АРЭ, блокирующих ЭТА- рецепторы или одновременно оба типа рецепторов [21,24,31].

По химической структуре класс АРЭ представлен сульфонамидными производными бозентаном и мацитентаном, а также несальфонамидным производным – амбризентаном. Последний мало изучен при ХТЭЛГ.

Амбризентан – селективный АРЭ, производное пропановой кислоты, доказавший эффективность у пациентов с ЛАГ II-III ФК (ВОЗ) в виде улучшения клинической симптоматики, гемодинамических параметров, повышения толерантности к физическим нагрузкам, увеличения времени до развития клинического ухудшения по данным РКИ ARIES-1/2 [13,21,24]. В международное, многоцентровое, плацебо-контролируемое РКИ AMBER-1 (Ambrisentan for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension) планировалось включение больных с неоперабельной ХТЭЛГ для оценки эффективности и переносимости амбризентана в суточной дозе 5 мг в сутки [113]. Однако исследование не было завершено по причине недостаточного набора больных.

Бозентан – первый препарат из класса АРЭ, блокирующий оба типа рецепторов. В крупномасштабном, плацебо-контролируемом РКИ BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension) изучались безопасность и эффективность бозентана у 157 больных с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ, проведенной более 6 мес. назад [60]. Терапия бозентаном в течение 16 недель по сравнению с плацебо приводила к улучшению показателей легочной гемодинамики – ЛСС (–24%) и СИ (+0,3 л/мин/м²), но оказывала незначительное влияние на дистанцию в Т6МХ (плацебо-корригированная разница 2,2м). Влияние терапии бозентаном на ФК (ВОЗ) и время до развития клинического ухудшения в результате терапии бозентаном по сравнению с плацебо было недостоверным. Следовательно, РКИ BENEFIT в популяции пациентов с ХТЭЛГ показало положительный эффект бозентана на гемодинамику без существенного влияния на переносимость физических нагрузок [60].

Рекомендуется назначение бозентана в стартовой дозе 62,5 мг дважды в сутки с увеличением дозы через 4 недели до 125 мг два раза после проведения контроля ферментов печени. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом гепатотоксического эффекта бозентана является дозозависимая конкуренция с переносчиком желчных кислот, что приводит к их задержке в гепатоцитах. Терапия бозентаном требует ежемесячного контроля уровня трансаминаз в крови [19,24,48].

Бозентан может вызывать развитие анемии, что требует контроля уровней гемоглобина и гематокрита крови, а также задержку жидкости с развитием периферических отеков [31,38]. У женщин, принимающих бозентан, необходима адекватная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта.

Мацицентан – двойной АРЭ обладает тканевой специфичностью за счет оптимизированных физико-химических свойств, был создан для достижения наилучшего профиля эффективности и переносимости лечения [13,24]. В рамках РКИ у больных с ЛАГ мацитентан впервые показал достоверное влияние на прогрессирование заболевания/ смерть в режиме монотерапии и комбинированной терапии. В крупном РКИ SERAPHIN (Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome) у 742 пациентов с ЛАГ мацитентан в дозе 3 мг (ОР 0,70 (97,5% ДИ, 0,52-0,96; p=0,01) и 10 мг (ОР 0,55 (97,5% ДИ, 0,39-0,76; p=0,001) в сравнении с

плацебо способствовал снижению риска прогрессирования заболевания/смерти (первичная конечная точка) на 30% и 45%, соответственно [88].

В международном, многоцентровом, плацебо-контролируемом РКИ MERIT-1 (Macitentan in the tReatment of Inoperable chronic Thromboembolic pulmonary hypertension) изучались безопасность, переносимость, эффективность мацитентана у 78 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ [53]. Первичной конечной точкой была динамика ЛСС в покое к 16 нед. (% от исходного); вторичными конечными точками—динамика дистанции и индекса одышки в Т6МХ к 24 нед.; доля больных с ухудшением ФК к 24 нед. В результате РКИ показано достоверное улучшение первичной конечной точки: снижение на 16% ЛСС к 16 нед. лечения мацитентаном по сравнению с плацебо ($p=0,04$). Достоверные позитивные результаты получены при изучении вторичных конечных точек: существенный прирост дистанции в Т6МХ: +34,0 м в группе мацитентана по сравнению с плацебо ($p=0,03$) и снижение NT-proBNP ($p=0,040$). Данное исследование явилось первым РКИ по изучению комбинированной специфической терапии при ХТЭЛГ: 61% пациентов до включения в исследование получали лечение ИФДЭ5 (59%) и/или пероральными/ингаляционными простаноидами. При назначении мацитентана у этих больных отмечалась сопоставимая эффективность по сравнению с ранее не леченными пациентами [53]. В настоящее время продолжается открытое долгосрочное исследование MERIT-2.

До настоящего времени мацитентан пока не одобрен по показанию «лечение взрослых пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ», ожидаются новые клинические данные в поддержку будущих заявок в Европе, США, во всем мире.

АРЭ (бозентан, мацитентан) являются препаратами для лечения ХТЭЛГ 3-й линии:

- Бозентан 62,5 мг х 2 раза (стартовая дозировка), рекомендуется повышение дозы до 125 мг х 2 раза в сутки через 4 недели под контролем уровня трансаминаз.
- Мацитентан 10 мг 1 раз в сутки.

Больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ ФК II-IV (ВОЗ) рекомендуется терапия бозентаном или мацитентаном в качестве препаратов третьей линии.

(Класс рекомендаций IIb / Уровень доказательности C) (табл. 7.3.3.) [21,53,60].

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

Силденафил — мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузки ПЖ [12,13]. ИФДЭ-5 обладают антипролиферативным эффектом. В нашей стране с 2011г. для лечения больных ЛГ одобрен силденафил [13,24,48]. К настоящему времени накоплены данные, демонстрирующие его хорошую переносимость и эффективность у больных с ЛГ различной этиологии. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ в разовых дозах 25-75 мг 2-3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам. Описаны редкие побочные эффекты препарата: головная боль, заложенность носа, приливы, нарушения зрения, диспепсия [28,48].

В РКИ SUPER-1 (Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension) включались только больные с ЛАГ ($n=278$), кото-

рые получали силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, что приводило к улучшению клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам [19,24,48]. Одобренная доза составляет 20мг 3 раза в сутки. Однако стабильный эффект лечения отмечался только при применении дозы 80мг 3 раза в сутки.

В двойном слепом, плацебо-контролируемом, 12-недельном РКИ у 19 больных с ХТЭЛГ изучалась эффективность силденафила в дозе 40 мг 3 раза в сутки. Первичной конечной точкой была динамика дистанции в Т6МХ, однако существенного различия между группами силденафила и плацебо обнаружить не удалось: плацебо-корригированная разница составила 17,5м. Тем не менее, было достигнуто значительное улучшение ФК ($p=0,025$) и достоверное снижение ЛСС на 27% ($p=0,044$) [100].

Силденафил рекомендуется при неоперабельной и резидуальной формах ХТЭЛГ для улучшения переносимости физических нагрузок как препарат третьей линии.

(Класс рекомендаций IIb/ Уровень доказательности C) (табл. 7.3.3.) [21,89,100].

7.3.3. Стратегия переключения с ИФДЭ5 на риоцигуат

Терапевтическое действие ИФДЭ5 напрямую зависит от уровней NO и цГМФ, которые значительно снижены у пациентов с ХТЭЛГ [5,49]. Экспериментальные и клинические данные показали эффективность этого класса препаратов при ЛГ различной этиологии, однако их влияние на динамику срдЛА невелико: в среднем отмечается снижение примерно на 5 мм рт.ст. [12,14,50]. У ряда больных в результате 12-месячного лечения силденафилом (SUPER-2) не отмечалось существенного улучшения по сравнению с группой плацебо [13,102]. Дозозависимое снижение артериального давления ограничивает возможности титрации дозы ИФДЭ5 у больных с ЛГ [2,17]. У 20-60% больных на фоне терапии отмечается «ускользание» эффекта [24,59].

В последние годы широко обсуждается вопрос о возможности оптимизации терапии за счет замены препаратов, которые воздействуют на одну мишень патогенеза [13,24]. Так, у стимуляторов растворимой гуанилатциклазы имеются очевидные преимущества перед ИФДЭ5, среди которых способность риоцигуата оказывать фармакологические эффекты за счет NO—независимого механизма действия в условиях сниженной биодоступности NO [13,28].

В проспективном, международном, многоцентровом, открытом, несравнительном исследовании IIIb фазы RESPITE (Riociguat Clinical Effects Studied in Patients With Insufficient Treatment Response to Phosphodiesterase-5 Inhibitor) впервые показана безопасность и эффективность стратегии смены терапии ИФДЭ5 на риоцигуат у пациентов с ЛАГ III ФК (ВОЗ). Целью исследования явилась оценка безопасности и эффективности перехода с терапии ИФДЭ5 на терапию риоцигуатом у пациентов с ЛАГ, не достигших целей лечения — сохранение ФК III (ВОЗ), дистанция в Т6МХ 165–440м, ЛСС >400 дин/с/см⁻⁵, СИ <3 л/мин/м², срдЛА >30 мм рт. ст. на момент включения в исследование, несмотря на прием стабильных доз силденафила (от 60 до 240 мг в сутки) или тадалафила (40 мг в сутки) ≥90 дней, причем 80% больных получали также АРЭ. Исследование включало два периода: 8 нед. титрации дозы риоцигуата до 2,5 мг 3 раза в сутки, затем 16 нед. терапии препаратом в стабильной достигнутой дозе. В результате к 24 нед. лечения отмечал-

ся прирост дистанции в Т6МХ, улучшение ФК (ВОЗ), снижение ЛСС и уровня NT-proBNP, увеличение СИ [13,24].

Недавно эти результаты были подтверждены в многоцентровом, открытом РКИ фазы 4 REPLACE (Riociguat Replacing Phosphodiesterase 5 Inhibitor therapy Evaluated Against Continued PDE5i therapy in patients with pulmonary arterial hypertension) у пациентов ЛАГ с промежуточным риском заболеваемости/летальности (при наличии ФК (ВОЗ) III и дистанции в Т6МХ 165—440 м). Эффективность смены терапии с ИФДЭ5 на риоцигуат (n=111) была показана в сравнении с продолжающейся терапией ИФДЭ5 (n=113), причем последние назначались больным до включения в исследование в стабильных дозах как в виде монотерапии, так и в комбинации с АРЭ (71% больных) [59]. Первичной конечной точкой явилась доля больных, достигших клинического улучшения, с достижением, как минимум, двух из трех следующих критериев: увеличение дистанции в Т6МХ $\geq 10\%$ / ≥ 30 м по сравнению с исходным; ФК I/II (ВОЗ); снижение уровня NT-proBNP $\geq 30\%$ по сравнению с исходным. Вторичными конечными точками были изменения через 24 нед. по сравнению с исходным: дистанции в Т6МХ; NT-proBNP; ФК (ВОЗ); а также время до первого события клинического ухудшения (смерть по любой причине; госпитализация по поводу ухудшения ЛАГ; прогрессирование заболевания).

78% пациентов в группе риоцигуата достигли максимальной дозы 2,5 мг 3 раза/сутки; 8% — 2,0 мг 3 раза/сутки. Клиническое улучшение наблюдалось у 41% пациентов, получавших риоцигуат, и у 20% пациентов, получавших ИФДЭ5 (ОШ 2,78; 95% ДИ 1,53–5,06; p=0,0007). Динамика дистанции в Т6МХ (средняя разница [95% ДИ]: 23 м [5–40 м]; p=0,054) и NT-proBNP (средняя разница [95% ДИ]: –170 пг/мл [–426 до 87]; p=0,107) была более выраженной к 24 нед. по сравнению с исходным в группе риоцигуата. Время до наступления первого события клинического ухудшения было значительно дольше в группе риоцигуата, чем в группе ИФДЭ5 (p=0,007) [59].

Таким образом, стратегия переключения с ИФДЭ5 на риоцигуат может рассматриваться в качестве возможной опции: на фоне смены терапии у пациентов с ЛАГ промежуточного риска отмечалась достоверно более высокая вероятность клинического улучшения и снижение темпов развития клинического ухудшения по сравнению с пациентами, продолжившими лечение ИФДЭ5. Риоцигуат продемонстрировал благоприятный профиль переносимости, соответствовавший ранее установленному профилю безопасности препарата.

В 2018–2020 гг. получены данные клинических исследований по оценке эффективности и безопасности переключения с терапии ИФДЭ5 на риоцигуат у пациентов с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ [49,110]. Показана безопасность и эффективность – значимое снижение срдЛА и уровня BNP, а также улучшение ФК (ВОЗ) как у неоперабельных больных, так и неоперабельной или персистирующей ХТЭЛГ после ЛЭЭ [41]. В международном, многоцентровом, неконтролируемом, ретроспективном исследовании CAPTURE стратегия переключения с предшествующей ЛАГ-специфической терапии на риоцигуат изучалась у пациентов с неоперабельной или персистирующей/ рецидивирующей ХТЭЛГ (68%) или ЛАГ (NCT02545465) [49]. Смена предшествующей ЛАГ-специфической терапии на риоцигуат часто наблюдается в рутинной практике, характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью пациентами, а основной причиной смены терапии на риоцигуат является недостаточная эффективность предшествующего лечения.

При сохранении ФК III (ВОЗ) больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ, получающим силденафил, рекомендуется оптимизация терапии за счет замены на риоцигуат.

(Класс рекомендаций IIa / Уровень доказательности B) (табл. 7.3.3.) [24,59,49,110].

7.3.4. Специфическая терапия в качестве предоперационной подготовки перед ЛЭЭ или БАП

ЛАГ-специфическая терапия рекомендуется больным ХТЭЛГ с ФК III–IV (ВОЗ) для улучшения гемодинамического и функционального статуса в качестве предоперационной подготовки сроком до 3 месяцев (Класс рекомендации IIb /Уровень доказательности C) [14,21,46].

Важной клинической задачей является улучшение состояния больных с ХТЭЛГ в предоперационном периоде. У больных высокого риска с выраженными изменениями легочной гемодинамики до операции ЛЭЭ можно ожидать, что снижение ЛСС и повышение СВ с помощью медикаментозной терапии приведет к улучшению результатов хирургического лечения. У пациентов с признаками выраженной дисфункции ПЖ изучалась эффективность курсовой терапии силденафилом в течение 1–3 мес. или бозентаном [14,64,86,89]. Считается, что по возможности следует избегать длительного лечения препаратами из группы простаноидов в связи с их размягчающим влиянием на интиму легочных артерий [13]. Данное предположение, однако, пока не доказано клиническими исследованиями.

С целью дополнения доказательной базы выполняется исследование фазы 2 у пациентов ХТЭЛГ с высоким ЛСС для предоперационного лечения риоцигуатом в сравнении с плацебо (ClinicalTrials.gov, NCT0327357). Эффективность применения медикаментозной терапии в качестве «моста к БАП» с позиции доказательности пока не изучена, хотя этот подход стал обычной практикой лечения технически неоперабельных пациентов. В настоящее время продолжается исследование, которое сравнивает эффективность риоцигуата и БАП у технически неоперабельных больных ХТЭЛГ с возможностью cross-over через 6 месяцев (ClinicalTrials.gov NCT02634203) [61].

7.4. Баллонная ангиопластика легочных артерий

Баллонная ангиопластика легочных артерий – это сложное многоэтапное эндоваскулярное вмешательство, направленное на механическое разрушение баллонном организованных тромботических масс, обтурирующих просвет легочной артерии. Подобную процедуру рекомендуется выполнять в экспертных центрах. Первый опыт применения баллонной ангиопластики появился еще в 2001 г., однако вследствие значительного числа осложнений процедура не была внедрена в клиническую практику. В 2012г. в Японии метод был усовершенствован, а в 2015 г. стал активно применяться при ХТЭЛГ с дистальным типом поражения легочных артерий. В настоящее время показания для БАП ЛА активно расширяются, так метод стал применяется при резидуальной ЛГ после операции ЛЭЭ, а также в качестве терапии «моста» у пациентов с тяжелой ХСН, как подготовительный к ЛЭЭ этап лечения [4,46].

Основная задача ангиопластики легочных артерий уменьшить степень ЛГ во избежание развития у пациента тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности, что позволяет влиять на прогноз заболевания. Баллонная ангиопластика достоверно улучшает функциональный и гемодинамический статус пациентов имеющих неоперабельную форму ХТЭЛГ Для

достижения позитивных результатов, в среднем, требуется проведение двух и более сессий. Достигнутые благодаря БАП результаты, по данным японских авторов, сопоставимы с результатами после ЛЭЭ [65,97].

В настоящее время отсутствуют данные о рестенозах в местах баллонирования ЛА в отдаленном периоде, однако, следует помнить, что метод был внедрен в практику лишь в 2015г. и длительное динамическое наблюдение за пациентами крайне необходимо.

Накопленный в России позитивный опыт демонстрирует, что БАП улучшает функциональный и гемодинамический статус пациентов, страдающих неоперабельной формой ХТЭЛГ, как в непосредственном, так и в отдаленном периоде [9]. В среднем, для достижения позитивных результатов требуется проведение двух и более сессий с перерывами 14-21 дней. В Японии только за 2015г. было выполнено 1910 вмешательств, в среднем 320 пациентов в год получили лечение данным методом, что, учитывая эпидемиологические показатели заболевания, является достаточно высокой цифрой [46].

Основной проблемой, как и при операциях ЛЭЭ, является реперфузионный отек легких. Факторами риска реперфузионного повреждения при БАП являются: степень повышения ДЛА и ЛСС, большое количество открытых в результате процедуры сосудов, степень улучшения кровотока в сосуде, первая выполненная у пациента процедура. По данным японских авторов, частота тяжелого реперфузионного отека, требующего применения методов вспомогательной или полной искусственной вентиляции легких, составила 6%. Факторами риска реперфузионного повреждения при ангиопластике являются: степень повышения ДЛА и ЛСС, большое количество открытых в результате одной процедуры сосудов (более 2-х сегментарных артерий). Методами профилактики реперфузионного повреждения легких являются: поэтапное баллонирование пораженной артерии 2-мя или 3-мя баллонами, начиная с баллона минимального диаметра, до баллона, соответствующего референсному диаметру артерии, форсированный диурез после вмешательства, использование терапии положительным давлением воздуха и горизонтальное нахождение больного на контралатеральной стороне (на боку) в течение 12-и часов после вмешательства. В ряде случаев может потребоваться поддержка ЭКМО. Редким, но достаточно опасным осложнением процедуры является кровохарканье, развивающееся вследствие перфорации артерии проводником. В случае невозможности купирования осложнения введением протамин-

сульфата, предпринимается эндоваскулярное окклюзирование поврежденной артерии.

7.5. Радиочастотная абляция легочной артерии

Методика радиочастотной абляции (РЧА) ЛА при проведении в экспертном центре ЛГ, обладающим достаточным опытом, наряду с оптимальной медикаментозной терапией может занять достойное место в лечении больных с резидуальной ХТЭЛГ [25,91]. В РФ и за рубежом накоплен позитивный опыт проведения РЧА ЛА этой категории пациентов, наибольший - в НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск).

Показана безопасность и эффективность процедуры при лечении резидуальной ЛГ у больных после ЛЭЭ [25]. Показанием к РЧА служит повышение срдЛА >25 мм рт. ст. в отсутствие обструкции проксимальных ветвей ЛА по данным МСКТ-АПГ. У 16 пациентов в возрасте 39 [26; 51] лет процедура РЧА ЛА выполнялась с помощью нефлюроскопической системы 3D-навигации. После выполнения РЧА срдЛА снизилось с 37,3 [29; 38] до 24,6 [17; 30] мм рт. ст. ($p=0,01$), ЛСС - с 672 [387; 566] до 386 [155; 449] дин/см/с-5 ($p=0,02$). СВ и дистанция в Т6МХ достоверно не изменялись.

55 пациентов с резидуальной ХТЭЛГ, несмотря на проводимую терапию по крайней мере в течение 6 мес. после ЛЭЭ, со срдЛА >25 мм рт. ст. или ЛСС >400 дин/см/с-5 по данным КПОС были рандомизированы для проведения РЧА ЛА ($n=25$) с использованием удаленной магнитной навигации или получения терапии риоцигуатом ($n=25$) [91]. В группе лекарственной терапии проводилась фиктивная процедура без абляции. Первичной конечной точкой была динамика ЛСС через 12 мес. после рандомизации, ключевой вторичной конечной точкой - динамика дистанции в Т6МХ. После процедуры РЧА ЛА у 2 пациентов (по 1-му больному в каждой группе) развилась гематома в паховой области, которая разрешилась без последствий. Через 12 мес. среднее снижение ЛСС составило 258 ± 135 дин/см/с-5 в группе РЧА по сравнению с 149 ± 73 дин/см/с-5 в группе риоцигуата, средняя разница между группами составила 109 дин/см/с-5 (95% ДИ: 45;171, $p<0,001$). Дистанция в Т6МХ достоверно увеличилась в группе РЧА по сравнению с группой лекарственной терапии (470 ± 84 м против 399 ± 116 м соответственно; $p=0,03$). Таким образом, РЧА у пациентов с остаточной ЛГ после ЛЭЭ приводила к значительному снижению ЛСС через 12 мес. наблюдения, что сопровождалось улучшением Т6МХ [91].

Проведение радиочастотной абляции легочной артерии в экспертных центрах рекомендуется больным с резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ.

Таблица 7.4.1. Баллонная ангиопластика легочных артерий у пациентов с ХТЭЛГ

Table 7.4.1. Balloon angioplasty of pulmonary arteries in patients with STEPH

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Баллонная ангиопластика легочных артерий рекомендуется у пациентов ХТЭЛГ в случае невозможности оперативного лечения или при резидуальной ЛГ после операции ЛЭЭ [4,21,46].	I	B
Проведение баллонной ангиопластики рекомендуется в формате многоэтапного вмешательства [21,46].	I	B
При развитии тяжелого реперфузионного отека после проведения баллонной ангиопластики легочных артерий рекомендуется применение методов вспомогательной или полной искусственной вентиляции легких [21,46].	IIa	C

(Класс рекомендаций IIb / Уровень доказательности B) [25,46,91].

7.6. Трансплантация легких/комплекса сердце-легкие

Трансплантация легкого/легких или комплекса сердце-легкие может рассматриваться в качестве возможного варианта лечения у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или с тяжелой резидуальной ЛГ. С трансплантацией связаны такие проблемы, как дефицит донорских органов, пожизненное применение иммуносупрессантов, хронические инфекции. Риск осложнений значительно выше у пациентов, которым была проведена ЛЭЭ с развитием резидуальной ЛГ. В лист ожидания не включаются пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года при ФК III-IV (ВОЗ) с недавно развившимся ухудшением в виде тяжелой одышки или гемодинамической нестабильности. Общий уровень смертности после трансплантации у пациентов с ХТЭЛГ составляет около 20%, независимо от типа трансплантации (односторонняя, билатеральная или комбинация [сердце-легкие] с 5-летней выживаемостью- примерно 50% [21,48].

Трансплантация легких или комплекса сердце-легкие рекомендуется больным с неоперабельной ХТЭЛГ или тяжелой резидуальной ЛГ ФК IV (ВОЗ) при неэффективности максимально возможной комбинированной специфической терапии и невозможности проведения хирургического/ эндоваскулярного лечения.

(Класс рекомендации IIa/ Уровень доказательности C) [21,48].

7.7. Алгоритм ведения пациентов

• После установления диагноза ХТЭЛГ начальные мероприятия связаны с соблюдением общих рекомендаций и назначением поддерживающей терапии.

• Пациенты с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ должны пожизненно получать антикоагулянты (рис. 5). Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин с достижением целевого МНО 2,5-3,5.

• Решение о выборе лечебной тактики у пациентов с ХТЭЛГ должно приниматься в экспертном центре ЛГ в результате междисциплинарного консилиума, включающего терапевтов, рентгенологов, кардиохирургов, обладающих достаточным опытом оперативного лечения ХТЭЛГ.

• У технически операбельных больных ХТЭЛГ с ФК II-IV (ВОЗ) при отсутствии противопоказаний проводится ЛЭЭ.

• В случае признания пациента неоперабельным требуется повторная оценка операбельности во 2-ом экспертном центре ЛГ.

• ЛАГ-специфическая терапия может быть назначена в экспертном центре после проведения соответствующих диагностических процедур.

• Предоперационная подготовка может включать назначение ЛАГ-специфической терапии сроком до 3 мес.

• Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде по усмотрению оперирующей бригады профилактически могут быть назначены ЛАГ-специфические препараты с парентеральным и ингаляционным путем введения. При наличии признаков резидуальной ЛГ может быть назначена постоянная ЛАГ-специфическая терапия.

• После операции ЛЭЭ пациенты должны получать терапию лечебными дозами антикоагулянтов пожизненно. Предпочтительно назначение непрямых антикоагулянтов с целевым МНО 2,5-3,5. Эффективность других антикоагулянтов до настоящего времени не доказана.

• Через 6-12 мес. после операции ЛЭЭ все пациенты должны быть обследованы для исключения резидуальной ЛГ с проведением, при необходимости, инвазивных методов диагностики.

• Через 6-12 мес. после операции ЛЭЭ при наличии резидуальной ХТЭЛГ следует рассмотреть техническую возможность проведения БАП ЛА.

• Больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ с ФК II-IV рекомендуется специфическая терапия. Препаратом

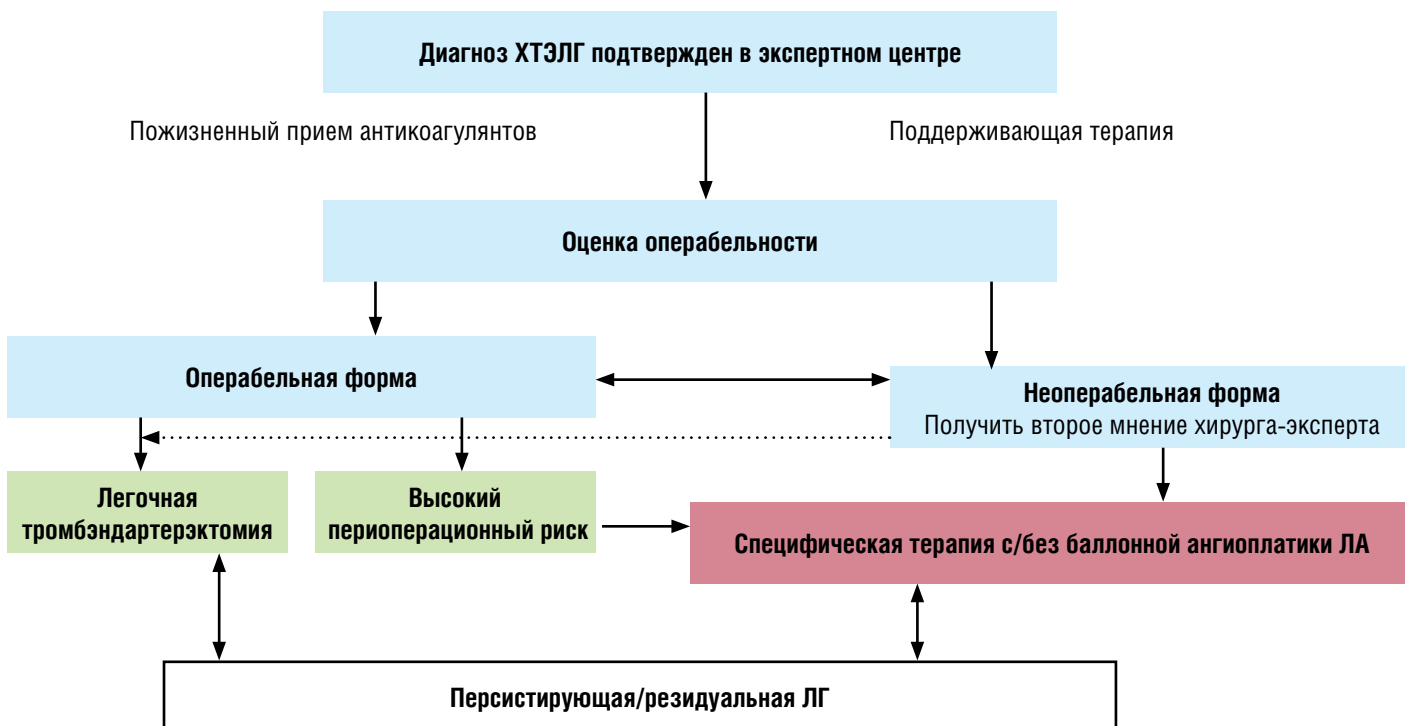


Рисунок 5. Алгоритм лечения пациентов с ХТЭЛГ
Figure 5. Algorithm for the treatment of patients with CTEPH

первого выбора для лечения больных с неоперабельными или резидуальными формами ХТЭЛГ является стимулятор гуанилатциклазы риоцигуат.

- Ингаляционный илопрост, как средство 2-й линии, можно рекомендовать в виде моно- и комбинированной терапии. АРЭ бозентан или мацитентан, ИФДЭ5 силденафил рассматриваются в качестве лекарственных препаратов 3-й линии.

- При технической возможности у больных с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ с сохранением ФК II-IV (ВОЗ), несмотря на проводимую специфическую терапию, рекомендуется проведение БАП ЛА.

- Больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ ФК III-IV (ВОЗ) при невозможности проведения эндоваскулярного лечения рекомендуется комбинированная специфическая терапия.

- Проведение радиочастотной абляции легочной артерии рекомендуется больным с резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ по решению мультидисциплинарного консилиума в экспертном центре ЛГ с достаточным опытом.

- При неэффективности максимально возможной комбинированной специфической терапии и невозможности проведения хирургического/ эндоваскулярного лечения больным с неоперабельной ХТЭЛГ или тяжелой резидуальной ЛГ ФК IV (ВОЗ) рекомендуется трансплантация легких или комплекса сердце-легкие.

8. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Спустя две недели послеоперационного периода состояние больного определяется степенью дисфункции сердца и выраженностью остаточной ЛГ. ДЛА по данным ЭхоКГ может снижаться в течение полугода после операции ЛЭЭ, что связано с обратным ремоделированием сердца и легочных сосудов. Уменьшение правых отделов сердца, купирование трикуспи-

дальной недостаточности и одновременная нормализация левых отделов свидетельствуют о хорошем объемном кровотоке в легких. Уменьшение признаков перегрузки правых отделов сердца можно наблюдать и на послеоперационной ЭКГ спустя 2 недели после операции.

При хорошей переносимости умеренных и интенсивных физических нагрузок у больных после перенесенной ЛЭЭ достаточным является неинвазивный контроль (ЭхоКГ, МРТ или КТ- ангиопульмонографии).

9. ТРЕБОВАНИЯ К ЭКСПЕРТНОМУ ЦЕНТРУ

Для оптимизации медицинской помощи больным с ХТЭЛГ целесообразно формирование структуры экспертных центров [21,66,109]. Оценка операбельности пациента должна проводиться мультидисциплинарным консилиумом экспертного центра ЛГ, имеющему опыт проведения не менее 20 операций ЛЭЭ в год, 30 операций БАП ЛА в год и лечения не менее 50 больных терапевтического профиля в год. В состав консилиума должны входить хирург, эндоваскулярный хирург, кардиолог, пульмонолог, анестезиолог-реаниматолог. В случае неоперабельности, больной должен быть консультирован мультидисциплинарным консилиумом другого экспертного центра ЛГ (принцип «второго мнения»).

Экспертный центр должен:

1) располагать высококвалифицированным персоналом:

- как минимум, один кардиохирург, обладающий достаточным опытом проведения ЛЭЭ- не менее 20 операций в год;
- как минимум, один рентгенэндоваскулярный хирург, обладающий достаточным опытом проведения БАП ЛА- не менее 30 операций в год;
- как минимум, два консультанта (кардиологи и/или пульмонологи) (специализация в области ЛГ);
- врач-радиолог (эксперт в области ЛГ);
- врач-кардиолог со специализацией ЭхоКГ;
- квалифицированная медицинская сестра;

Таблица 8.1. Меры профилактики и особенности диспансерного наблюдения

Table 8.1. Preventive measures and features of dispensary observation

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется проводить динамическое наблюдение за больными, перенесшими ТЭЛА, с проведением неинвазивного скрининга ХТЭЛГ при возникновении симптомов ЛГ [21,24,46].	I	C
Рекомендуется осуществлять наблюдение за больными после проведения ЛЭЭ и/или баллонной ангиопластики легочных артерий, а также при назначении ЛАГ-специфической терапии каждые 6-12 месяцев для оценки результатов терапии и решения вопроса о тактике ведения [66,109].	I	B
Рекомендуется оценивать функциональный статус (ФК, Т6МХ) у всех пациентов после операции ЛЭЭ [21,46,66,109].	I	C
После операции ЛЭЭ рекомендуется регулярное проведение ЭхоКГ каждые 6-12 месяцев [21,46,66].	I	C
При подозрении на рецидив ЛГ рекомендуется проведение КТ-ангиопульмонографии на предмет тромбоза или тромбоэмболии легочных артерий [21,46,54,66].	I	C
Контрольная КПОС рекомендуется для определения тактики ведения больного через 6-12 месяцев после операции ЛЭЭ [21,46,109].	IIa	C
Рекомендуется ежемесячный контроль МНО все больным, получающим антагонисты витамина К [19,21,66].	I	C
Рекомендуется ежемесячный контроль за уровнями гемоглобина и ферментов печени (АСТ и АЛТ) в крови при назначении АРЭ [24,48].	I	C

- специалист по психологической помощи и социальной адаптации пациентов;
 - обмен информацией (телефон, интернет).
- 2) иметь палаты для больных с ХТЭЛГ, отделение интенсивной терапии (ЭКМО, бронхоскопия), поликлиническое отделение, диагностическую службу (ЭхоКГ, КТ, радионуклидная лаборатория, МРТ, УЗИ, нагрузочные пробы, оценка легочной функции, оценка гемодинамики);
- 3) располагать установленными связями с другими диагностическими и лечебными службами:
- генетическая лаборатория;
 - ревматологический центр;
 - центр планирования семьи;
 - хирургический стационар (опыт в области ЛГ);
- 4) осуществлять анализ клинических исходов (в том числе анализ выживаемости больных);
- 5) участвовать в РКИ у пациентов с ХТЭЛГ, включая фазы II и III;
- 6) проводить образовательные программы;
- 7) взаимодействовать с ассоциациями пациентов.

10. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Методика проведения теста 6-минутной ходьбы

Т6МХ следует проводить в утренние часы. Пациент должен легко позавтракать за 3–4 часа до проведения теста, не принимать кардиологических препаратов, не курить, как минимум, за 2 часа до теста. Для проведения теста 6МХ в коридоре длиной 30 м делаются незаметные для пациента разметки через каждые 3 м дистанции. В течение 10 минут до проведения Т6МХ пациент должен спокойно посидеть. В это время необходимо зачитать ему следующий текст:

«За 6 минут Вам необходимо пройти как можно большее расстояние, при этом нельзя бежать или перемещаться перебежками. Вы будете идти по коридору туда и обратно. Если появится одышка или слабость, Вы можете замедлить темп ходьбы, остановиться и отдохнуть. Во время отдыха можно прислониться к стене, затем необходимо продолжить ходьбу. Помните, Ваша цель: пройти максимальное расстояние за 6 минут».

Во время проведения теста можно идти за пациентом, не форсируя темп его ходьбы. Каждые 60 секунд следует поощрять пациента, произнося спокойным тоном фразы: «Все хорошо» или «Молодец, продолжайте». Нельзя информировать пациента о пройденной дистанции и оставшемся времени. Если пациент замедляет ходьбу, можно напомнить о том, что он может остановиться, отдохнуть, прислониться к стене, а затем, как только почувствует, что может идти, продолжить ходьбу. По истечении 6 минут следует попросить пациента остановиться и не двигаться, пока не будет измерено пройденное расстояние. Необходимо измерить расстояние с точностью до 1 м, затем предложить пациенту присесть и наблюдать за ним, как минимум, 10 минут. В это время он может заполнить форму оценки одышки по Боргу. Не следует сообщать пациенту дистанцию, пройденную в любом из тестов.

Приложение 2. Шкала оценки одышки по Боргу Appendix 2. Borg dyspnea assessment scale

Баллы	Степень одышки
0	Отсутствует
0,5	Очень, очень слабая
1	Очень слабая
2	Слабая
3	Умеренная
4	Более тяжелая
5	Тяжелая
6	
7	Очень тяжелая
8	
9	Очень, очень тяжелая
10	Максимальная

Приложение 3. Информация для пациентов

• Повышение давления в сосудах легких называют ЛГ. ХТЭЛГ – редкое сосудистое заболевание, которое, как правило, развивается после перенесенной, чаще повторной ТЭЛА, характеризуется постепенным развитием и при отсутствии лечения приводит к тяжелым последствиям.

• ХТЭЛГ обусловлена сохранением неразрешившихся тромбов в крупных или средних ЛА. Обструкция легочных артерий приводит к повышению давления в них, перегрузке правого желудочка сердца, что вызывает симптомы ЛГ.

• ХТЭЛГ встречается у людей разных возрастных групп независимо от расы, как у мужчин, так и женщин.

• Известны факторы риска, которые делают некоторых людей более предрасположенными к развитию патологии. Это наследственная предрасположенность к развитию тромбов (тромбофилия), перенесенные операции, системные («ревматические») заболевания соединительной ткани, некоторые инфекции и др.

• Больные с ХТЭЛГ обычно жалуются на одышку, головокружение и усталость, слабость, и выраженность этих признаков обычно усугубляется с развитием болезни.

• ХТЭЛГ могут диагностировать врачи разных специальностей (кардиолог, пульмонолог, терапевт, сосудистый хирург, ревматолог). Однако преимущество имеют врачи, которые у которых наблюдаются и лечатся большие группы больных ЛГ, так как опыт врача имеет очень большое значение.

• В экспертном центре ЛГ врачи установят правильный диагноз, исключая другие типы ЛГ, иногда выявляется несколько возможных причин развития ЛГ. Только врач, имеющий опыт работы с больными ЛГ может правильно определить форму заболевания и назначить лечение.

• Имеется много различных тестов и методов обследования, используемых, для того чтобы заподозрить ХТЭЛГ. Однако подтвердить диагноз ЛГ и правильно выбрать тактику лечения можно только по данным катетеризации сердца и сосудов легких. Подробно о возможностях каждой диагностической процедуры узнайте у своего лечащего врача.

• По статистике, до 60% больных с ХТЭЛГ являются операбельными. Операция ЛЭЭ – серьезное длительное вмешательство на легочных сосудах, которое требует проведения

искусственного кровообращения. Хирург удаляет «старые» тромбы, спаянные с внутренней оболочкой легочных артерий, с помощью специальных инструментов. В результате операции у большинства больных уже в раннем послеоперационном периоде наблюдается нормализация ДЛА, его снижение может продолжиться в течение полугода после операции. После операции в обязательном порядке необходимо пожизненное лечение антикоагулянтами.

- У 10-40% больных после ЛЭЗ сохраняется резидуальная ЛГ, которая требует назначения препаратов для лечения ЛГ. При возможности проведения БАП Вам проведут несколько сессий вмешательства на сосудах, число которых определяется распространенностью поражений сосудов.

- Жизнь с ХТЭЛГ – это непрерывный пересмотр образа жизни. Вам, возможно, потребуется пренебречь некоторыми ежедневными делами, которые казались важными до болезни, чтобы появилось время для некоторых Ваших новых обязанностей. Большинство пациентов, живущих с ЛГ, находят, что им становится не по силам тот активный образ жизни, к которому они привыкли. Решение задачи, прежде требующей час, может занять несколько дней или даже больше. Это характерная черта жизни с ЛГ, и она не должна быть причиной чувствовать себя неполноценным. Определите приоритеты в вопросах, требующих быстрого решения, а также в делах, которые могут подождать. Это поможет Вам сконцентрироваться на важных делах и опустить несущественные проблемы. Помните, что цели должны быть реалистичными для выполнения, а время для их решения должно быть достаточным.

- При ЛГ нет каких-либо специальных диет или продуктов, которые могут усугубить болезнь.

- При осложнении ЛГ сердечной недостаточностью следует ограничить употребление поваренной соли и количество выпиваемой жидкости. Поваренная соль содержит натрий, который регулирует баланс жидкости в Вашем организме. Когда содержание жидкости в тканях увеличивается, объем крови также увеличивается, что представляет увеличение нагрузки на Ваше сердце. Один из самых эффективных способов снизить нагрузку на сердце – это уменьшение количества соли, употребляемой в пищу. Также известно, что диета с низким содержанием соли окажет большее влияние на Ваше здоровье, если она будет сочетать продукты, богатые кальцием, магнием, калием, и фосфором.

- Ограничение объема выпитой жидкости также поможет избежать или уменьшить отеки и задержку жидкости. Не рекомендуется выпивать более 2 литров в день, однако объем должен определяться индивидуально, проконсультируйтесь для определения питьевого режима с Вашим врачом.

- Для нормализации водного баланса вам могут помочь следующие советы:

измерьте количество жидкости, которую Вы пьете каждый день, по крайней мере, в течение первых нескольких недель. Два литра жидкости равняются в среднем 8 чашкам. Не забудьте считать воду, которой Вы запиваете таблетки. Супы, мороженое, желе также должны быть посчитаны как жидкости. Увеличение веса – один из первых знаков, что Вы задерживаете жидкость. Взвешивайте себя ежедневно. Если Вы отмечаете увеличение веса при прежнем режиме питания, необходимо уведомить об этом своего врача.

- В настоящее время не установлено как влияют физические упражнения на прогноз при легочной гипертензии. Однако, если Вы вели до болезни спортивный образ жизни, посоветуйтесь со своим врачом, насколько целесообразны для Вас занятия спортом. Если Ваш врач одобряет занятия спортом, необходимо выполнение рекомендаций, чтобы не нанести себе вред:

- Не перенапрягаться. Занятие необходимо остановить при появлении таких признаков как дурнота, усталость, ощущение сдавливания в грудной клетке, учащенного сердцебиения или чрезмерной одышки. Между упражнениями используйте достаточное время для восстановления. Избегайте физической активности на улице при низкой температуре, высокой влажности.

- Помните, что подробно на все вопросы, связанные с диагнозом легочная гипертензия, образом жизни и лечением, Вам поможет врач – специалист по ЛГ.

- В настоящее время нет лекарства, излечивающего ЛГ. Однако имеются лекарственные препараты, которые способствуют улучшению и помогают больным улучшать физическое состояние. Все пациенты с ХТЭЛГ пожизненно получают антикоагулянтную терапию. При назначении варфарина Вам потребуется ежемесячный контроль анализа крови на МНО. Обратите внимание на продукты, прием которых необходимо ограничивать для облегчения лабораторного контроля.

- Врач, являющийся специалистом по ЛГ, подберет вам адекватное вашему состоянию лечение и объяснит достоинства и преимущества различных его вариантов. Подбор терапии осуществляется индивидуально, помните, что все пациенты разные, и Ваш доктор подберет схему лечения, лучший для Вас.

- Пациенту с установленным диагнозом ХТЭЛГ показано тщательное амбулаторное наблюдение с визитами к врачу каждые 6-12 мес. Требуется соблюдение общих мероприятий, регулярный приём лекарственных препаратов строго в соответствии с режимом лечения. В случае приема диуретиков – ежедневный контроль веса и диуреза, варфарина (МНО ежемесячно), при приеме АРЭ (ежемесячный контроль гемоглобина и печеночных тестов).

- Всем пациентам, совершающим авиаперелеты в другие страны, важно рекомендовать иметь при себе медицинские документы о диагнозе, местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, контактной информации с ним.

Приложение 4. Опросник для больных с подозрением на наличие ЛГ

Разработан следующий опросник для раннего скрининга больных с ЛГ, который позволяет выделить группы высокого и умеренного риска (на основе подсчета баллов: 1 балл при каждом ответе «да») развития ЛГ, для которых привлекаются дорогостоящие методы диагностики, позволяющие верифицировать диагноз и определиться с тактикой лечения. Группа низкого риска не требует направления в стационар, а опросник может применяться в качестве инструмента контроля в динамике.

	Да	Нет
1. Клинические симптомы		
одышка на высоте физической нагрузки или в покое		
повышенная утомляемость		
сердцебиение		
головокружение		
обмороки		
боли в груди		
кашель или кровохарканье		
отеки голеней и стоп		
2. Данные физикального осмотра		
Акцент (расщепление) 2 тона над легочной артерией/ шумы/ ритм галопа		
Цианоз – центральный / периферический		
Признаки ПЖ декомпенсации		
Расширение / пульсация шейных вен		
Асцит / гепатомегалия / иктеричность склер		
Периферические отеки		
Признаки, указывающие на возможную причину ЛГ		
Выраженный гепатоюгулярный рефлюкс (поражения левых отделов сердца)		
Телеангиозктазии/ склеродактилия/ кожные проявления (системные заболевания соединительной ткани)		
Хрипы в легких (интерстициальные болезни легких, ХОБЛ, поражения левых отделов сердца)		
Признаки тромбозов вен нижних конечностей или перенесенная ТЭЛА		
3. Анамнестические сведения		
Наличие ЛГ у родственников		
Случаи внезапной смерти по неустановленной причине		
Прием лекарственных препаратов (аноректики, гормональные контрацептивы, амфетамины, кокаин, химиотерапия)		
Появление симптомов в период беременности, после родов или аборта		
Появление симптомов после ОРВИ или пневмонии		
Появление симптомов после стресса или чрезмерной физической нагрузки		
4. Наличие заболеваний, ассоциированных с ЛГ		
ВИЧ-инфекция		
Портальная гипертензия		
Системные заболевания соединительной ткани		
Врожденные системно-легочные шунты		
Саркоидоз		
Заболевания щитовидной железы		
Заболевания крови: состояние после спленэктомии серповидно-клеточная анемия β-талассемия хронические миелопролиферативные заболевания		
Редкие генетические заболевания или болезни обмена: болезнь Гоше болезнь Фон Гьерка наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Ослера-Вебера-Рандю)		
5. Наличие признаков ЛГ по данным ЭКГ		
6. Наличие признаков ЛГ по данным рентгенографии органов грудной клетки		
7. При подозрении на наличие ЛГ проведение эхокардиографии:		
ВОЗМОЖНЫЙ ДИАГНОЗ «ЛГ» Скорость трикуспидальной регургитации <2,8 м/сек + СДЛА <36 мм рт. ст. + Наличие дополнительных ЭхоКГ признаков ЛГ		
ВЫСОКОВОЯТНЫЙ ДИАГНОЗ «ЛГ» Скорость трикуспидальной регургитации 2,9-3,4 м/с + СДЛА 37-50 мм рт. ст. + Наличие или отсутствие дополнительных ЭхоКГ признаков ЛГ		
Пороговый балл для направления в экспертный центр ЛГ		
<5 баллов	легочная гипертензия отсутствует	
сумма баллов 5-10	диагноз «легочная гипертензия» вероятный: желательно направление в Экспертный центр	
сумма баллов >11	диагноз «легочная гипертензия» высоковероятный: срочное направление в Экспертный центр	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е., др. Перфузионная сцинтиграфия легких у больных с легочной гипертензией различной этиологии. *Евразийский кардиологический журнал* 2015; 4: 21-25.
- Белевская А.А., Дадачева З.Х., Саидова М.А., др. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца. *Лечебное дело*. 2015; 1: 111-121.
- Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Мартынюк Т.В., др. Сопоставление векторкардиографических параметров со структурно-функциональным состоянием правого желудочка у пациентов с легочной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2015; 4: 57-60.
- Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Баллонная ангиопластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Consilium Medicum* 2016; 5: 59-61.
- Валиева З.С., Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Применение риоцигуата для лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Кардиология* 2020; 60 (8): 115-123. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1198
- Веселова Т.Н., Демченкова А.Ю., Мартынюк Т.В., др. Субтракционная КТ-ангиопульмонография в диагностике хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Медицинская визуализация* 2018; 4: 40-49. doi.org/10.24835/1607-0763-2018-4-40-49
- Газизов В.В., Мершин К.В., Табакьян Е.А., др. Результаты легочной тромбэндартерэктомии в зависимости от величины легочного сосудистого сопротивления и ангиографического индекса поражения легочной артерии. *Системные гипертензии* 2020; 17 (1): 62-68. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200040
- Демченкова А.Ю., Веселова Т.Н., Мартынюк Т.В., др. Состояние сосудистого русла, паренхимы и перфузии легких при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии по данным субтракционной компьютерной томографической ангиопульмонографии. *Кардиология* 2018; 58 (5): 48-56. doi.org/10.18087/cardio.2018.5.10120
- Карабашева М.Б., Данилов Н.М., Сагайдак О.В., др. Отдаленные результаты ангиопластики легочных артерий у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. *Системные гипертензии* 2019; 16 (4): 27-32. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190609
- Клименко А.А., Шостак Н.А., Демидова Н.А., Новиков И.В. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: новые аспекты формирования и прогрессирования заболевания. *Клиницист* 2011; 5 (1): 14-17. doi.org/10.17650/1818-8338-2011-1-14-17
- Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Илопрост — ингаляционный аналог простагличина для лечения больных легочной гипертензией. *Системные гипертензии* 2011; 4: 57-63.
- Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Парамонов В.М., др. Применение ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 силденафила у больных с легочной гипертензией. *Евразийский кардиологический журнал* 2015; 2: 42-49. eLIBRARY ID: 23754520
- Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ «НИМЦ кардиологии» Минздрава России. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2018. — 304 с. ISBN: 978-5-6040008-0-9
- Мершин К.В., Акчурун Р.С. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия/ Глава в монографии «Легочная гипертензия» под ред. Чазовой И.Е., Мартынюк Т.В. — М: Практика. 2015. — С. 563-602. ISBN: 978-5-89816-138-5
- Мершина Е.А., Сеницын В.Е. Роль методов лучевой диагностики при постановке диагноза хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Атеротромбоз* 2016; 1: 16-25. doi.org/10.21518/2307-1109-2016-1-16-25
- Рябыкина Г.В., Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Электровекторкардиографическая диагностика гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией. *Медицинский алфавит* 2017; 8: 3-17. eLIBRARY ID: 32368029
- Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Белевская А.А., др. Сопоставление интегральных показателей векторкардиограммы с данными эхокардиографического исследования у больных идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Терапевтический архив* 2019; 3: 11-16. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000043
- Таран И.Н., Белевская А.А., Валиева З.С., Саидова М.А., Мартынюк Т.В. «Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного статуса: особенности течения заболевания и прогноз. *Пульмонология*. 2020;30(4) :427-36 DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-421-426
- Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014; 9: 4-23. eLIBRARY ID: 22599889
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. (1 ЧАСТЬ). *Терапевтический архив* 2016; 88 (9): 90-101. DOI: 10.17116/terarkh201688990-101
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. (2 ЧАСТЬ). *Терапевтический архив* 2016; 88 (10): 63-74. DOI: 10.17116/terarkh201688663-73
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., др. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив* 2018; 90 (9): 101-109. DOI: 10.26442/terarkh2018909101-109
- Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н., др. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с: неоперабельной хронической тромбоэмболической и: идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. *Терапевтический архив* 2019; 88 (10): 77-87. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000343
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал* 2020; 1: 78-122. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-1-78-122
- Чернявский А. М., Едемский А. Г., Новикова Н. В., др. Применение радиочастотной абляции легочной артерии при лечении резидуальной легочной гипертензии после легочной эндартерэктомии. *Кардиология* 2018; 58 (4): 15-21. https://doi.org/10.18087/cardio.2018.4.10105
- Чернявский А.М., Едемский А.Г., Чернявский М.А., Караськов А.М. Глава «Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия»/ Рук-ководство «Легочная гипертензия». 2-е издание под редакцией С.Н. Авдеева. — М.: ГЭОТАР-Медиа 2019. — С. 365-418.
- Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии / А.М. Чернявский, А.Г. Едемский, Н.В. Новикова и др.; под общ. ред. А.М. Чернявского; ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. - Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2019. - 318 с.
- Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. *Пульмонология* 2016; 26 (1): 85-91. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91
- Adams A, Fedullo PF. Postoperative management of the patient undergoing pulmonary endarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 18(3): 250-256. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2006.09.002
- Auger W.R., Moser K.M. Pulmonary flow murmurs: a distinctive physical sign found in chronic pulmonary thromboembolic disease, *Clin. Res*. 1989; 37:145A. doi.org/10.1148/radiology.182.2.1732955
- Becattini C., Manina G., Bisti C., et al. Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: findings from a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2010; 126 (1): e51-e56. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.01.007
- Benson D.G., Schiebler M.L., Repplinger M.D., et al. Contrast-enhanced pulmonary MRA for the primary diagnosis of pulmonary embolism: current state of the art and future directions. *Br J Radiol* 2017; 90 (1074): 553-563. doi: 10.1259/bjr.20160901
- Bergin C.J., Sirlin S., Hauschildt J., et al. Chronic thromboembolism: diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation. *Radiology* 1997;204: 695-702. doi.org/10.1148/radiology.204.3.9280245
- Cannon J.E., Su L., Kiely D.G., et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom national cohort. *Circulation* 2016; 133: 1761-1771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470
- Ciurzynski M., Kurzyrna M., Bochowicz A., et al. Long-term effects of acute pulmonary embolism on echocardiographic Doppler indices and functional capacity. *Clin Cardiol* 2004; Vol. 27: 693-697. DOI: 10.1002/clc.4960271207
- Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 33: 332-8. DOI: 10.1183/09031936.00092008
- Corris P.A. National audit of pulmonary hypertension 2012. Leeds, UK: Health and Social Care Information Centre; 2013 [accessed 2016 May 9]. Available from: <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB10535/nati-pulm-hype-audi-2012-rep.pdf>

38. Chazova I., Martynyuk T., Valieva Z., et al. Clinical and instrumental characteristics of newly diagnosed patients with various forms of pulmonary hypertension according to the Russian National Registry. *Biomed Res Int.* 2020 Jun 14;2020:6836973. doi: 10.1155/2020/6836973.
39. Cohn J.N. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 577. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)00915-9
40. D'Armini A.M., Morsolini M., Mattiucci G., et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1005–1011. doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.06.052
41. Darocha S., Banaszekiewicz M., Pietrasik A., et al. Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and pulmonary hemodynamics. *Int J Cardiol.* 2018; 269: 283–288. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.015
42. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J., et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016; 133: 859–71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522
43. Escribano-Subias P., Blanco I., López-Meseguer M., et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur. Respir. J.* 2012. —Vol. 40 (3).—P.596–603. DOI: 10.1183/09031936.00101211
44. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345:1465–1472. DOI: 10.1056/NEJMr010902
45. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamara E., et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009; 179: 615–621. DOI: 10.1164/rccm.200811-1691OC
46. Fukuda K., Hiroshi Date H., Doi S., et al. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JCPHS 2017). *Circ J* 2019; 83 (4): 842–945. DOI: 10.1253/circj.CJ-66-0158
47. Fukui S., Ogo T., Morita Y., et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014; 43:1394–1402. DOI: 10.1183/09031936.00012914
48. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J.* 2015; 46(4):903–75. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015
49. Gall H., Vachiery J.L., Tanabe N. et al. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. *Lung* 2018; 196: 305–312. DOI: 10.1007/s00408-018-0100-3
50. Ghofrani H.A., Schermuly R.T., Rose F., et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139–1141. DOI: 10.1164/rccm.200210-1157BC
51. Ghofrani H.A., Hoeper M.M., Halank M., et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: A phase II study. *Eur Respir J* 2010; Vol. 36: 792–799. DOI: 10.1183/09031936.00182909
52. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F., et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369 (4): 319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657
53. Ghofrani H.A., Simonneau G., D'Armini A.M., Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet. Respir. Med.* — 2017. — Vol. 5 (10). — P.785–794. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30305-3
54. Gopalan D., Delcroix M., Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Review* 2017; 26: 160108. DOI: 10.1183/16000617.0108-2016
55. Grondelle A., Ditchey R.V., Groves B.M., et al. Thermodilution method overestimates low cardiac output in humans. *Am J Physiol* 1983. 245: H690–H692. DOI: 10.1152/ajpheart.1983.245.4.H690
56. Guerin L., Couturaud F., Parent F., et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112: 598–605. DOI: 10.1160/TH13-07-0538
57. Guth S., Wiedenroth C.B., Wellenschlages M., et al. Short-term venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for massive endobronchial hemorrhage after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:643–9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.045
58. Hoeper M.M., Mayer E., Simonneau G. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–2020. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565
59. Hoeper M.M., Ghofrani H.A., Al-Hiti H., et al. Switching from phosphodiesterase type 5 inhibitors to riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension: The REPLACE study. E-POSTER (Nr 3802) presented on the ERS 2020 International Conference Virtual Platform. Available at: <https://ers.conference2web.com/#resources/late-breaking-abstract-switching-from-pde5i-to-riociguat-in-patients-with-pah-the-replace-study-158fd49b-b44a-495f-929d-3d5212141655>.
60. Jais X., D'Armini A.M., Jansa P., et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* —2008. —Vol. 52. —P.2127–2134. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.059.
61. Jais X., Brenot P., Bouvaist H., et al. Late Breaking Abstract - Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the randomised controlled RACE study. *Eur Respir J.* 2019; 54:RCT1885. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.RCT1885
62. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1457–1464. DOI: 10.1016/s0003-4975(03)00828-2
63. Jenkins D., Mayer E., Screaton N., Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012;21:32–39. DOI: 10.1183/09059180.00009211
64. Jensen K.W., Kerr K.M., Fedullo P.F., et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation* 2009; 120: 1248–1254. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865881
65. Kataoka M., Inami T., Hayashida K., et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 756 – 762. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390
66. Kim N.H., Delcroix M., Jais X. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801915. DOI: 10.1183/13993003.01915-2018
67. Konstantinides C.V., Torbick A., Giancarlo Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–3080. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn310
68. Korsholm K., Andersen A., Mellemkjær S., et al. Results from more than 20 years of surgical pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 52(4):704–709. doi.org/10.1093/ejcts/ezx182
69. Kovacs G., Avian A., Pienn M., et al. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings? *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 252–257. DOI: 10.1164/rccm.201402-0269PP
70. Kramm T. et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Research in Cardiol* 2018; 107 (6): 548–553. DOI: 10.1007/s00392-018-1215-5
71. Kramm T. et al. Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy. *Eur J of Cardio-thoracic surgery* 2005; 28 (6): 882–888. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.09.007
72. Lang I.M., Plank C., Sadushi-Kolici R., et al. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 1287–1295. doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.09.013
73. Lang I., Simonneau G., Pepke-Zaba J., et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case-control study. *Thromb Haemost* 2013; 110: 83–91. DOI: 10.1160/TH13-02-0097
74. Ley S., Ley-Zaporozhan J., Pitton M.B., et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2012;22: 607–616. DOI: 10.1007/s00330-011-2290-4
75. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97–103. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004
76. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26 (15): 1461–1474. DOI:

- 10.1093/eurheartj/ehi258
77. Mehta S., Halmers D., Provencher S., et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. *Can Respir J* 2010; 17(6):301-34. DOI: 10.1155/2010/704258
78. McGoon M., Guterman D., Steen V., et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 14S-34S. DOI: 10.1378/chest.126.1_suppl.14S
79. Mueller-Mottet S., Stricker H., Domenighetti G et al. Long-term data from the Swiss pulmonary hypertension registry. *Respiration* 2015; 89:127-140. DOI: 10.1159/000370125
80. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702-10. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024
81. Neder J.A., Ramos R.P., Ota-Arakaki J.S., et al. Exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. The role of cardiopulmonary exercise testing. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 604-612. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201412-558CC
82. Nishikawa T., Dohi S. Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Can J Anaesth* 1993; 40:142-153. DOI: 10.1007/BF03011312
83. Olschewski H., Simonneau G., Galie N., et al. for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322-329. DOI: 10.1056/NEJMoa020204
84. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H., et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350: 2257-2264. DOI: 10.1056/NEJMoa032274
85. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973-1981. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
86. Pepke-Zaba J., Hoeper M.M., Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J* 2013; 41: 8-9. DOI: 10.1183/09031936.00181212
87. Pretorius V, Alayadhi W, Modry D. Extracorporeal life support for the control of life-threatening pulmonary hemorrhage. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:649-50. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.066
88. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N., et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809-818. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917
89. Reichenberger F., Voswinckel R., Enke B., et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922-927. DOI: 10.1183/09031936.00039007
90. Reesink H.J., van der Plas M.N., Verhey N.E., et al. Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 510-516. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.10.020
91. Romanov A., Cherniavskiy A., Novikova N., et al. Pulmonary Artery Denervation for Patients With Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy. *JACC* 2020; 76 (8): 916-26. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.064
92. Saouti N, Morshuis WJ, Heijmen RH, Snijder RJ. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 35:947-952. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.01.023.
93. Shah S., Boyd G., Pyne C.T., et al. Right heart catheterization using antecubital venous access: feasibility, safety and adoption rate in a tertiary center. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 84 (1): 70-74. DOI: 10.1002/ccd.25249
94. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A., et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*, 2015 May, 45(5): 1293-302. DOI: 10.1183/09031936.00087114
95. Skoro-Sajer N., Marta G., Gerges C., et al. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax* 2014; 69:116-122. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203746
96. Stasch J.P., et al. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease. *Circulation* 2011; 123: 2263-2274. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738
97. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K., et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76: 485- 488. DOI: 10.1253/circj.11-1217
98. Sugiyama M., Fukuda T., Sanda Y., et al. Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2014; 32:375 - 382. DOI: 10.1007/s11604-014-0319-8
99. Surie S, Tijssen MA, Biervliet JD et al. Chorea in adults following pulmonary endarterectomy. *Mov Disord*. 2010 Jun 15;25(8):1101-4. DOI: 10.1002/mds.23044
100. Suntharalingam J., Treacy C.M., Doughty N.J., et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134: 229-2. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2681>
101. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1635-1645. DOI: 10.1183/09031936.00050114
102. Taran I., Belevskaya A.A., Saidova M.A., Martynyuk T.V., Chazova I.E. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling. *Lung* 2018; 196:745-753. DOI: 10.1007/s00408-018-0160-4
103. Taran I., Valieva Z.S., Belevskaya A.A., Saidova M.A., Martynyuk T.V., Chazova I.E. Features of the disease in patients with precapillary pulmonary hypertension with essential hypertension and carbohydrate metabolism disorders. *Journal of Hypertension* 2019; 37: e203. doi: 10.1097/01.hjh.0000572616.51506.ca.
104. Tsai C.H., Wu C.K., Kuo P.H., et al. Riociguat Improves Pulmonary Hemodynamics in Patients with Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Acta Cardiol. Sin* 2020; 36 (1): 64-71. DOI: 10.6515/ACS.202001_36(1).20190612A
105. Tunariu N., Gibbs S., Win Z., et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680-684. DOI: 10.2967/jnumed.106.039438
106. van Thor M.C., Ten Klooster L., Snijder R.J., et al. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019; 22: 163-168. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.02.004
107. Wagenvoort C.A. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest* 1995; 107: 10S-17S. DOI: 10.1378/chest.107.1_supplement.10s
108. Wilkens H, Lang I, Behr J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135(Suppl 3):S125-30 [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(11\)70493-4](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(11)70493-4)
109. Wilkens, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int. J. Cardiol*. 2018; 272: 69-78. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.079
110. Yamamoto K., Tanabe N., Suda R., et al. Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Respir Investig* 2017; 55 (4): P.270-275. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2017.04.004>
111. Zhai Z, Murphy K, Tighe H, et al. Differences in ventilatory inefficiency between pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2011; 140: 1284-1291. <https://doi.org/10.1378/chest.10-3357>
112. Zoreka et al. Pulmonary Capillary Wedge Pressure Measurement: A Challenge for Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Int J Respir Pulm Med* 2015; 2: 010.
113. AMBER-1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01884675/>

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ (2021)

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:

Председатель рабочей группы – профессор, д.м.н. Панченко Е.П.

Состав рабочей группы в алфавитном порядке: д.м.н., проф. Т.В. Балахонова, д.м.н. Н.М. Данилов, д.м.н. А.Л. Комаров, к.м.н. Е.С. Кропачёва, д.м.н., проф. М.А. Саидова, к.м.н. О.О. Шахматова*, д.м.н., проф. И.С. Явелов.

Комитет экспертов:

проф. В.А. Азизов (Азербайджан), проф. М.Т. Бейшенкулов (Киргизия), д.м.н. П.А. Зелвеян (Армения), к.м.н. Т.В. Иванова-Разумова (Казахстан), д.м.н. Е.К. Курлянская (Беларусь), к.м.н. И.В. Лазарева (Беларусь), проф. А.Ш. Сарыбаев (Киргизия)

Все члены рабочей группы внесли одинаковый вклад в этот документ.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов.

***Автор, ответственный за переписку с редакцией:** Шахматова Ольга Олеговна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, e-mail: olga.shahmatova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4616-1892

Отказ от ответственности. Рекомендации ЕАК отражают точку зрения ЕАК и были подготовлены после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющихся на момент их публикации. ЕАК не несут ответственности в случае какого-либо противоречия, несоответствия и / или неоднозначности между Рекомендациями ЕАК и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, выпущенными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических стратегий. Медицинским работникам рекомендуется в полной мере учитывать Рекомендации ЕАК при оценке своего клинического суждения, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее, Рекомендации ЕАК никоим образом не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и точных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и в консультации с этим пациентом и, при необходимости и / или необходимости, опе-

куна пациента. Рекомендации ЕАК не освобождают медицинских работников от полного и тщательного рассмотрения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами общественного здравоохранения, для рассмотрения каждого медицинского случая в свете современных научно обоснованных рекомендаций в соответствии с их этическими и профессиональными обязательствами. Кроме того, медицинский работник обязан проверять действующие правила и положения, касающиеся лекарств и медицинских изделий, на момент назначения по рецепту.

Ключевые слова: рекомендации, тромбоэмболия легочной артерии, венозная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен, шок, одышка, правый желудочек, диагностика, стратификация риска, эхокардиография, биомаркеры, лечение, антикоагулянты, тромболизис, эмболизация, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, кава-фильтр

Для цитирования: Е.П. Панченко, Т.В. Балахонова, Н.М. Данилов, А.Л. Комаров, Е.С. Кропачёва, М.А. Саидова, О.О. Шахматова, И.С. Явелов. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). Евразийский кардиологический журнал. 2021; (1):44-77, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-44-77>

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PULMONARY EMBOLISM EURASIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGY (EAC) CLINICAL PRACTICE GUIDELINES (2021)

Working group:

Chairman of the working group – Professor, Dr. of Sci. (Med.) Elizaveta P. Panchenko

The working group, in alphabetical order: Prof., Dr. of Sci. (Med.) Tat'yana V. Balahonova, Dr. of Sci. (Med.) Nikolaj M. Danilov, Dr. of Sci. (Med.) Andrej L. Komarov, Cand. of Sci. (Med.) Ekaterina S. Kropachyova, Prof., Dr. of Sci. (Med.) Marina A. Saidova, Cand. of Sci. (Med.) Ol'ga O. Shahmatova*, Prof., Dr. of Sci. (Med.) Igor' S. Yavelov.

Expert Committee: Prof., Dr. of Sci. (Med.) Vasadat A. Azizov (Azerbaijan), Prof., Dr. of Sci. (Med.) Medet T. Bejshenkulov (Kirgiziya), Prof., Dr. of Sci. (Med.) Parunak A. Zelveyan (Armeniya), Cand. of Sci. (Med.) Tat'yana V. Ivanova-Razumova (Kazakhstan), Dr. of Sci. (Med.) Elena K. Kurlyanskaya (Belarus'), Cand. of Sci. (Med.) Irina V. Lazareva (Belarus'), Prof., Dr. of Sci. (Med.) Akpaj SH. Sarybaev (Kirgiziya)

All members of the working group contributed equally to the document.

Members of the Working Group confirmed the lack of financial support / conflict of interest.

***Corresponding author:** Olga Olegovna Shahmatova, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of clinical problems of atherothrombosis, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, 121552, Moscow, st. 3rd Cherepkovskaya, 15a, Email: olga.shahmatova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4616-1892

Disclaimer. The EAC Guidelines represent the views of the EAC, and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge, and the evidence available at the time of their publication. The EAC is not responsible in the event of any contradiction, discrepancy, and/or ambiguity between the EAC Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the EAC Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic, or therapeutic medical strategies; however, the EAC Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and,

where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the EAC Guidelines exempt health professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities, in order to manage each patient's case in light of the scientifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription.

Keywords: guidelines, pulmonary embolism, venous thrombosis, venous thromboembolism, shock, dyspnoea, heart failure, right ventricle, diagnosis, risk assessment, echocardiography, biomarkers, treatment, anticoagulation, thrombolysis, embolectomy, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, cava filter

For citation: Elizaveta P. Panchenko, Tat'yana V. Balahonova, Nikolaj M. Danilov, Andrej L. Komarov, Ekaterina S. Kropachyova, Marina A. Saidova, Ol'ga O. Shahmatova, Igor' S. Yavelov. Diagnosis and Management of pulmonary embolism: Eurasian Association of Cardiology (EAC) Clinical Practice Guidelines (2021). Eurasian heart journal. 2021; (1):44-77. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-44-77>

ОГЛАВЛЕНИЕ

Состав рабочей группы.....	46	6. Стратификация риска у больных с подтвержденной ТЭЛА.....	55
Список сокращений	46	7. Лечение ТЭЛА	58
1. Введение.....	47	7.1 Лечение ТЭЛА высокого риска в остром периоде	58
2. Терминология.....	47	7.2 Стартовая (начальная) антикоагуляция	60
3. Эпидемиология	47	7.3 Системный тромболизис	62
4. Факторы риска	47	7.4 Продлённая терапия антикоагулянтами у больных, переживших ТЭЛА.....	65
5. Диагностика ТЭЛА.....	48	7.5 Имплантация кава-фильтра	68
5.1 Клинические проявления заболевания. Претестовая вероятность ТЭЛА	48	8. Лечение ТЭЛА у отдельных категорий больных	69
5.2 Рентгенография органов грудной клетки.....	48	8.1 Лечение ТЭЛА у онкологических больных	69
5.3 Электрокардиограмма	48	8.2 Особенности лечения ТЭЛА у больных с тромбофилиями	71
5.4 Концентрация Д-димера в крови.....	49	8.3 Антитромботическая терапия у больных, перенесших ТЭЛА и нуждающихся в длительном приёме антитромбоцитарных препаратов	72
5.5 Компьютерная томография с контрастированием легочных артерий (КТ-пульмонография)	50	9. Последствия острой ТЭЛА в отдалённом периоде	73
5.6 Сцинтиграфия легких	50	9.1 Диагностика ХТЭЛГ	73
5.7 Пульмонография.....	50	9.2 Хирургическое лечение ХТЭЛГ	74
5.8 Магнитно-резонансная томография.....	50	9.3 Медикаментозное лечение ХТЭЛГ	75
5.9 Эхокардиография.....	50	9.4 Стратегия ведения пациентов после перенесённой острой ТЭЛА	76
5.10 Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей	53		
5.11 Алгоритмы диагностики ТЭЛА	54		

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Балахонova Татьяна Валентиновна, д.м.н. профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы сосудистых исследований врач УЗД, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-7273-6979

Данилов Николай Михайлович, д.м.н. ведущий научный сотрудник отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-9853-9087

Комаров Андрей Леонидович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-9141-103X

Кропачёва Екатерина Станиславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-3092-8593

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-9158-2522

Саидова Марина Абдулатиповна, д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-3233-1862

Шахматова Ольга Олеговна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID ID: 0000-0002-4616-1892

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-2816-1183

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ABK.....	антагонисты витамина K	ПОАК	прямые оральные антикоагулянты
АЧТВ.....	активированное частичное тромбопластиновое время	ТЭЛА.....	тромбоэмболия легочной артерии
ВТЭО.....	венозное тромбоэмболическое осложнение	ТГВ.....	тромбоз глубоких вен
КлКр	клиренс креатинина	ТМД.....	тканевая миокардиальная доплерография
ИВЛ	искусственная вентиляция легких	ТТ ЭХО-КГ	трансторакальная эхокардиография
КТ	компьютерная томография	УЗИ.....	ультразвуковое исследование
ЛА.....	легочная артерия	ХБП.....	хроническая болезнь почек
ЛАГ	легочная артериальная гипертензия	ХТЭЛГ	хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЛГ	легочная гипертензия	ЦВД	центральное венозное давление
ЛЖ	левый желудочек	ЧП ЭХО-КГ	чреспищеводная эхокардиография
МНО.....	международное нормализованное отношение	ЧСС.....	частота сердечных сокращений
МСКТ.....	мультиспиральная компьютерная томография	ЭКГ	электрокардиография
НМГ	низкомолекулярный гепарин	ЭКМО	экстракорпоральная мембранная оксигенация
НФГ	нефракционированный гепарин	TTR	Time in Therapeutic Range
ПЖ.....	правый желудочек		

1. ВВЕДЕНИЕ

Настоящие рекомендации написаны группой кардиологов, опираясь на основные отечественные и международные документы, освещающие проблему диагностики и лечения тромбоэмболии лёгочной артерии, в частности европейские рекомендации по диагностике и лечению тромбоэмболии лёгочной артерии от 2019 года. В основу рекомендаций положен принцип медицины доказательств.

Основная цель документа – в краткой и доступной для практикующих врачей форме представить современные возможности по диагностике и лечению ТЭЛА. В рекомендациях имеются разделы, посвящённые факторам риска ВТЭО, диагностическому поиску и стратификации риска больных ТЭЛА, а также патогенетическому и симптоматическому лечению больных ТЭЛА. Сформулированы основные принципы, определяющие выбор антитромботического препарата и длительность лечения. Отдельно рассмотрены особые группы пациентов (больные с тромбофилиями, включая антифосфолипидный синдром, а также пациенты с ВТЭО, возникшем на фоне активного онкологического заболевания), по поводу лечения которых появились новые данные. В рекомендациях есть раздел, посвящённый вторичной профилактике ТЭЛА, а также хронической посттромбоэмболической лёгочной гипертензии. В конце каждого из разделов есть краткое резюме основных положений рекомендаций, а также список основных публикаций. Имеется раздел приложений, содержащий информацию, касающуюся доз тромболитиков, антикоагулянтов, основных алгоритмов принятия решений по диагностике и лечению ТЭЛА.

2. ТЕРМИНОЛОГИЯ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — собирательное понятие, объединяющее тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА). Некоторые авторы считают целесообразным относить к ВТЭО и тромбоз подкожных вен нижних конечностей (прежде всего, в системе большой подкожной вены). Объединение всех этих нозологий объясняется сходными факторами риска и общностью подходов к патогенетической терапии, направленной на уменьшение тромбообразования.

Терминология

Тромбоз глубоких вен – наличие тромба в глубокой вене, который может вызвать ее окклюзию.

Тромбоз поверхностных вен – наличие тромба в поверхностной вене.

Тромбоэмболия легочных артерий (легочная тромбоэмболия, легочная эмболия) – попадание в артерии малого круга кровообращения тромбов – эмболов, которые мигрировали из вен большого круга.

Посттромботическая болезнь – хроническое заболевание, обусловленное органическим поражением глубоких вен вследствие перенесенного тромбоза. Проявляется нарушением венозного оттока из пораженной конечности.

Хроническая постэмболическая легочная гипертензия – патологическое состояние, вызванное хронической окклюзией или стенозом легочного артериального русла после тромбоэмболии легочных артерий, чреватое развитием хронического легочного сердца.

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ежегодно в развитых странах Европы и Северной Америки регистрируется 39-115 новых случаев ТЭЛА и 35-115 случаев ТГВ на 100.000 взрослого населения. Вероятность развития ВТЭО закономерно увеличивается по мере старения. Так, в старческом возрасте (≥ 80 лет) частота ВТЭО в 8 раз выше по сравнению с более молодыми – 50-60 лет.

У детей частота ТЭЛА составляет 53-57 случаев на 100.000 среди госпитализированных пациентов и 1,4-4,9 на 100.000 в общей популяции.

Очевидно, что непосредственная угроза для жизни связана не с тромботическим поражением венозного русла, а с ТЭЛА. Известно, что в Соединенных Штатах Америки легочная эмболия является причиной около 300.000 смертей в год. По данным одного из наиболее крупных исследований, объединившего 6 стран Европы с общей популяцией 454,4 млн человек, в 2004 году на долю ВТЭО пришлось 370.000 смертей. Среди всех умерших исходный диагноз ТЭЛА был поставлен всего лишь в 7% случаев. В 59% случаев соответствующий диагноз был установлен только при вскрытии, а 34% летальных исходов пришлось на долю внезапной смерти, развившейся до начала какого-либо лечения.

Эпидемиологические исследования, выполненные в последние годы, свидетельствуют о возможном снижении смертности от ТЭЛА при одновременном увеличении выявляемости легочной эмболии в большинстве стран Европы, Азии и Северной Америки. В качестве причин называют использование более эффективных методов лечения и лучшее следование клиническим рекомендациям. Имеется, однако, тенденция к избыточной диагностике данной патологии (при поражении легочной артерии на субсегментарном уровне или вовсе отсутствии такового), что может приводить к ложному снижению летальности на фоне увеличения абсолютного числа зарегистрированных случаев ТЭЛА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2363-2371.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;118:1340-1347.

4. ФАКТОРЫ РИСКА

ВТЭО считается следствием взаимодействия предрасполагающих к данной патологии факторов – как внешних, обычно преходящих, так и связанных с пациентом и, как правило, трудно устранимых. Разделение факторов в зависимости от возможности их устранения важно для оценки риска рецидива и, следовательно, для принятия решения о длительности антикоагуляции после эпизода ВТЭО (подробно данный вопрос обсуждается в соответствующем разделе).

Перечень факторов, предрасполагающих к возникновению ВТЭО, достаточно широк (табл. 1). Точно предсказать, у кого из пациентов произойдет развитие ВТЭО, невозможно. Тем не менее, вполне обосновано обсуждать различную степень вероятности этих событий исходя из значимости того или иного фактора риска.

Сильными провоцирующими факторами являются тяжелая травма, в том числе – переломы нижних конечностей, ортопедические вмешательства, а также повреждения спинного моз-

га. Еще одним хорошо известным фактором риска является онкологическая патология. Риск ВТЭО зависит от распространенности, локализации рака, а также от проводимой противоопухолевой терапии (наиболее неблагоприятными в отношении ВТЭО являются опухоли поджелудочной железы, желудка, легких, головного мозга, а также гематологические типы рака).

У женщин репродуктивного возраста одним из наиболее частых факторов риска является использование оральных контрацептивов, содержащих эстрогены. Комбинированные эстроген-гестагенные препараты, назначаемые с целью контрацепции, увеличивают риск ВТЭО в 2-6 раз, однако абсолютное число случаев венозной тромбоэмболии, возникающих на фоне использования данных препаратов, невелико. Наличие дополнительных предрасполагающих факторов, включая врожденные тромбофилии высокого риска, увеличивает частоту данных осложнений. Комбинированные пероральные контрацептивы третьего поколения, содержащие прогестагены, в том числе гестоден или дезогестрел, ассоциируются с более высоким риском ВТЭО, чем препараты второго поколения, содержащие такие прогестагены, как левоноргестрел или норгестрел. Внутриматочные устройства, высвобождающие гормоны, и некоторые таблетки, содержащие только прогестерон (используемые в противозачаточных дозах), не связаны со значительным повышением риска ВТЭО.

Еще одним распространенным провоцирующим фактором для ВТЭО является инфекция, а также переливание крови и введение стимуляторов эритропоэза.

У детей ТЭЛА редко бывает неспровоцированной и возникает, как правило, на фоне серьезных хронических заболеваний или наличия катетера в центральной вене.

Известна взаимосвязь артериальных и венозных тромбозов. Так, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность повышают риск развития ВТЭО. И наоборот, больные, перенесшие ВТЭО, имеют более высокую вероятность развития инфаркта, инсульта и тромбоза периферических артерий. В этой связи можно говорить об общности факторов риска, таких как курение, гипертония, диабет, гиперлипидемия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125:2092-2099.
2. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:19116.

5. ДИАГНОСТИКА ТЭЛА

5.1 Клинические проявления заболевания.

Претестовая вероятность ТЭЛА

Для ТЭЛА наиболее характерны одышка, боль в грудной клетке, потеря сознания, кровохарканье, артериальная гипоксемия. Выраженность клинических проявлений зависит от тяжести ТЭЛА, предшествующего состояния сердечно-сосудистой системы и наличия сопутствующей патологии. В ряде случаев ТЭЛА протекает малосимптомно или бессимптомно.

Клинических проявлений и признаков, специфичных для ТЭЛА, нет – все они могут встречаться при других заболеваниях, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику. Поэтому, ориентируясь на клинику, можно только в той или иной степени заподозрить наличие ТЭЛА, но для подтверждения или исключения диагноза необходимы дополнительные методы лабораторной и инструментальной диагностики.

В целом чем больше факторов, предрасполагающих к возникновению тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, в также симптомов и признаков, характерных для ТЭЛА, тем более вероятно ее наличие. Для оценки вероятности наличия ТЭЛА по клиническим данным рекомендуется ориентироваться на собственные врачебные знания и опыт или использовать валидированные индексы – индекс Wells или модифицированный индекс Geneva (табл. 2). Итогом клинической оценки должно явиться суждение о низкой, средней или высокой вероятности наличия ТЭЛА. Возможно также разделение больных на две группы – тех, у кого ТЭЛА по клиническим данным вероятна, и тех, у кого она маловероятна.

5.2 Рентгенография грудной клетки

Изменения на рентгенограмме грудной клетки неспецифичны для ТЭЛА. Однако она может быть использована для дифференциальной диагностики одышки и боли в грудной клетке.

5.3 Электрокардиограмма

На электрокардиограмме могут отмечаться признаки растяжения правого желудочка (инверсия зубцов Т в отведениях V1-V4, QR в отведении V1, паттерн S1Q3T3, блокада правой ножки пучка Гиса), которые обычно возникают в тяжелых случаях. У более легких больных изменения на ЭКГ ограничиваются синусовой тахикардией, возникновением суправентрикулярных аритмий (чаще всего фибрилляции предсердий). Вместе с тем, все указанные изменения не специфичны для ТЭЛА и могут отсутствовать.

Таблица 1. Вероятность развития ВТЭО при различных предрасполагающих факторах

Table 1. The likelihood of developing VTEC with various predisposing factors

ФР высоких градаций (вероятность повышена более чем в 10 раз)	ФР средних градаций (вероятность повышена в 2-9 раз)	ФР низких градаций (вероятность повышена менее чем в 2 раза)
• Протезирование тазобедренного / коленного сустава • Тяжелая травма • Госпитализация в связи с ХСН / ФП <3 мес. назад • ИМ <3 мес. назад • Анамнез ВТЭО • Повреждение спинного мозга	• Артроскопическая операция на коленном суставе • Перелом нижней конечности • Катетер в центральной вене • Рак (особенно с метастазированием) • Химиотерапия • Выраженная сердечная / дыхательная недостаточность • Лекарства, стимулирующие эритропоэз • Оральные контрацептивы / гормональная заместительная терапия	• Постельный режим >3 суток • Сахарный диабет • Артериальная гипертония • Длительное положение сидя (напр., авиаперелет >3 часов) • Пожилой возраст • Лапароскопическая операция • Ожирение • Беременность • Варикоз вен н/к

5.4 Концентрация Д-димера в крови

Повышенная концентрация Д-димера в крови указывает на активацию процессов тромбообразования и фибринолиза, но не позволяет судить о наличии клинически выраженного тромбоза и определить его локализацию. В частности, повышенная концентрация Д-димера в крови отмечается у пожилых, при беременности, тяжелой инфекции, воспалительных заболеваниях, злокачественном новообразовании, а также у больных, длительно находящихся в стационаре, даже при отсутствии выявляемых тромбов. Соответственно, при высокой чувствительности уровень Д-димера в крови обладает низкой специфичностью в отношении венозного тромбоза и/или ТЭЛА. С практической точки зрения это указывает на возможность учета концентрации Д-димера в крови только для исключения активного тромбообразования (включая ТЭЛА), но не подтверждения диагноза ТЭЛА.

При клиническом использовании данных о концентрации Д-димера в крови следует учитывать следующие особенности:

1. Рекомендуется применять современные высокочувствительные методы количественного определения Д-димера в крови с использованием метода иммуноферментного анализа или его модификаций, обладающих диагностической чувствительностью не менее 95%. Методы оценки уровня Д-димера в крови с более низкой чувствительностью, включая различные способы экспресс-диагностики, можно применять для исключения ТЭЛА только у больных с ее низкой вероятностью по клиническим данным.

2. Учет концентрации Д-димера в крови рекомендуется для исключения, а не подтверждения ТЭЛА.

3. Учет низкого уровня Д-димера в крови позволяет с достаточной надежностью исключить ТЭЛА у больных с низкой или средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным (или ТЭЛА маловероятна). Из-за высокого риска ложноотрицательных результатов не рекомендуется ориентироваться на этот показатель для исключения ТЭЛА у больных с исходно высокой вероятностью ТЭЛА по клиническим данным (или ТЭЛА вероятна).

4. Оценка уровня Д-димера в крови наиболее полезна при первом обращении больного за медицинской помощью/при поступлении в стационар. В этих случаях низкий уровень Д-димера в крови позволяет исключить наличие ТЭЛА примерно у 30% больных с низкой или средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным (или когда ТЭЛА маловероятна) и избежать таким образом дальнейшего инструментального обследования. Низкий уровень Д-димера в крови в более поздние сроки госпитализации, а также у больных с рядом сопутствующих заболеваний, после инвазивных вмешательств встречается намного реже, что во многих случаях не позволяет отвергнуть ТЭЛА, ориентируясь только на этот показатель.

5. Для повышения информативности Д-димера при исключении ТЭЛА у больных старше 50 лет, рекомендуется за границу нормальной концентрации в крови принимать уровень, определенный по формуле: $\text{возраст} \times 10 \text{ мкг/л}$.

Кроме того, с достаточной надежностью исключить ТЭЛА можно также при одновременном учете некоторых клиниче-

Таблица 2. Вероятность наличия ТЭЛА по клиническим данным: индексы Wells и модифицированный индекс Geneva
Table 2. Probability of the presence of pulmonary embolism according to clinical data: Wells indices and the modified Geneva index

Индекс Wells			Модифицированный индекс Geneva		
	Количество баллов		Количество баллов		
	Оригинальная версия	Упрощенная версия		Оригинальная версия	Упрощенная версия
			Возраст >65 лет	1	1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	1,5	1	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	3	1
Кровохарканье	1	1	Кровохарканье	2	1
Злокачественное новообразование (активное или ≤6 месяцев назад)	1	1	Злокачественное новообразование (активное или ≤1 года назад)	2	1
Операция или иммобилизация ≤4 недель назад	1,5	1	Операция под общим наркозом или перелом нижних конечностей ≤1 месяца назад	2	1
			Боль в ноге с одной стороны	3	1
Клинические признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей	3	1	Односторонний отек и болезненная пальпация по ходу глубоких вен нижних конечностей	4	1
			ЧСС 75-94 в минуту	3	1
ЧСС >100 в минуту	1,5	1	ЧСС ≥ 95 в минуту	5	2
Другой диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3	1			
Вероятность ТЭЛА	Сумма баллов		Вероятность ТЭЛА	Сумма баллов	
- низкая	0-1		- низкая	0-3	0-1
- средняя	2-6		- средняя	4-10	2-4
- высокая	≥ 7		- высокая	≥ 11	≥ 5
- ТЭЛА маловероятна	0-4	0-1	- ТЭЛА маловероятна	0-5	0-2
- ТЭЛА вероятна	≥ 5	≥ 2	- ТЭЛА вероятна	≥ 6	≥ 3

ских данных и уровня Д-димера. Для этой цели рекомендуется использовать алгоритм, изученный в исследовании YEARS: при отсутствии признаков тромбоза глубоких вен нижних конечностей, кровохарканья, но рассматривая ТЭЛА как наиболее вероятный диагноз, исключение ТЭЛА возможно при концентрации Д-димера в крови ниже 1000 мкг/л; у больных как минимум с одним из этих признаков – при уровне Д-димера ниже 500 мкг/л. При использовании этого алгоритма учет возраста больного для определения порога для нормального уровня Д-димера не требуется.

Использование этих подходов у больных с низкой или средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным (или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна) позволяет чаще исключать ТЭЛА уже на текущем этапе диагностики и у большего числа больных исключить необходимость дальнейшего инструментального обследования.

6. При выявлении повышенной концентрации Д-димера в крови у больных с клиническим подозрением на ТЭЛА рекомендуется переход к инструментальной диагностике заболевания.

5.5 Компьютерная томография с контрастированием легочных артерий (КТ-пульмонография)

Многодетекторная (мультиспиральная) КТ-пульмонография рекомендуется как метод выбора для визуализации легочных артерий у больных с подозрением на ТЭЛА. Нормальный результат КТ-пульмонографии позволяет с достаточной степенью надежности исключить ТЭЛА у больных с низкой или средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным (или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна). При несовпадении клинической оценки (высокая вероятность ТЭЛА) и отрицательных результатов КТ-пульмонографии следует рассмотреть дополнительное диагностическое обследование.

Для верификации диагноза ТЭЛА рекомендуется учитывать дефекты наполнения сегментарных и более проксимальных ветвей легочных артерий. Клиническое значение дефектов наполнения субсегментарных ветвей легочных артерий не ясно; кроме того, эти находки плохо воспроизводятся при оценке разными специалистами.

При КТ-пульмонографии наряду с оценкой легочного сосудистого русла рекомендуется учитывать отношение конечно-диастолического диаметра правого желудочка к диаметру левого желудочка, измеренное в поперечной или четырехкамерной позиции. Данный показатель отражает расширение ПЖ, которое следует учитывать при стратификации раннего риска смерти при ТЭЛА.

5.6 Сцинтиграфия легких

Для ТЭЛА характерно отсутствие перфузии хорошо вентилируемых альвеол. Сохранение нормальной перфузии позволяет исключить ТЭЛА. Вентиляционный компонент исследования необходим для повышения его специфичности. Предпочтительна следующая трактовка результатов вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких: нормальная сцинтиграмма (исключает ТЭЛА), высокая вероятность ТЭЛА (рассматривается как подтверждение диагноза, с возможным исключением для больных с низкой вероятностью ТЭЛА по клиническим данным), сцинтиграмма с неопределенной картиной (встречается в 50% случаев). У больных с нормальной рентгенограммой органов грудной клетки наличие дефекта перфузии может рассматриваться как проявление ТЭЛА.

5.7 Пульмонография

Исторически являлась “золотым” стандартом диагностики ТЭЛА. В настоящее время фактически вытеснена неинвазивной и более безопасной КТ-пульмонографией. Выявление небольших тромбов в субсегментарных ветвях легочных артерий требует цифровой обработки ангиограмм и характеризуется большим разбросом заключений при оценке разными специалистами.

5.8 Магнитно-резонансная томография

Клиническое значение этого метода продолжает уточняться.

5.9 Эхокардиография

Острая ТЭЛА сопровождается повышением давления в правом желудочке и его дисфункцией, что может быть диагностировано с помощью эхокардиографии. Рутинное применение ЭхоКГ для диагностики ТЭЛА у пациентов со стабильной гемодинамикой не рекомендуется. Для пациентов в крайне нестабильном состоянии либо при отсутствии возможности проведения других тестов, диагноз ТЭЛА можно поставить на основе одних лишь косвенных результатов ЭхоКГ, проведя верифицирующие обследования после стабилизации состояния пациента. Удобство ультразвукового исследования сердца при ТЭЛА заключается, прежде всего, в возможности оценить все изменения в реальном времени у постели больного, и при его тяжелом состоянии помогает быстрой диагностике ТЭЛА.

Необходимо различать особенности эхокардиографической диагностики острой и хронической тромбоэмболии легочной артерии. В настоящее время прижизненная диагностика ТЭЛА у внезапно умерших пациентов осуществляется лишь в 7% случаев, а у 59% пациентов это грозное заболевание остается нераспознанным и устанавливается лишь после смерти. Частота подтвержденной ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА составляет около 1,5%, заболевание в основном формируется не ранее, чем через 2-3 месяца после эпизода ТЭЛА.

К типичным эхокардиографическим признакам ТЭЛА и ХТЭЛГ относятся: дилатация и нарушение сократимости правого желудочка, увеличение отношения размеров правого желудочка к левому, расширение ствола и ветвей легочной артерии, увеличение скорости потока регургитации крови на трикуспидальном и легочном клапанах и др. (рис. 1). Однако с учетом особенностей геометрии ПЖ не существует единственного ЭхоКГ показателя, по которому можно было бы быстро и надежно установить его дисфункцию, а течение заболевания не всегда сопровождается типичными признаками. Поэтому эхокардиографическая диагностика ТЭЛА и ХТЭЛГ сложна, а значимость ЭхоКГ критериев варьирует в разных исследованиях. Так как негативная предсказательная ценность отдельных эхокардиографических показателей дисфункции ПЖ в среднем составляет 40-50%, то отрицательный результат не исключает диагноза ТЭЛА.

Наиболее специфичным признаком острой ТЭЛА является нарушение систолической функции ПЖ, выражающееся в снижении сократимости свободной стенки ПЖ по сравнению с гиперкинезом или нормокинезом его верхушки (симптом МакКоннелла (McConnell)). Чувствительность данного признака составляет 77%, специфичность – 94%, а высокое положительное прогностическое значение отмечается даже при наличии сопутствующих кардиореспираторных заболеваний. Недостатком симптома МакКоннелла является его субъективная и качественная оценка.

Также одним из специфических, но обладающих низкой чувствительностью признаков ТЭЛА, является симптом “60/60”, когда определяется уменьшение времени ускорения кровотока в устье легочной артерии <60 мс при перепаде давления (градиента) на трехстворчатом клапане при его недостаточности ≤60 мм рт.ст.

Вышеперечисленные симптомы присутствуют лишь у ~ 12-20% больных с ТЭЛА. Признаки перегрузки или дисфункции ПЖ могут обнаруживаться и при отсутствии острой ТЭЛА, но в случае сопутствующих кардиологических или легочных заболеваний. Необходимо помнить о такой патологии, как идиопатическая легочная гипертензия, при которой подобные изменения крайне выражены. Гипокинез или акинез свободной стенки ПЖ, обусловленный инфарктом миокарда ПЖ может имитировать симптом МакКоннелла, что приводит к постановке ложного диагноза ТЭЛА. В этих случаях требуются дополнительные эхокардиографические параметры оценки перегрузки ПЖ давлением. Измерение систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) не может рассматриваться в качестве дифференциально-диагностического критерия, так как показатель TAPSE будет снижен и при симптоме МакКоннелла, и при инфаркте ПЖ.

Эмболия в систему ЛА может влиять на «новые» ЭхоКГ параметры функции ПЖ, основанные на тканевой миокардиальной доплерографии и на оценке растяжимости (деформации) миокарда. Однако эти параметры обладают низкой специфичностью и могут оставаться нормальными у гемодинамически стабильных больных, несмотря на наличие острой ТЭЛА. Тем не менее, использование технологии ТМД может помочь в выявлении даже небольшой дисфункции ПЖ. К таким параметрам относятся: скорость тканевого пика быстрого наполнения ПЖ в диастолу от кольца трикуспидального клапана ($E'_{TK} < 9$ см/с), соотношение E пика транстрикуспидального потока к E' тканевому ($E/E'_{TK} > 4$) и скорость систолического пика ($S'_{TK} < 9,5$ см/с). Эти малые патологические эхокардиографические признаки дисфункции ПЖ, особенно в комбинации с нормальными показателями работы ЛЖ, требуют дальнейшего уточнения при проведении КТ и/или сцинтиграфии легких.

Наиболее специфическим признаком ТЭЛА может быть визуализация мобильных тромбов в правых отделах сердца. Подвижные тромбы выявляются при трансторакальной или чреспищеводной ЭхоКГ менее чем у 4% от общей популяции больных с ТЭЛА в условиях отделения интенсивной терапии, но их частота по некоторым данным может достигать 18%. Наличие мобильных тромбов в правых отделах сердца, сопровождающееся дисфункцией ПЖ, полностью подтверждает диагноз ТЭЛА и сопряжено с высокой ранней летальностью.

В отдельных клинических ситуациях для обнаружения тромбозов в главных ветвях ЛА можно использовать ЧПЭхоКГ, которая имеет диагностическое значение у гемодинамически нестабильных больных, особенно при невозможности проведения МСКТ, т. к. в таких случаях нередко выявляются билатеральные центральные тромбозы в ЛА. В особых клинических ситуациях выполняются одновременное компрессионное УЗИ проксимальных вен (поиск тромбов в венах) и ЧПЭхоКГ (поиск эмболов в магистральных легочных артериях). В редких случаях встречаются нетромботические легочные эмболы. Например, при фрагментации миксом или других объемных

образований ПП и ПЖ, и эмболии частицами тканей с систему легочной артерии, ЧПЭхоКГ также является методом выбора.

Особого внимания заслуживают пациенты с ТЭЛА и открытым овальным окном, так как это повышает риск развития ишемических инсультов при парадоксальных эмболиях в систему большого круга кровообращения и увеличивает риск смерти.

В отличие от ТЭЛА при ХТЭЛГ симптом МакКоннелла отсутствует, а признак “60/60” не характерен. Длительный хронический патологический процесс приводит к ремоделированию правых отделов сердца; выраженность этих изменений связана с успешностью проводимого лечения, рецидивами тромбозов и компенсаторными возможностями сосудов малого круга кровообращения. У некоторых пациентов с подозрением на ТЭЛА при ЭхоКГ выявляется утолщение передней стенки ПЖ и увеличение скорости кровотока через трикуспидальное отверстие до значений, сопоставимых с острой перегрузкой ПЖ давлением (скорость трикуспидальной регургитации >3,8 м/с, систолический градиент давления >60 мм рт.ст.). В этих случаях следует предполагать острую ТЭЛА на фоне ХТЭЛГ, так как развитие гипертрофии миокарда ПЖ требует более длительного течения заболевания.

Как уже говорилось выше, ЭхоКГ обследование не рекомендуется в структуре диагностического поиска у гемодинамически стабильных больных с нормальным АД при подозрении на ТЭЛА с невысоким риском смерти. Напротив, при вероятной ТЭЛА высокого риска отсутствие ЭхоКГ признаков перегрузки или дисфункции ПЖ практически исключает это заболевание как причину гемодинамической нестабильности. В такой ситуации ЭхоКГ помогает дифференцировать причины шока благодаря выявлению тампонады сердца, острой клапанной и тяжелой глобальной или региональной дисфункции ЛЖ, расслоения аневризмы аорты или состояния гиповолемии. Напротив, у гемодинамически нестабильного больного с подозрением на ТЭЛА бесспорные признаки перегрузки давлением или дисфункции ПЖ являются основанием для неотложного начала реперфузионной терапии по поводу ТЭЛА при отсутствии возможности выполнения КТ-ангиографии.

Эхокардиографические параметры, используемые для стратификации раннего риска смерти у пациентов с ТЭЛА

Классификация тяжести легочной тромбоэмболии, определяющая стратегию ее неотложного лечения, основана на определении риска смерти в течение 30 дней. Осложнения острой ТЭЛА преимущественно гемодинамические, они проявляются тогда, когда наблюдается обструкция более 30-35% легочного сосудистого русла. Ранняя (госпитальная или 30-дневная) смертность при этом зависит от выраженности клинической симптоматики, тяжести дисфункции правого желудочка и повреждения его миокарда.

При проведении трансторакальной ЭХОКГ у пациентов с подозрением на ТЭЛА рекомендуется определять ряд признаков, каждый из которых имеет неблагоприятное прогностическое значение:

- увеличение размера правого желудочка (в парастернальной позиции по длинной оси);
- расширение ПЖ с соотношением базальных диаметров ПЖ/ЛЖ $\geq 1,0$ и признак McConnell (четырёхкамерная позиция);
- уплощение межжелудочковой перегородки (парастернальная позиция по короткой оси);

- растяжение нижней полой вены и уменьшением спадения на вдохе (субкостальная позиция);
- признак «60/60» (одновременное ускорение выброса крови в легочную артерию менее 60 сек и среднедиастолическая «зазубрина» со слегка повышенным (менее 60 мм рт.ст.) пиковым систолическим градиентом на трикуспидальном клапане;
- мобильный тромб в правых отделах сердца;
- сниженная систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана (менее 16 мм), измеренная в М-режиме;

- сниженная пиковая скорость кольца трикуспидального клапана в систолу (ниже 9,5 см/сек).

Эхокардиографические параметры, используемые для стратификации раннего риска смерти у пациентов с ТЭЛА, представлены в таблице 3. Наиболее чувствительными, специфичными и обладающими высокой положительной предсказательной ценностью являются показатели отношения диаметров ПЖ/ЛЖ ≥ 1 и TAPSE $<1,6$ см.

Несмотря на свою значимость и доступность, трансторакальная ЭхоКГ не является методом выбора в диагностике ТЭЛА,

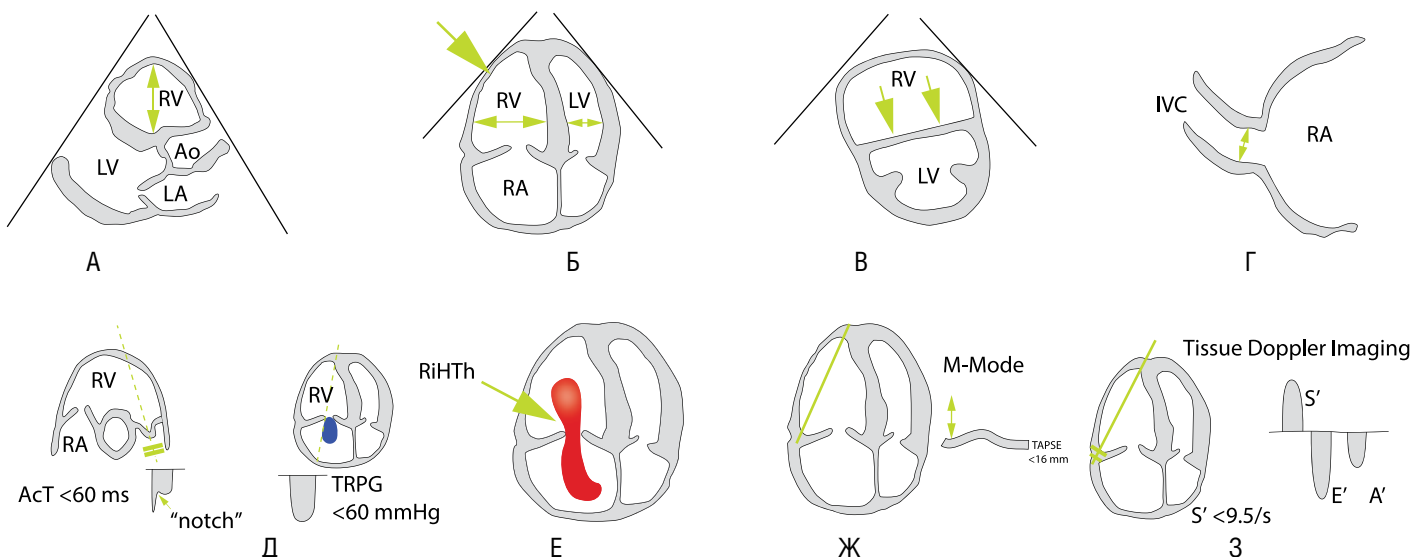


Рисунок 1. Эхокардиографические параметры перегрузки правого желудочка давлением

Figure 1. Echocardiographic parameters of right ventricular pressure overload

A – расширение правого желудочка в парастеральной позиции; Б – дилатация правого желудочка в апикальной позиции, ПЖ/ЛЖ $>1,0$; симптом МакКоннелла (большая стрелка); В – парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (стрелки), парастеральная короткая ось; Г – расширение нижней полой вены со снижением коллапсирования на вдохе; Д – признак «60/60» – укорочение времени ускорения выброса в легочную артерию (<60 ms) с умеренным повышением систолического градиента давления на трикуспидальном клапане (<60 mmHg); Е – мобильные тромбы в правых отделах сердца (RiHTh); Ж – снижение систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана в М-режиме (TAPSE <16 mm); З – снижение пика систолической скорости кольца трикуспидального клапана по данным тканевой миокардиальной доплерографии ($S' <9,5$ cm/s)

A – expansion of the right ventricle in the parasternal position; B – dilatation of the right ventricle in the apical position, RV / LV > 1.0 ; McConnell's symptom (big arrow); B – paradoxical movement of the interventricular septum (arrows), parasternal short axis; D – expansion of the inferior vena cava with a decrease in collapse on inspiration; D – sign «60/60» – shortening of the time of acceleration of ejection into the pulmonary artery (<60 ms) with a moderate increase in the systolic pressure gradient across the tricuspid valve (<60 mmHg); E – mobile blood clots in the right heart (RiHTh); F – decrease in systolic excursion of the tricuspid valve annulus in M-mode (TAPSE <16 mm); H – decrease in the peak systolic velocity of the tricuspid valve annulus according to tissue myocardial Doppler sonography ($S' <9.5$ cm/s)

Таблица 1. Вероятность развития ВТЭО при различных предрасполагающих факторах

Table 1. The likelihood of developing VTEC with various predisposing factors

Параметры	Критерии	Чувствительность%	Специфичность%	Положительная прогностическая ценность, %	Отрицательная прогностическая ценность, %
Дисфункция ПЖ	Различные	74 (61-81)	54 (51-56)	98 (96-99)	8 (6-10)
Соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ	≥ 1	61 (39-84)	73 (68-78)	97 (91-99)	13 (5-20)
TAPSE	$\leq 1,6$ см	50 (24-76)	82 (79-84)	99 (98-100)	3 (1-8)
	$<1,6$ см	82 (59-100)	86 (81-90)	99 (98-100)	21 (9-33)
Симптом МакКоннелла	Есть	45 (23-67)	82 (78-86)	97 (95-99)	13 (5-19)
Тромбы в правых отделах сердца	Есть	26 (20-33)	97 (96-97)	99 (99-99)	10 (8-13)

Примечание: TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана;

Note: TAPSE – systolic excursion of the tricuspid valve annulus

особенно у больных со стабильной гемодинамикой. Тем не менее, она позволяет осуществлять скрининг у симптоматичных пациентов и в группах с факторами риска, проводить дифференциальную диагностику различных заболеваний, приводящих к развитию ЛГ, оценивать тяжесть и прогноз больных, а также эффективность проводимого лечения.

5.10 Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей

Методом диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей является визуализирующее ультразвуковое исследование вен (наличие дополнительных структур в просвете вены и её неполная сжимаемость – валидированный критерий тромбоза глубоких вен; выявление тромбоза с помощью метода оценки кровотока – ультразвуковой доплерографии – неприменимо). При этом важно всегда проводить обследование обеих конечностей. Выявление проксимального тромбоза глубоких вен этим методом является косвенным подтверждением ТЭЛА, и у таких больных следует перейти к стратификации риска смерти ТЭЛА для выбора дальнейшей тактики лечения. Выявления дистального тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ниже подколенной вены) недостаточно для диагностики ТЭЛА, поскольку они достаточно редко становятся источником ТЭЛА, а результаты исследования плохо воспроизводятся при оценке разными специалистами.

Распространенность ТГВ, выявленная по данным мета-анализа 13 исследований общей численностью 10002 пациента, составила 19%, при этом у пациентов с высокой клинической претестовой вероятностью ТГВ выявлялся с частотой от 36.3% до 61.5%. Реже встречается ТЭЛА при тромбозе поверхностных вен нижних конечностей. Пациенты с ТГВ и/или ТЭЛА характеризуются распространенностью тромбоза поверхностных вен порядка 10%. Тромбозы вен верхних конечностей являются причиной ТЭЛА, как правило, при наличии врожденных аномалий, после катетеризации вен верхних конечностей, установки электродов кардиостимулятора, реже – при наличии искусственных фистул для гемодиализа.

Современные рекомендации большинства клинических сообществ позиционируют ультразвуковое исследование вен как метод первой линии визуализирующих технологий в диагностике ТГВ. Ультразвуковое исследование вен рекомендуется проводить всем пациентам с повышенным уровнем Д-димера. Во время беременности Д-димер повышается у всех женщин, что делает УЗИ наиболее значимым тестом у этой категории пациенток. При подозрении на тромбоз подкожных вен УЗИ является методом выбора в диагностике. Пациентам со средней клинической претестовой вероятностью ТГВ (менее 25% по международным рекомендациям; по данным Российских рекомендаций – около 17%) и высокой претестовой вероятностью (соответственно, более 50% и около 75%) и исключении других диагнозов, симулирующих ТГВ, при отрицательном результате УЗИ рекомендуется в течение недели провести как минимум еще одно исследование глубоких вен. Важной представляется роль динамического УЗИ при подозрении на повторный (или усугубляющийся) ТГВ. Ряд авторов рекомендуют проводить исследование по окончании курса патогенетической терапии с целью определения новой точки отсчета в состоянии венозного тромбоза.

Метод основан на оценке в серошкальном режиме сканирования сжимаемости просвета вены при компрессии датчиком: стенки здоровой вены полностью спадаются при компрессии, при наличии необтурирующего (пристеночного, реканализованного

или приклапанного) тромбоза вена сжимается не до конца, обтурирующий тромбоз приводит к несжимаемости вены, при этом в просвете вены могут лоцироваться структуры различной локализации, размера и экзогенности. Исследование кровотока в вене в режимах цветового картирования (скоростном, энергетическом) позволяет более детально оценить наличие и форму тромбоза, особенно в случае остро возникшего тромбоза, который в большинстве случаев имеет гипозоногенную структуру (соответствующую по экзогенности свободному просвету вены), а также может обладать податливой структурой, способной сжиматься. Оценка кровотока с помощью ультразвуковой доплерографии («слепой» метод) не рекомендуется ввиду низкой чувствительности в выявлении тромбоза. Не существует единого мнения об объеме УЗИ вен: часть рекомендаций предполагают выполнение полного исследования (от вен голени до подвздошных вен, не только измененной, но и контралатеральной конечности с целью исключения симультанного тромбоза, нередко протекающего бессимптомно); другие авторы предлагают использовать протокол 4-х точек: исследовать две бедренные и две подколенные вены. Чувствительность и специфичность протоколов (95% доверительный интервал) УЗИ вен нижних конечностей в отношении выявления проксимального тромбоза составляют: для фокусированного протокола 0.9 (0.87–0.93) соответственно, для полного протокола – 0.93 (0.89–0.96) и 0.98 (0.93–0.99) соответственно. Чувствительность ультразвукового исследования подвздошных вен и вен голени у некоторых пациентов (тучных, очень худых) значительно снижается, однако современные экспертные ультразвуковые системы позволяют выявить тромбоз этой локализации достаточно точно. Выполнение полноценного протокола предпочтительнее, если позволяет клиническая ситуация – пациент стабилен. Фокусированный (редуцированный до 4-х позиций датчика) протокол имеет право на существование в случае нестабильной гемодинамики, когда наличие или отсутствие проксимального тромбоза должно быть оценено быстро или при невозможности привлечь профильного специалиста. Следует отметить, что выполнение фокусированного протокола клиницистом (кардиологом, реаниматологом, сосудистым хирургом) возможно только после прохождения соответствующего обучения. Выполненное врачом ультразвуковой диагностики полное исследование позволяет выявить такие клинически значимые признаки тромбоза, как локализация, подвижность, размер, состояние головки тромба.

Локализация тромбоза. Очень важно оценить границы распространения тромбоза. У больных с подозрением на ТЭЛА чаще встречается проксимальная локализация тромбоза. Проксимальным считается тромбоз, распространяющийся выше уровня коленного сгиба – подколенная вена, бедренные и подвздошные вены. Дистальный тромбоз – тромбоз глубоких вен голени – ассоциирован с хронически протекающими проявлениями ТЭЛА. Изолированный тромбоз поверхностных вен редко приводит к тромбоэмболии, однако следует внимательно оценить области соустьев большой и малой подкожной вен с глубокими венами (парво-поплитеальное и сафено-фemorальное), так как выход тромба из большой подкожной вены в бедренную вену или из малой подкожной вены в подколенную расценивается как проксимальный тромбоз.

Подвижность тромба. Важной характеристикой тромба является его подвижность. Если пристеночный или реканализованный тромб фиксирован к стенкам вены, он неподвижен. Отсутствие

фиксации тромба, его свободное движение в просвете вены является признаком флотации и расценивается как угрожающее эмболией состояние. УЗИ в режиме цветового картирования потока позволяет с высокой точностью выявить подобное состояние. Однако не каждый флотирующий тромб является эмболоопасным, риск отрыва тромба увеличивается при следующих его характеристиках: высокая подвижность на фоне свободного дыхания или даже при его задержке, например, при наличии узкого тромба в широкой вене; узкое основание флотирующего тромба; гипозохогенная или гетерогенная с включением больших размеров гипозохогенных фрагментов структура головки тромба.

Размер тромба. Наиболее важными в клиническом отношении являются длина флотирующего сегмента тромба и его высота. Эмболоопасными считаются проксимальные тромбозы с длиной флотирующей части не менее 7 см. Однако в ряде клинических ситуаций, при повторной ТЭЛА или при большом объеме тромба его эмболоопасная длина может быть и меньшей.

При подозрении на повторный тромбоз или при прекращении терапии выявление при динамическом исследовании нового тромбированного сегмента или увеличение в общей бедренной или подколенной вене несжимаемой части более чем на 2-4 мм могут свидетельствовать о развитии повторного (развивающегося) тромбоза.

Форма головки тромба. Сформировавшийся неосложненный тромб, как правило, имеет эллипсоидную или коническую форму головки. Неровные края тромба или ровная усеченная поверхность являются характерными для поверхностей фрагментированных флотирующих тромбов.

Фильтр в нижней полой вене. Являясь лечебным мероприятием при жизнеугрожающей ТЭЛА, имплантация кава-фильтра

нередко ассоциирована с рядом осложнений. Частота тромботической окклюзии кава-фильтра и/или нижней полой вены в ближайшем послеоперационном периоде после установки кава-фильтра у пациентов с ТГВ и ТЭЛА в ведущих флебологических стационарах может достигать 25,8%, что может быть обусловлено как эмболией в фильтр, так и прогрессированием тромботического процесса. В связи с этим рекомендуется ультразвуковое исследование НПВ не менее чем через 3 дня после его установки. УЗИ позволяет выявить: положение фильтра относительно устьев почечных вен и возможную миграцию; положение относительно оси сосуда (возможно отклонение оси фильтра не более чем на 15°); состояние окружающих тканей (гематома вследствие прободения стенки вены ножками фильтра); фрагментация структур фильтра; фильтр-индуцированный тромбоз; тромбоз в фильтр.

5.11 Алгоритмы диагностики ТЭЛА

Алгоритмы диагностики ТЭЛА представлены на рисунках 2 и 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). S.V. Konstantinides et al. *European Heart Journal* (2020) 41, 543-603 doi:10.1093/eurheartj/ehz405
2. Becattini C., Agnelli G., Pesavento R. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006; 130 (1):172-175.
3. Roy P.M., Colombet I., Durieux P. et al. Systematic review and metaanalysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Br. Med. J.* 2005; 331 (7511): 259.
4. McConnell M.V., Solomon S.D., Rayan M.E. et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 78. – P. 469-473.

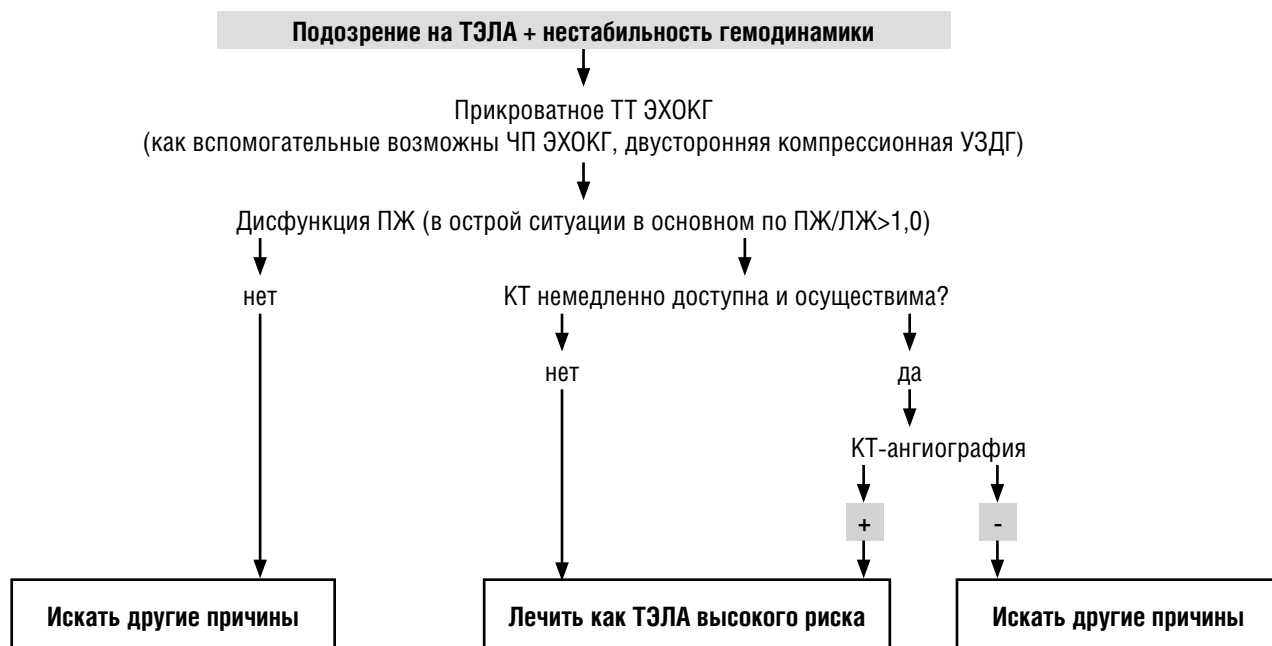


Рисунок 2. Алгоритм диагностики ТЭЛА у больных с признаками нестабильности гемодинамики:

рекомендации Европейского кардиологического общества (2019)

Figure 2. Algorithm for the diagnosis of PE in patients with signs of hemodynamic instability: recommendations of the European Society of Cardiology (2019)

Примечания: ТТ ЭХО-КГ – трансторакальная эхокардиография; ЧП ЭХОКГ – чреспищеводная эхокардиография; ПЖ – правый желудочек;

ЛЖ – левый желудочек; ТЭЛА – тромбоз эмболия легочной артерии; УЗДГ – ультразвуковая доплерография; КТ – компьютерная томография

Notes: TT ECHO-KG – transthoracic echocardiography; PE ECHOKG – transesophageal echocardiography; RV – right ventricle;

LV – left ventricle; PE – pulmonary embolism; USDG – Doppler ultrasound; CT – computed tomography

5. Kurzyńska M., Torbicki A., Pruszczyk P. et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90 (5): 507–511.
6. Bova C., Greco F., Misuraca G. et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am. J. Emerg. Med.* 2003; 21 (3): 180–183.
7. Casazza F., Bongarzone A., Capozzi A., Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur. J. Echocardiogr.* 2005; 6 (1): 11–14.
8. Pruszczyk P., Goliszek S., Lichodziejewska B. et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2014; 7 (6): 553–560.
9. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713.
10. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): *Eur. Heart J.* – 2015. – Sept 15. P. 1–58. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
11. Mansencal N., Attias D., Caille V. et al. Computed tomography for the detection of free floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur. Radiol.* 2011; 21(2): 240–245.
12. Casazza F., Bongarzone A., Centonze F., Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79 (10): 1433–1435.
13. Mollazadeh R., Ostovan M.A., Abdi Ardekani A.R. Right cardiac thrombus in transit among patients with pulmonary thromboemboli. *Clin. Cardiol.* 2009; 32 (6): E27–E31.
14. Pruszczyk P., Torbicki A., Kuch Wociał A. et al. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart.* 2001; 85 (6): 628–634.
15. Тромбозмболия легочной артерии: клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (2014) 536 Пульмонология. 2015; 25 (5): 525–552.
16. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the ERS: supplementary data. *European Society of Cardiology. Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 00, P. 1–19.
17. Kucher N., Luder C.M., Dörnhöfer T. et al. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (4): 366–376.
18. Coutance G., Cauderlier E., Ehtisham J. et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care.* 2011; 15(2):R103. doi: 10.1186/cc10119
19. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. H. J. Schünemann et al. November 2018 *Blood Advances* 2(22):3198–3225 DOI: 10.1182/bloodadvances.2018022954
20. Global guidelines trends and controversies in lower limb venous and lymphatic disease: Narrative literature revision and experts' opinions following the vWINTER international meeting in Phlebology, Lymphology & Aesthetics, 23–25 January 2019. S. Gianesin et al. *Phlebology* 2019, Vol. 34(1S) 4–66 DOI: 10.1177/0268355519870690
21. Guidelines for superficial venous thrombosis. M.J. de Almeida et al. *J Vasc Bras.* 2019; 18: e20180105. doi: 10.1590/1677-5449.180105
22. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. B.R. Lebron et al. *Thrombosis/Hemostasis* Volume 25: 1–16 DOI: 10.1177/1076029619853037
23. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function Lucia Mazzolai et al. *European Heart Journal* (2017) 0, 1–13 doi:10.1093/eurheartj/ehx003
24. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО). Флебология, 4, 2015, выпуск 2.

6. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА У БОЛЬНЫХ С ПОДТВЕРЖДЕННОЙ ТЭЛА

После подтверждения ТЭЛА необходимо определить риск летального исхода во время госпитализации или в течение ближайшего месяца. При этом важно учесть, как тяжесть проявлений ТЭЛА, как таковой, так и особенности, присущие данному

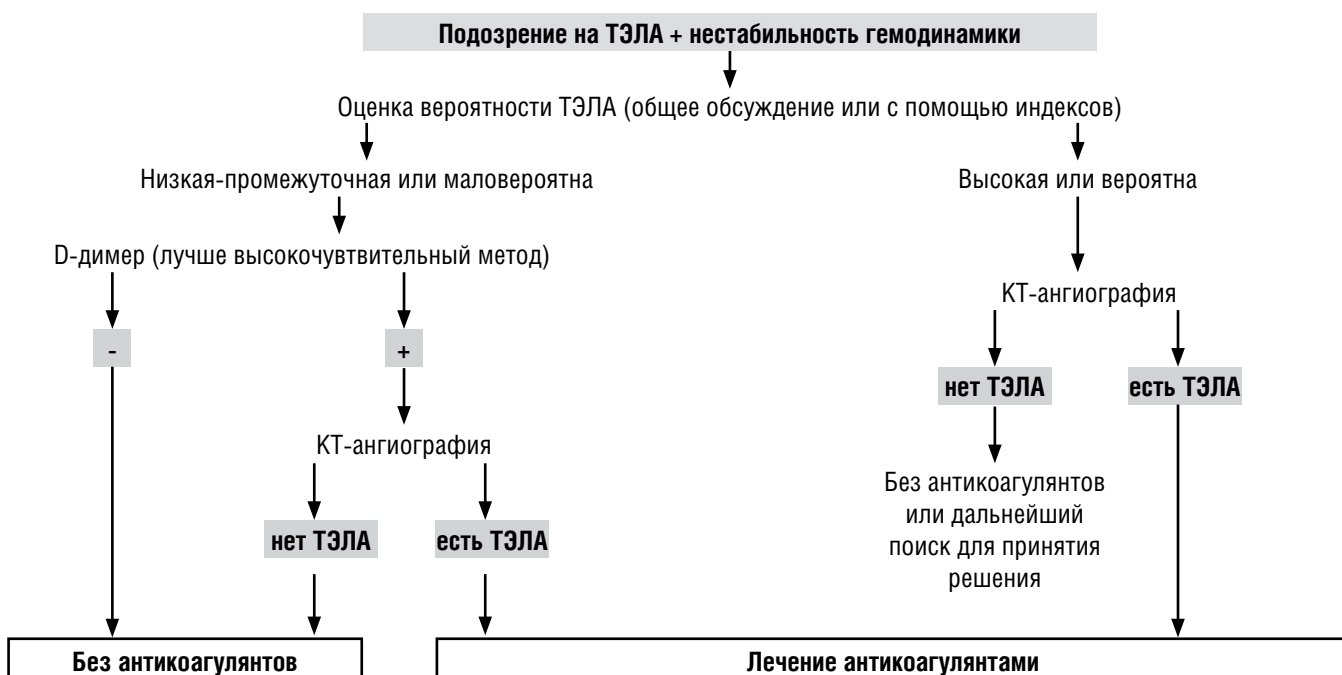


Рисунок 3. Алгоритм диагностики ТЭЛА у больных без нестабильности гемодинамики: рекомендации Европейского кардиологического общества (2019)
Figure 3. Algorithm for the diagnosis of PE in patients without hemodynamic instability: recommendations of the European Society of Cardiology (2019)

Примечания: ТЭЛА – тромбозмболия легочной артерии; КТ – компьютерная томография
Notes: PE – pulmonary embolism; CT – computed tomography

больному (сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания, которые отмечались до возникновения текущего эпизода ТЭЛА).

Для стратификации риска неблагоприятного исхода при ТЭЛА рекомендуется учитывать как минимум 4 фактора (табл. 5).

1. Наличие признаков нестабильности гемодинамики. К ним следует относить остановку кровообращения, проявления обструктивного шока (систолическое АД <90 мм рт.ст. или необходимость внутривенного введения вазопрессорных лекарственных средств для его поддержания ≥90 мм рт.ст., несмотря на достаточное заполнение камер сердца, в сочетании с гипоперфузией органов и тканей), а также стойкую артериальную

гипотензию (систолическое АД <90 мм рт.ст. или его снижение ≥40 мм рт.ст. продолжительностью более 15 мин, не связанное с возникновением аритмии, гиповолемией или сепсисом).

2. Сумму баллов по шкале Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) (табл. 4). Эта шкала позволяет оценить риск смерти в ближайший месяц вне зависимости от того, что послужило ее причиной – особая тяжесть ТЭЛА или сочетание ТЭЛА с наличием сердечно-сосудистых и иных заболеваний, имевшихся до нее. Очевидно, с практической точки зрения такая информация более значима, чем “изолированная” оценка выраженности эмболизации легочных артерий. Существует два варианта индекса PESI –

Таблица 4. Вероятность смерти при ТЭЛА в ближайшие 30 суток: индекс PESI

Table 4. Probability of death in PE in the next 30 days: PESI index

	Количество баллов	
	Первоначальная версия	Упрощенная версия
Возраст	Значение возраста в годах	1, когда >80 лет
Мужской пол	10	Не оценивается
Злокачественное новообразование	30	1
Хроническая сердечная недостаточность	10	1
Хроническое заболевание легких	10	
Частота сердечных сокращений ≥110 в минуту	20	1
Систолическое АД <100 мм рт.ст.	30	1
Частота дыхательных движений >30 в минуту	20	Не оценивается
Температура тела <36 °C	20	Не оценивается
Измененное сознание	60	Не оценивается
Насыщение артериальной крови кислородом <90%	20	1
	Сумма баллов и смертность в ближайшие 30 суток	
	Класс I (≤65 баллов) — очень низкая ожидаемая смертность (0–1,6%). Класс II (66–85 баллов) — низкая ожидаемая смертность (1,7–3,5%). Класс III (86–105 баллов) — умеренная ожидаемая смертность (3,2–7,1%). Класс IV (106–125 баллов) — высокая ожидаемая смертность (4,0–11,4%). Класс V (>125 баллов) — очень высокая ожидаемая смертность (10,0–24,5%)	0 баллов — ожидаемая смертность 1,0% (95% ДИ 0–2,1%) ≥1 балла — ожидаемая смертность 10,9% (95% ДИ 8,5–13,2%)

Примечание: ДИ – доверительный интервал, АД – артериальное давление

Note: CI – confidence interval, BP – blood pressure

Таблица 5. Алгоритм оценки риска смерти в ближайшие 30 суток у больного с ТЭЛА: рекомендации Европейского кардиологического общества (2019)

Table 5. Algorithm for assessing the risk of death in the next 30 days in a patient with PE: recommendations of the European Society of Cardiology (2019)

Риск ранней смерти	Нестабильность гемодинамики (остановка сердца, обструктивный шок, персистирующая гипотония)	PESI классы III–IV или ≥1 балла по упрощенному индексу PESI	Дисфункция ПЖ по данным ТТ ЭХОКГ или КТ (прогностически неблагоприятные признаки)	Повышенный уровень сердечного тропонина в крови
Высокий	+	(+)*	+	(+)*
Промежуточно-высокий	-	+**	+	+
Промежуточно-низкий	-	+**	позитивен только один или оба негативны	
Низкий	-	-	-	оценка не обязательна; если оценены, то не повышен

Примечание: * при нестабильности гемодинамики определение не требуется; ** при невысоких значениях индекса PESI для отнесения больных к группе промежуточного риска следует считать достаточным выявление дисфункции ПЖ и/или повышенного уровня сердечного тропонина в крови, однако практическое значение этих несоответствий не ясно.

ПЖ – правый желудочек, ТТ ЭХОКГ – трансторакальная эхокардиография, КТ – компьютерная томография.

Note: * in case of hemodynamic instability, determination is not required; ** at low values of the PESI index for assigning patients to the group of intermediate risk, it should be considered sufficient to detect pancreatic dysfunction and / or increased level of cardiac troponin in the blood, however, the practical significance of these discrepancies is not clear.

RV – right ventricle, TT ECHOKG – transthoracic echocardiography, CT – computed tomography.

полный и упрощенный. С точки зрения информативности различий между ними нет.

3. Признаки перегрузки (расширения и/или дисфункции) правого желудочка по данным ТТ ЭХОКГ или КТ-пульмонографии), выявление которых косвенно указывает на высокое давление в легочной артерии и тесно сопряжено с вероятностью летального исхода.

(См. раздел, посвященный ЭХО-КГ и КТ-пульмонографии).

4. Повышенный уровень в крови биомаркеров, указывающих на повреждение миокарда. Рекомендуется предпочесть оценку концентрации сердечных тропонинов Т или I (особенно определенных высокочувствительными методами).

С неблагоприятным прогнозом при ТЭЛА связан повышенный уровень ряда других биомаркеров (в частности, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, белка, связывающего жирные кислоты, копептина), однако их роль в принятии решений о лечении больных с ТЭЛА не изучена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). S.V. Konstantinides et al. *European Heart Journal* (2020) 41, 543-603 doi:10.1093/eurheartj/ehz405

Резюме рекомендаций по диагностике и стратификации риска ТЭЛА.

Диагностика ТЭЛА: больные с признаками нестабильности гемодинамики.

- У больных с подозрением на ТЭЛА и признаками нестабильности гемодинамики, для постановки диагноза рекомендуются прикроватное ТТ ЭХОКГ или неотложная КТ-пульмонография (выбор зависит от доступности и клинических обстоятельств).

- У больных с подозрением на ТЭЛА и признаками нестабильности гемодинамики рекомендуется как можно скорее начать внутривенную инфузию нефракционированного гепарина.

Диагностика ТЭЛА: больные без признаков нестабильности гемодинамики.

Клиническая оценка

- У больных без признаков нестабильности гемодинамики рекомендуется использовать валидированные критерии диагностики ТЭЛА.

- У больных с подозрением на ТЭЛА, не имеющих признаков нестабильности гемодинамики, рекомендуется диагностическая стратегия, основанная на оценке клинической вероятности ТЭЛА либо по клиническому суждению, либо с использованием валидированных индексов.

- У больных со средней или высокой вероятностью ТЭЛА по клиническим данным рекомендуется безотлагательно начать лечение антикоагулянтами во время продолжающегося диагностического поиска.

Концентрация Д-димера в плазме крови

- Определение концентрации Д-димера в плазме крови, предпочтительно с помощью высокочувствительных методов, рекомендуется для исключения ТЭЛА и снижения потребности в инструментальных обследованиях в амбулаторных условиях/отделении неотложной помощи у больных с низкой и средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным, или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна.

- У больных с низкой и средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным, или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна, в качестве альтернативы фиксированной границе нормальной концентрации Д-димера в крови следует рассмотреть пороговые значения с учетом возраста больного (возраст $\times 10$ мкг/л для больных старше 50 лет) для исключения ТЭЛА и снижения потребности в инструментальных обследованиях.

- У больных с низкой и средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным, или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна, в качестве альтернативы фиксированной верхней границе нормы уровня Д-димера в крови следует рассмотреть уровень, меняющийся в зависимости от клинической вероятности ТЭЛА, для ее исключения и снижения потребности в инструментальных обследованиях.

- С этой целью рекомендуется использовать алгоритм исследования YEARS: при отсутствии признаков тромбоза глубоких вен нижних конечностей, кровохарканья, а ТЭЛА как наиболее вероятного диагноза, исключение ТЭЛА возможно при концентрации Д-димера в крови ниже 1000 мкг/л; у больных как минимум с одним из этих признаков – при уровне Д-димера ниже 500 мкг/л.

- У больных с высокой вероятностью ТЭЛА по клиническим данным определение концентрации Д-димера в крови не рекомендуется, поскольку нормальный результат не позволяет безопасно исключить ТЭЛА даже при использовании высокочувствительного метода определения Д-димера.

КТ-пульмонография

- КТ-пульмонография рекомендуется для исключения ТЭЛА (без дообследования) у больных с низкой и средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным, или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна.

- Для подтверждения диагноза ТЭЛА (без дообследования) с помощью КТ-пульмонографии у больных с низкой и средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным, или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна, рекомендуется учитывать наличие сегментарных или более проксимальных дефектов наполнения.

- У больных с высокой вероятностью ТЭЛА по клиническим данным, или если ТЭЛА по клиническим данным вероятно исключение ТЭЛА (без дообследования) следует рассмотреть при нормальном результате КТ-пульмонографии.

- У больных с изолированными субсегментарными дефектами наполнения по данным КТ-пульмонографии можно рассмотреть дополнительные визуализирующие тесты.

- КТ-венография в дополнение к КТ-пульмонографии не рекомендуется.

Перфузионная и вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких.

- У больных с нормальным результатом перфузионной сцинтиграфии легких рекомендуется исключить ТЭЛА (без дообследования).

- При высокой вероятности ТЭЛА по результатам вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких следует рассмотреть принятие диагноза ТЭЛА (без дообследования).

- При не диагностичном результате вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких исключение наличия ТЭЛА следует рассмотреть при отсутствии тромбов по данным компрессионной ультрасонографии проксимальных вен нижних конеч-

ностей у больных с низкой и средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным, или если ТЭЛА по клиническим данным маловероятна.

Компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей

- При выявлении тромбоза по данным компрессионной ультрасонографии проксимальных вен нижних конечностей у больных с подозрением на ТЭЛА рекомендуется считать подтверждением наличия ТЭЛА.

- Если по данным компрессионной ультрасонографии имеются только дистальных тромбоз глубоких вен нижних конечностей, для подтверждения ТЭЛА следует рассматривать дообследование.

- Если наличие ТЭЛА подтверждено только положительным результатом проксимальной компрессионной ультрасонографии вен нижних конечностей, следует рассмотреть стратификацию риска ТЭЛА для выбора подходов к ее лечению.

Магнитно-резонансная томография

- Магнитно-резонансная томография не рекомендуется для исключения ТЭЛА.

Стратификация риска ТЭЛА

- При предполагаемой или подтвержденной ТЭЛА рекомендуется оценить наличие признаков нестабильности гемодинамики для выявления больных с высоким риском ранней смерти.

- У больных с острой ТЭЛА, не имеющих признаков нестабильности гемодинамики, рекомендуется дальнейшая стратификация риска смерти с выделением категорий промежуточного и низкого риска.

- У больных с острой ТЭЛА, не имеющих признаков нестабильности гемодинамики, следует рассмотреть использование клинических шкал, объединяющих критерии тяжести ТЭЛА и сопутствующих заболеваний, такие как индекс PESI или упрощенный индекс PESI.

- Для стратификации риска у больных с ТЭЛА, не имеющих признаков нестабильности гемодинамики, следует рассмотреть оценку функции ЛЖ визуализирующими методами или определение уровня биомаркеров в крови даже при низкой сумме баллов по индексу PESI или отсутствием факторов риска по упрощенному индексу PESI.

7. ЛЕЧЕНИЕ ТЭЛА

7.1 Лечение ТЭЛА высокого риска в остром периоде

Респираторная поддержка.

Одним из проявлений тяжелой ТЭЛА является гипоксемия, возникающая вследствие снижения перфузии легочной ткани. Анатомические особенности в виде открытого овального окна или дефекта межпредсердной перегородки со сбросом крови справа налево могут усугублять гипоксемию, делая ее рефрактерной к стандартной оксигенотерапии.

Показанием для начала оксигенотерапии у пациентов с ТЭЛА является снижение $\text{SaO}_2 < 90\%$. В выборе метода оксигенотерапии целесообразно придерживаться принципа наименьшей инвазивности: если есть возможность, лечение следует начинать с высокопоточной оксигенации (через лицевую маску или носовые канюли). В случае потребности в механической вентиляции у пациентов в тяжелом состоянии (например, при остановке кровообращения) целесообразно начинать с неинвазивной ИВЛ, а интубацию осуществлять только в случае неэф-

фективности или непереносимости неинвазивной ИВЛ. Важно помнить, что устранение гипоксемии невозможно без реперфузии в легочном сосудистом русле.

Проведение механической вентиляции легких у пациентов с ТЭЛА требует тщательного мониторинга гемодинамики. Для пациентов с ТЭЛА и правожелудочковой недостаточностью характерно исходное низкое артериальное давление, а также склонность к развитию тяжелой гипотонии при проведении анестезии, интубации и вентиляции с положительным давлением. Положительное давление в грудной клетке, возникающее вследствие механической вентиляции, может уменьшать венозный возврат и приводить к усугублению правожелудочковой недостаточности и снижению сердечного выброса, поэтому режимы вентиляции с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) следует применять у таких пациентов с осторожностью. Дыхательный объем порядка 6 мл/кг тощей массы тела (расчетное значение за вычетом массы жировой ткани) позволяет поддерживать оптимальное плато давления в конце вдоха менее 30 см водного столба. Для анестезии следует использовать препараты, которые в меньшей степени вызывают гипотонию.

Медикаментозная терапия острой правожелудочковой недостаточности.

Острая правожелудочковая недостаточность, приводящая к снижению сердечного выброса, является основной причиной смерти пациентов с ТЭЛА. Для лечения острой правожелудочковой недостаточности помимо реперфузии проводят коррекцию гиповолемии, используют вазопрессоры и инотропы, в самых тяжелых случаях применяют механическую поддержку кровообращения (табл. 6).

В случае низкого центрального венозного давления, инфузионная терапия может быть использована с целью повышения сердечного выброса. Объем вводимых растворов не должен превышать 500 мл, поскольку перерастяжение правого желудочка может привести к ухудшению его функции. Оценить ЦВД можно как путем прямого измерения, так и косвенно с использованием УЗИ (малый диаметр нижней полой вены и/или ее хорошее коллабирование на вдохе у пациента с ТЭЛА отражает гиповолемию). Повышенное ЦВД является основанием для отмены инфузионной терапии.

Достаточно часто у пациентов с ТЭЛА и острой правожелудочковой недостаточностью возникает потребность в применении вазопрессоров (как при исходной стабилизации состояния пациента, так и во время проведения реперфузии).

У пациентов с ТЭЛА, осложненной кардиогенным шоком, может быть использован норадреналин. Данный препарат может улучшить системную гемодинамику, в том числе – за счет улучшения коронарной перфузии без изменений периферического сопротивления в легочном сосудистом русле.

У пациентов с низким сердечным индексом и нормальным артериальным давлением может быть использован добутамин. Следует помнить, что возрастание сердечного индекса может приводить к усугублению перфузионно-вентиляционного дисбаланса в легких за счет дополнительного перераспределения кровотока в непораженные легочные артерии.

Левосимendan теоретически может усиливать сократимость ЛЖ и снижать сопротивление в легочном сосудистом русле, однако данных о клинических преимуществах подобной терапии на сегодняшний день нет. Аналогично обстоит дело с оксидом азота:

небольшие работы продемонстрировали улучшение гемодинамических показателей и газообмена, однако данные о клинических последствиях применения данного агента пока отсутствуют.

Применение вазодилататоров, снижающих давление в легочных артериях и сопротивление в легочном кровотоке, ограничено неспецифичностью их воздействия: данные препараты могут усугублять гипотонию за счет расширения сосудов большого круга кровообращения.

Механическая поддержка кровообращения и экстракорпоральная оксигенация.

У пациентов с ТЭЛА высокого риска и остановкой кровообращения (или коллапсом) временно может быть использована механическая кардиореспираторная поддержка, предпочтительно – экстракорпоральная мембранная оксигенация. ЭКМО разгружает правый желудочек, шунтируя кровь из венозного русла в системный артериальный кровоток, минуя компримированный малый круг кровообращения; оксигенация осуществляется экстракорпорально. Рандомизированных исследований, оценивающих эффективность и безопасность ЭКМО у пациентов с ТЭЛА, не проводилось, к настоящему времени опубликованы лишь серии клинических наблюдений или ретроспективные исследования. Накопленный клинический опыт говорит о снижении смертности пациентов с ТЭЛА, находящихся в критическом состоянии, у которых использовалось ЭКМО, особенно если данное вмешательство являлось мостом к проведению эмболизмом.

Даже непродолжительное применение ЭКМО ассоциируется с серьезными побочными эффектами, количество которых существенно увеличивается при отсутствии соответствующего

опыта у персонала. Достаточно часто развиваются кровотечения, чаще всего из мест сосудистого доступа. У четверти пациентов, которым проводится ЭКМО, возникает потребность в гемотрансфузии. Тромболизис существенно увеличивает риск геморрагических осложнений, поэтому предпочтительной стратегией реперфузии у пациентов на ЭКМО является хирургическая или катетерная эмболизмом.

К настоящему времени опубликовано несколько случаев успешного применения системы Impella у пациентов с шоком на фоне ТЭЛА.

Реанимационные мероприятия в случае остановки кровообращения

Тромбоэмболия легочной артерии высокого риска должна входить в дифференциально-диагностический поиск у пациентов с остановкой кровообращения. В случае предполагаемой ТЭЛА, как можно раньше следует принять решение о проведении тромболитической терапии (если остается надежда на благоприятный прогноз). Если тромболитик введен, длительность реанимационных мероприятий должна составлять не менее 60-90 минут (до принятия решения о неэффективности реанимации и ее прекращения).

На рисунке 4 представлен алгоритм оказания экстренной помощи пациенту с вероятной ТЭЛА высокого риска.

Резюме рекомендаций по респираторной и гемодинамической поддержке при лечении ТЭЛА высокого риска в остром периоде

У пациентов с ТЭЛА высокого риска могут быть использованы норэпинефрин и/или добутамин.

Таблица 6. Лечение правожелудочковой недостаточности у пациентов с острой ТЭЛА высокого риска
Table 6. Treatment of right ventricular failure in high-risk acute pulmonary embolism patients

Стратегии	Механизм действия, показания, особенности применения	Ограничения к применению
Оптимизация объема циркулирующей крови		
Аккуратное восполнение ОЦК с использованием изотонических солевых растворов, Рингер лактата в объеме ≤500 мл за 15-30 минут	Рассмотреть у пациентов с нормальным или низким ОЦК (например, вследствие гиповолемии)	Перегрузка объемом может усугубить правожелудочковую недостаточность и привести к снижению сердечного выброса
Вазопрессоры и инотропы		
Норадреналин (норэпинефрин) 0,2-1 мкг/кг/мин	Увеличивает сократимость ПЖ и системное АД, улучшает взаимодействие между желудочками, восстанавливает перфузию коронарных артерий. Применяется при остановке кровообращения.	Избыточная вазоконстрикция может ухудшить перфузию периферических тканей.
Добутамин 2-20 мкг/кг/мин	Увеличивает сократимость ПЖ Снижает давление наполнения желудочков сердца	Может усилить системную гипотонию, если используется без вазопрессоров. Обладает проаритмогенным действием.
Механическая поддержка кровообращения		
Вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация/ прочие методы механической поддержки кровообращения	Кратковременное использование в комбинации с оксигенатором	Вероятность осложнений (инфекций, кровотечений) увеличивается при длительном использовании >5-10 суток. Не дает клинического улучшения, если не выполняется эмболизмом. Требуется команды хорошо подготовленного персонала.

Примечание: ОЦК – объем циркулирующей крови
Note: BCC – the volume of circulating blood

- У пациентов с ТЭЛА высокого риска и остановкой кровообращения, либо рефрактерным циркуляторным коллапсом может быть рассмотрено применение ЭКМО в комбинации с хирургической или катетерной эмболизацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Perkins GD, Olasveengen TM, Maconochie I, Soar J, Wyllie J, Greif R, Lockey A, Semeraro F, Van de Voorde P, Lott C, Monsieurs KG, Nolan JP; European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. *Resuscitation* 2018;123:4350.
- Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegaraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztrymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226241.
- Elbadawi A, Mentias A, Elgendy IY, et al. National trends and outcomes for extra-corporeal membrane oxygenation use in high-risk pulmonary embolism. *Vasc Med*. 2019;24(3):230-233. doi:10.1177/1358863X18824650.
- 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). S.V. Konstantinides et al. *European Heart Journal* (2020) 41, 543-603 doi:10.1093/eurheartj/ehz405

7.2 Стартовая (начальная) антикоагуляция

У пациентов с высокой и средней вероятностью ТЭЛА лечение антикоагулянтами (при отсутствии противопоказаний) следует начать незамедлительно, не дожидаясь результатов подтверждения диагноза с помощью диагностических тестов. Даже если диагноз ТЭЛА не подтвердится, то большой беды от однократной инъекции НМГ/НФГ или приёма одной дозы ПОАК не будет, а в случае подтверждения диагноза ТЭЛА быстрое начало терапии антикоагулянтами чрезвычайно важно. Низкомолекулярный гепарин/фондапаринукс имеют преимущества перед НФГ в качестве стартовой антикоагуляции у больных с подозрением на ТЭЛА без гипотонии и шока, прежде всего, как препараты, вызывающие меньше кровотечений, не требующие лабораторного контроля в рутинной практике, а также как препараты, введение которых обладает меньшим риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Режимы терапии НМГ и фондапаринуксом представлены в таблице 7.

Применение НФГ в качестве стартового антикоагулянта целесообразно у больных с нестабильной гемодинамикой или высоким риском её развития, прежде всего из-за возможного возникновения потребности в реперфузионном лечении, в частности введения тромболитика. Нефракционированный гепарин входит в стандартную схему введения тканевого активатора



Рисунок 4. Алгоритм оказания экстренной помощи пациентам с вероятной ТЭЛА высокого риска

Figure 4. Algorithm for providing emergency care to patients with probable high-risk PE

Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ЭКГ – электрокардиография, ЭХО-КГ – эхокардиография, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием, ПЖ – правый желудочек, ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

Note: PE – pulmonary embolism, ECG – electrocardiography, ECHO-CG – echocardiography, MSCT – multispiral computed tomography with intravenous contrast, RV – right ventricle, ECMO – extracorporeal membrane oxygenation

плазминогена у больных ТЭЛА. Также использование НФГ рекомендуется у больных с ХБП при КлКр $\leq$ 30 мл/мин, а также при тяжёлом ожирении. Контроль за дозой НФГ следует осуществлять по величине АЧТВ (табл. 8).

Прямые оральные антикоагулянты.

Так называемые «новые» оральные антикоагулянты (более правильное название, отражающее их механизм действия) – прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) и именно эта аббревиатура будет использоваться в тексте рекомендаций. Доказательства сравнимой с варфарином эффективности и большей безопасности ПОАК расширило перечень антикоагулянтов для длительного лечения больных, переживших ТЭЛА. Характеристика ПОАК представлена в таблице 9, режим дозирования пероральных антикоагулянтов – в таблице 10. Все ПОАК были сравнены с золотым стандартом для длительного лечения ТЭЛА – варфарином. Во всех исследованиях в группе варфарина лечение начиналось с терапевтической дозы эноксапарина, лечение которым продолжалось как минимум в течение 5 дней.

Отличия в дизайне исследований ПОАК заключались в том, что в исследованиях с дабигатраном (RE-COVER, RE-COVER-II) и эдоксабаном (Hokusai-VTE) стартовая терапия в группах дабигатрана и эдоксабана начиналась, также как и у больных получавших варфарин, как минимум, с пятидневной терапии эноксапарином. В исследованиях с ривароксабаном (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE) и апиксабаном (AMPLIFY) с самого начала допускалась терапия ПОАК. При этом стартовая доза ривароксабана и апиксабана была

выше дозы, применявшейся для длительного лечения. В исследованиях с ривароксабаном в течение 3-х недель доза препарата составляла 15 мг х 2 раза в день, далее в течение 6 месяцев – 20 мг в день. В исследовании с апиксабаном в течение первой недели доза составляла 10 мг х 2 раза в день, затем 5 мг х 2 раза в течение 6 месяцев. Первичной конечной точкой эффективности был рецидив ВТЭО, объединявший ТГВ и фатальную ТЭЛА. Эффективность всех ПОАК оказалась одинаковой с варфарином. В качестве конечной точки безопасности анализировались большие (в исследованиях с дабигатраном и апиксабаном) и сочетание больших и клинически значимых кровотечений (в исследованиях с ривароксабаном и эдоксабаном). Лечение дабигатраном, ривароксабаном оказалось сравнимо по безопасности с варфарином. В исследовании с апиксабаном больших кровотечений оказалось меньше в группе апиксабана по сравнению с группой больных, получавших варфарин. Меньшее число больших и клинически значимых кровотечений было обнаружено по сравнению с варфарином и у больных, получавших эдоксабан.

В мета-анализе, объединившем все исследования, в которых сравнивались ПОАК и варфарин, частота рецидивов ВТЭО составила соответственно 2,0 и 2,2% (ОР 0,88; 95% ДИ- 0,74-1,05); крупных кровотечений соответственно: 1,1 и 1,7% (ОР 0,60; 95% ДИ -0,41-0,88).

В одном из последних международном регистре GARFIELD-VTE, объединившем 7939 больных ВТЭО, на протяжении 6 месяцев наблюдения были сравнены исходы в стандартизован-

Таблица 7. Парентеральные антикоагулянты, применяемые для лечения ТЭЛА
Table 7. Parenteral anticoagulants used to treat PE

Препарат	Варианты дозирования	Кратность подкожного введения
Эноксапарин	1 мг/кг	Каждые 12 часов
	1,5 мг/кг	1 раз в сутки
Тинзапарин	175 Ед/кг	1 раз в сутки
Дальтепарин	100 МЕ/кг	Каждые 12 часов
	200 МЕ/кг	1 раз в сутки
Надропарин	86 МЕ/кг	Каждые 12 часов
	171 МЕ/кг	1 раз в сутки*
Фондапаринукс	5 мг (масса тела <50 кг)	1 раз в сутки
	7,5 мг (масса тела 50-100 кг)	
	10 мг (масса тела >100 кг)	

* – в РФ такой режим дозирования не зарегистрирован

* – such dosage regimen is not registered in the Russian Federation

Таблица 8. Коррекция доз нефракционированного гепарина в зависимости от величины АЧТВ
Table 8. Correction of doses of unfractionated heparin depending on the APTT value

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	Изменение дозы НФГ
<35 сек. (<1,2 х норма*)	Болюс 80 ед./кг, увеличить скорость инфузии на 4 ед./кг/час
35-45 сек. (1,2-1,5 х норма*)	Болюс 40 ед./кг, увеличить скорость инфузии на 2 ед./кг/час
46-70 сек. (1,5-2,3 х норма*)	Не менять
71-90 сек. (2,3-3,0 х норма*)	Уменьшить скорость инфузии на 2 ед./кг/час
>90 сек. (>3,0 х норма*)	Остановить инфузию на 1 час, затем возобновить, но уменьшить скорость инфузии на 3 ед./кг/час

* – норма – величина АЧТВ, считающаяся нормальной в конкретной лаборатории

ных по возрасту, расе, раку и типу ВТЭО группах пациентов, принимавших АВК (n=3172) и ПОАК (n=4787). Оказалось, что ПОАК имеют достоверное преимущество по сравнению с АВК в отношении снижения частоты смерти и рецидивов ВТЭО.

Антагонисты витамина К (АВК) на протяжении многих лет были золотым стандартом и единственным классом пероральных антикоагулянтов, применявшихся при длительном лечении ВТЭО. Особенностью действия АВК является медленное начало антикоагулянтного эффекта и снижение уровня протеина С (компонента противосвёртывающей системы), опережающее снижение факторов свёртывания крови. Поэтому у больных ТЭЛА лечение АВК нужно начинать на фоне быстродействующих антикоагулянтов (НФГ/НМГ/фондапаринукс). Сочетанное применение парентеральных антикоагулянтов и АВК должно быть в течение ≥ 5 дней до достижения стабильного терапевтического диапазона МНО (2,0-3,0). Фармакогенетическое тестирование на чувствительность к варфарину у гиперчувствительных пациентов (исследование полиморфизмов генов *VKORC1* и *CYP2C19*) может помочь в подборе насыщающей и лечебной дозы препарата и, в совокупности с учётом клинических факторов, способствовать снижению риска кровоте-

ний. В настоящее время существуют приборы, т.н. коагулочки, для индивидуального контроля МНО из капиллярной крови. В специально организованных исследованиях было показано, что самоконтроль МНО имеет преимущества перед рутинным контролем МНО в виде увеличения значений показателя TTR (Time in Therapeutic Range), отражающего качество создаваемой антикоагуляции, и уменьшения тромбозмболических событий.

7.3 Системный тромболизис

Тромболитическая терапия в сравнении с лечением гепарином способствует улучшению проходимости лёгочных артерий, более быстрому снижению давления в лёгочной артерии и правом желудочке и уменьшению размеров правого желудочка. Однако влияние тромболитической терапии на прогноз-определяющие события (суммарная частота смерти и рецидивов ТЭЛА) было обнаружено только для больных высокого риска ранней смерти с признаками кардиогенного шока. Наибольшая польза от тромболизиса отмечается в первые 48 часов от появления клинических симптомов ТЭЛА. Тем не менее, имеются сообщения о пользе тромболизиса, проводимого вплоть до 6-14 дня от появления клинической картины ТЭЛА.

Таблица 9. Прямые оральные антикоагулянты
Table 9. Direct oral anticoagulants

	Апиксабан	Дабигатран	Эдоксабан	Ривароксабан
Мишень для действия	Фактор Ха	Фактор IIa	Фактор Ха	Фактор Ха
Пик действия	1-2 часа	1-3 часа	1-2 часа	2-4 часа
Период полужизни	8-14 часов	14-17 часов	5-11 часов	7-11 часов
Выведение почками	27%	80%	50%	33%
Взаимодействие с сопутствующей терапией	Не рекомендуется у получающих сильные ингибиторы CYP3A4 и Р-гликопротеина (противогрибковые производные азола, ингибиторы протеаз ВИЧ) Одновременное применение с сильными индукторами CYP3A4 и Р-гликопротеина (рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой) может привести к 50% снижению экспозиции апиксана.	Противопоказан приём мощных ингибиторов Р-гликопротеина (кетоконазол, циклоsporин, итраконазол, дронедарон). Не рекомендуется одновременное лечение такролимусом. Следует избегать одновременного применения сильных индукторов Р-гликопротеина (рифампицин, фенитоин, карбамазепин, зверобой), т.к. это может снизить концентрацию дабигатрана в плазме.	У больных принимающих одновременно эдоксабан и ингибиторы Р-гликопротеина циклоsporин, дронедарон, эритромицин или кетоконазол рекомендуется доза 30 мг один раз в день	Не рекомендуется у больных получающих сильные ингибиторы CYP3A4 и Р-гликопротеина (противогрибковые производные азола, ингибиторы протеаз ВИЧ)
Противопоказания	КлКр<15 мл/мин Тяжёлое повреждение печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) или заболевания печени, ассоциирующиеся с коагулопатией	КлКр<30 мл/мин; одновременный приём ингибиторов Р-гликопротеина у больных с КлКр<50 мл/мин	КлКр<15 мл/мин; умеренное или тяжёлое повреждение печени (классы В и С по классификации Чайлд-Пью) или заболевания печени, ассоциирующиеся с коагулопатией	КлКр<30мл/мин (FDA); КлКр<15 мл/мин (ЕМА); умеренное или тяжёлое повреждение печени (классы В и С по классификации Чайлд-Пью) или заболевания печени, ассоциирующиеся с коагулопатией
Антидот	Андексанет	Идаруцизумаб	Андексанет	Андексанет

Рекомендуемые режимы тромболитической терапии представлены в таблице 11. Следует отметить, что оптимальным считается проведение быстрого (за 2 часа) тромболиза с помощью тканевого активатора плазминогена. В схему введения тканевого активатора плазминогена входит НФГ, тогда как длительный тромболизис с помощью стрептокиназы и урокиназы проводится без НФГ (табл. 12).

У больных ТЭЛА без гипотонии и шока, но с увеличенным размером ПЖ и повышенным уровнем тропонина (больные со средневысоким риском смерти) эффективность тромболиза в сравнении с терапией гепарином была изучена в специальном исследовании (PEITHO). Целью исследования было сравнение двух режимов лечения: тромболитик (тенектеплаза) в сочетании с НФГ

и плацебо в сочетании с НФГ у больных ТЭЛА без гипотонии и шока, но с правожелудочковой недостаточностью или повышенными маркерами некроза (т.е. у пациентов, соответствующих критериям средневысокого риска ранней смерти). За период с 2007 по 2012 годы в исследование удалось включить 1006 человек в возрасте около 70 лет. Конечной точкой в этом исследовании была сумма смерти или гемодинамически значимых коллапсов в течение 7 дней. У получивших тромболитик снижалось число коллапсов и эпизодов гемодинамической нестабильности, но это сопровождалось повышением числа кровотечений, включая внутричерепные. Следует отметить, что мета-анализ, объединивший больных промежуточного риска, обнаружил снижение общей смертности на 50-60% в течение 1 месяца.

Таблица 10. Пероральные антикоагулянты, применяемые для лечения ТЭЛА
Table 10. Oral anticoagulants used to treat PE

Препарат	Режим дозирования	Режим дозирования в случае снижения дозы через 6 месяцев
Аликсабан	10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки	2,5 мг 2 раза в сутки
Дабигатран	Через ≥ 5 суток парентеральной антикоагуляции - по 150 мг 2 раза в сутки	-
Ривароксабан	15 мг 2 раза в сутки 3 недели, затем по 20 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Эдоксабан	Через ≥ 5 суток парентеральной антикоагуляции - по 60 мг 1 раз в сутки (по 30 мг 1 раз в сутки у пациентов с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин или массой тела < 50 кг)	-
Варфарин	Подбор индивидуальной дозы с достижением МНО в целевом диапазоне 2,0-3,0. В течение как минимум 5 суток прием варфарина следует совмещать с терапией парентеральными антикоагулянтами, которые могут быть отменены после получения 2 значений МНО $> 2,0$. Стартовая доза варфарина у пациентов старше 60 лет – 5 мг.	-

Комментарий: лечение ТЭЛА не предполагает снижение дозы аликсабана до 2,5 мг у пациентов старше 80 лет, с массой тела менее 60 кг или повышением уровня креатинина более 133 мкмоль/л, а также снижение дозы ривароксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин.
Comment: Treatment of PE does not imply a reduction in the dose of apixaban to 2.5 mg in patients over 80 years of age, weighing less than 60 kg or an increase in creatinine levels above 133 μ mol/L, as well as a reduction in the dose of rivaroxaban in patients with a creatinine clearance < 50 ml/min.

Таблица 11. Тромболитические препараты, применяемые для лечения ТЭЛА
Table 11. Thrombolytic drugs used for the treatment of PE

Препарат	Схема введения	Противопоказания
Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена	100 мг за 2 часа 0,6 мг/кг за 15 минут (максимальная доза 50 мг)	Абсолютные Геморрагический инсульт или инсульт неясного генеза в анамнезе Ишемический инсульт в предшествующие 6 месяцев Опухоль ЦНС Большая травма, хирургическое вмешательство или ЧМТ в предшествующие 3 недели Активное кровотечение Геморрагический диатез Относительные ТИА в предшествующие 6 месяцев Прием оральных АКГ Беременность, первая неделя послеродового периода Пункция не компрессируемых сосудов Травматическая реанимация Рефрактерная АГ (САД > 180 мм рт.ст.) Тяжелые заболевания печени Инфекционный эндокардит Обострение язвенной болезни
Стрептокиназа	250 000 МЕ за 30 минут в качестве нагрузочной дозы, далее по 100 000 МЕ в час в течение 12-24 часов Ускоренный режим: 1,5 млн МЕ за 2 часа	
Урокиназа	4400 МЕ/кг за 10 минут в качестве нагрузочной дозы, далее по 4400 МЕ/кг в час в течение 12-24 часов Ускоренный режим: 3 млн МЕ за 2 часа	

МЕ – международная единица, ЦНС – центральная нервная система, ЧМТ – черепно-мозговая травма, ТИА – транзиторная ишемическая атака, АКГ – антикоагулянты, АГ – артериальная гипертония, САД – систолическое артериальное давление
IU – international unit, CNS – central nervous system, TBI – traumatic brain injury, TIA – transient ischemic attack, ACG – anticoagulants, AH – arterial hypertension, SBP – systolic blood pressure

В соответствии с рекомендациями европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ТЭЛА от 2019 года определяющим фактором для проведения тромболиза является наличие высокого риска смерти, обусловленного наличием гипотонии и шока.

В последние годы появились небольшие исследования, а также данные регистров, указывающие на возможность локальной катетерной доставки тромболитика в меньшей дозе непосредственно к тромбу в ЛА, с помощью обычных и специальных ультразвуковых катетеров, ускоряющих проникновение тромболитика в тромб, а также на возможность фрагментации тромбов и тромбэктомии. В виду отсутствия рандомизированных клинических исследований в данном направлении, а также недостаток данных о влиянии данных методов лечения на клинические исходы, интерпретация результатов вышеперечисленных подходов должна быть крайне осторожной.

Возможность эмболэктомии с помощью оперативного лечения давно известна, хотя специальных исследований, сравнивавших её эффективность с тромболизом не было. Хирургическое вмешательство возможно при наличии достаточной квалификации оперирующих хирургов. Опыт последних лет свидетельствует о возможности хирургических вмешательств на фоне экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Современные тенденции свидетельствуют о целесообразности принятия решения по стратегии лечения тяжёлых пациентов с ТЭЛА консилиумом, включающим кардиолога, пульмонолога, гематолога и анестезиолога-реаниматолога.

Резюме рекомендаций по антитромботическому лечению больных ТЭЛА высокого риска в острый период

- Большинство экспертов считают целесообразным в качестве антикоагулянта выбрать НФГ.
- Больным ТЭЛА с высоким риском смерти рекомендуется проведение системного тромболиза.
- У больных с высоким риском смерти при наличии противопоказаний к системному тромболизу или его неэффективности рекомендуется выполнение хирургической эмболэктомии.
- При наличии противопоказаний к системному тромболизу или его неэффективности и высоком риске смерти пациента может быть использована возможность лечения с помощью чрескожного катетерного вмешательства.

Резюме рекомендаций по антитромботическому лечению больных среднего и низкого риска в острый период ТЭЛА

Стартовая (начальная) антикоагуляция

- Больным с высокой и средней клинической вероятностью ТЭЛА рекомендовано незамедлительно назначить антикоагулянты и продолжать диагностический поиск
- Если антикоагулянты назначены парентерально, то препаратами выбора для большинства больных являются НМГ и фондапаринукс
- Для пациентов, подходящих для назначения пероральных антикоагулянтов, рекомендуется отдавать предпочтение прямым оральным антикоагулянтам (апиксабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан), а не антагонистам витамина К
- При выборе в качестве перорального антикоагулянта антагонистов витамина К, рекомендовано их одновременное назначение с быстродействующими АКГ для парентерального введения вплоть до достижения уровня МНО, равного 2,5 (2,0-3,0)
- ПОАК не рекомендованы больным с тяжёлой ХБП, во время беременности и лактации и у больных с антифосфолипидным синдромом

Реперфузионное лечение

- Если на фоне лечения антикоагулянтами отмечается усугубление показателей гемодинамики рекомендуется выполнение спасительной тромболитической терапии
- Для пациентов с ухудшением показателей гемодинамики на фоне терапии антикоагулянтами в качестве альтернативы жизнеспасающей тромболитической терапии может быть использована возможность хирургической эмболэктомии или лечения с помощью катетеризации ЛА
- Рутинное первичное использование системного тромболиза не рекомендуется у больных ТЭЛА среднего и низкого риска

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Elbadawi A, Mentias A, Elgendy IY, et al. National trends and outcomes for extra-corporeal membrane oxygenation use in high-risk pulmonary embolism. Vasc Med. 2019;24(3):230-233. doi:10.1177/1358863X18824650
2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369:799-808.
3. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment

Таблица 12. Мета-анализ исследований, сравнивших терапию гепарином в сочетании с тромболитиком и монотерапию гепарином
Table 12. Meta-analysis of studies comparing heparin plus thrombolytic versus heparin monotherapy

	Исследования с больными ТЭЛА разного риска			Межгрупповые различия p
	Высокий риск ОШ (95%ДИ)	Промежуточный риск ОШ (95%ДИ)	Низкий или промежуточный риска ОШ (95%ДИ)	
Смерть	0,48 (0,2-1,15)	0,42 (0,17-1,03)	0,96 (0,41-2,24)	0,36
Смерть от ТЭЛА	0,15 (0,03-0,78)	0,17 (0,05-0,67)	0,63 (0,20-1,97)	0,23
Смерть или ухудшение состояния	0,18 (0,04-0,79)	0,37 (0,20-0,69)	0,35 (0,18-0,66)	0,67
Рецидив ТЭЛА	0,97 (0,31-2,98)	0,25 (0,06-1,03)	0,46 (0,17-1,21)	0,33

- of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-1297
4. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-772.
 5. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-1415.
 6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2352.
 7. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:320-328.
 8. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80:184-188.
 9. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-1411.
 10. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605-614.
 11. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311:2414-2421.

7.4 Продлённая терапия антикоагулянтами у больных, переживших ТЭЛА

Одной из ключевых проблем ВТЭО является достаточно высокий риск рецидивов болезни. Наиболее опасными в этом отношении считаются ближайшие несколько месяцев от момента индексного события. В последующем вероятность повторных эпизодов ВТЭО снижается. Тем не менее, во многих случаях частота рецидивов остается неприемлемо высокой на протяжении неопределенно долгого времени. Так, по данным крупных клинических регистров, включавших больных с ТЭЛА и проксимальным ТГВ, суммарная частота повторных венозных

тромбозов и эмболий достигает 30% за 10 лет наблюдения. Вероятность повторных эпизодов одинакова после перенесенного проксимального ТГВ и после ТЭЛА. Известно, однако, что у больных, перенесших ТЭЛА, чаще возникают повторные тромбоэмболии, а у больных, перенесших ТГВ – повторные венозные тромбозы. Этим фактом объясняется большая летальность, ассоциированная с рецидивами после ТЭЛА, нежели, чем после тромбоза глубоких вен.

Увеличение риска рецидивов ВТЭО закономерно связано с прекращением антикоагулянтного лечения. Минимальный период приема антикоагулянтов после первого эпизода ВТЭО должен составлять 3 месяца. Представляется разумным увеличение этого срока до 6 месяцев в случае распространенного поражения легочного русла или проксимальной локализации ТГВ, достигающего уровня подвздошных вен. Дальнейшее увеличение продолжительности начального курса антикоагуляции (до 12-24 против «стандартных» 3-6 месяцев) мало эффективно в отношении предупреждения рецидивов, возникающих при отмене терапии.

Продленное назначение антикоагулянтов снижает риск рецидивов почти на 90%, однако преимущества такого подхода нивелируются увеличением числа крупных кровотечений, оказывающих негативное влияние на прогноз. Таким образом, по окончании обязательного курса лечения следует оценить соотношение пользы и риска от продолжения использования антикоагулянтов.

Оценка риска рецидива ВТЭО

Риск рецидива после прекращения терапии зависит от особенностей, связанных с возникновением индексного события – ТГВ или ТЭЛА. Так, наименьшая вероятность повторных эпизодов (до 2,5% в год) характерна для ситуаций, обусловленных исходным воздействием тех или иных преходящих факторов риска. Для сравнения, частота рецидивов после неспровоцированного ВТЭО (при отсутствии какого-либо известного преходящего или персистирующего фактора риска) почти в два раза выше – 4,5% в год.

Основываясь на опыте исследований продленной антикоагулянтной терапии, выполненных в течение последних 15 лет, предлагается использовать следующий подход к стратификации риска развития повторных эпизодов ВТЭО – таблица 13.

Таблица 13. Оценка риска рецидива ВТЭО
Table 13. Assessment of the risk of recurrence of VTEC

Риск рецидива	Фактор риска	Примеры
Низкий (<3% в год)	Крупный преходящий / устранимый, ассоциирующийся с >10% вероятностью связи с исходным эпизодом	Большая хирургия с общей анестезией >30 мин Острое заболевание с госпитализацией и постельным режимом ≥3 дней Травма + перелом
Средний (3-8% в год)	Крупный преходящий / устранимый фактор риска, ассоциирующийся с <10% вероятностью связи с исходным эпизодом	«Малая» хирургия с общей анестезией <30 мин Острое заболевание с госпитализацией и постельным режимом <3 дней Эстрогены / контрацепция Беременность и ранний послеродовой период Травма с ограничением подвижности без перелома Длительный перелет
	Персистирующие фактор риска (не онкология)	Активный аутоиммунный процесс Воспалительные заболевания кишечника
	Нет явных факторов риска	
Высокий (>8% в год)		Активный рак Антифосфолипидный синдром Рецидив ТЭЛА в отсутствие крупного фактора риска

Наиболее благоприятной представляется ситуация при наличии сильного преходящего или обратимого фактора риска (например, травмы или крупной операции), однозначно связанного с развитием индексного эпизода ВТЭО. У таких больных терапия может быть относительно безопасно прекращена через 3-6 месяцев, а ожидаемый риск последующих рецидивов не превышает 3% в год (табл. 13).

Значительно хуже отдаленный прогноз (риск рецидивов >8 в год) в случае повторных эпизодов ВТЭО, а также при сохраняющихся сильных факторах, приводящих к активации внутрисосудистого свертывания крови, таких, как антифосфолипидный синдром и активный рак. Оптимальной тактикой в этих случаях является продление антикоагуляции, возможно, на неопределенно долгий срок при отсутствии противопоказаний, связанных, прежде всего с неприемлемо высоким риском кровотечений (табл. 13). Более подробно подходы к лечению «особых» категорий больных – с антифосфолипидным синдромом и онкологической патологией обсуждаются в соответствующих разделах настоящих рекомендаций.

В отношении остальных групп больных – с наличием разнообразных преходящих или персистирующих факторов риска невысоких градаций, а также при неустановленных предрасполагающих факторах на момент индексного эпизода (т.н., неспровоцированный ВТЭО), предпочтение, при отсутствии противопоказаний, может также быть отдано продленному лечению.

Оценить вероятность рецидива ВТЭО у таких больных бывает достаточно сложно. Наличие дополнительных факторов риска (например, пожилого возраста, недостаточной реканализации глубоких вен, высокого уровня Д-димера через месяц после отмены антикоагулянтов) ассоциируется с увеличением частоты повторных эпизодов ВТЭО и может являться аргументом в пользу продления терапии. Носительство некоторых тромбофилий (дефицитов антикоагулянтных протеинов С или S, гомозиготных мутаций фактора V Лейден или протромбина G20210A) обычно требует неопределенно долгого приема антикоагулянтов. Рутинное тестирование на предмет врожденных тромбофилий всем больным, перенесшим ВТЭО, не рекомендовано. Поиск обсуждаемой генетической патологии может иметь смысл у лиц относительно молодого возраста (<50 лет) в случае неспровоцированного эпизода ВТЭО, особенно при отягощенном семейном анамнезе.

Известны шкалы (HERDOO2, DASH и др.), учитывающие комбинации различных факторов риска. На сегодняшний день значимость этих шкал в отношении прогнозирования рецидивов заболевания и определения показаний к продленной антикоагулянтной терапии окончательно не установлена.

Оценка риска кровотечений при продленной терапии после эпизода ВТЭО

Наблюдательные исследования, выполненные свыше 15 лет назад, продемонстрировали, что частота крупных кровотечений на фоне длительной терапии антагонистами витамина К составляет

Таблица 14. Исследования продленной антитромботической терапии у больных, перенесших ВТЭО

Table 14. Studies of prolonged antithrombotic therapy in patients undergoing VTEC

Активное лечение	Исследование	Сравнение	Длительность	Рецидив ВТЭО в контрольной группе	Снижение риска рецидива ВТЭО при активном лечении	Крупные и клинически значимые кровотечения при активном лечении
Дабигатран	RE-SONATE n=1343 (ТЭЛА 33%)	Плацебо vs Д. 150 мг 2 р в сут	6 месяцев	5,6%	- 92% (0.08; 0.02-0.25)	5.3% (2.92; 1.52-5.60)
	RE-MEDI n=2856 (ТЭЛА 35%)	ABK vs Д. 150 мг 2 р в сут	18 – 36 месяцев	1,3%	+44% (1.44; 0.78-2.64)	5.6% (0.54; 0.41-0.71)
Ривароксабан	EINSTEIN Extension n=1196 (ТЭЛА 38%)	Плацебо vs Р. 20 мг 1 р в сут	6-12 мес	7,1%	- 82% (0.18; 0.09-0.39)	6.0% (5.19; 2.3 - 11.7)
	EINSTEIN Choice n=3365 (ТЭЛА 38%)	ACK 100 мг Р. 20 мг с сут Р. 10 мг с сут	12 мес	4,4%	- 66%; Р. 20 mg vs. ACK (0.34; 0.20-0.59) - 74% Р. 10 mg vs. ACK (0.26; 0.14-0.47)	3.3% (1.59; 0.94 - 2.69) 2.4% (1.16; 0.67-2.03)
Апиксабан	AMPLIFY Extension n=2486 (ТЭЛА 35%)	Плацебо vs А. 5,0 мг 2 р в сут А. 2,5 мг 2 р в сут	12 мес	8,8%	- 80% А 5,0 мг vs плацебо (0.36; 0.2-0.53) - 81% А 2.5 mg vs. плацебо (0.33; 0.22-0.48;)	4.3% (1.62; 0.96-2.73) 3.2% (1.20; 0.69-2.10)
Аспирин	WARFASA n=402 (ТЭЛА 40%)	Плацебо vs ACK 100 мг 1 р в сут	≥ 24 мес	11.2%	- 40% (0.58; 0.36-0.93)	1.0% (0.98; 0.24-3.96)
	ASPIRE n=822 (ТЭЛА 30%)	Плацебо vs ACK 100 мг 1 р в сут	2-4 года	6,5%	- 26% (0.74; 0.52-1.05)	1.1%
Сулодексид	SURVET n=617 (ТЭЛА 8%)	Плацебо vs С. 500 мг 2 р в сут	24 мес	9,7%	- 51% (0.49; 0.27-0.92)	0.6% (0.97; 0.14-6.88)

около 3% в год. Использование прямых пероральных антикоагулянтов в сравнении с АВК ассоциируется примерно с 40% уменьшением риска их развития. Известно также, что начальный период лечения (особенно первый месяц) ассоциируется с большим риском кровотечений в сравнении последующей антикоагуляцией. Это объясняется использованием более высоких доз, сменой антикоагулянтных препаратов, а также проявлением большинства скрытых источников кровопотери на старте терапии.

Факторы риска крупных кровотечений включают пожилой возраст (особенно > 75 лет), предшествующий эпизод кровотечения (в случае неустранимой причины), анемию, активный рак, перенесенный инсульт (как геморрагический, так и ишемический), нарушение функции печени и почек, любое значимое острое или хроническое заболевание, сопутствующее назначению антиагрегантов и нестероидных противовоспалительных средств, а также плохой контроль уровня антикоагуляции (данный фактор относится в первую очередь к АВК).

Безопасность терапии должна периодически пересматриваться (не реже одного раза в год у пациентов низкого риска и каждые 3 - 6 месяцев у пациентов высокого риска). Такая оценка необходима для выявления и коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений. Кроме того, риск кровотечений должен приниматься во внимание при выборе доз препаратов и определения оптимальной продолжительности антикоагулянтного лечения.

Антитромботические препараты, рекомендованные для продленной терапии (режим использования и дозы)

Для продленной терапии рекомендуется использовать тот же препарат, что и был выбран в начальном периоде лечения. В отсутствии противопоказаний (например, тяжелого нарушения функции почек, антифосфолипидного синдрома, периода беременности) предпочтение следует отдавать пероральным антикоагулянтам прямого действия.

При выборе варфарина целевой диапазон МНО при продленном лечении не отличается от такового в раннем периоде ВТЭО (МНО = 2,0-3,0).

Практически все представители ПОАК, а также аспирин и сулодексид были изучены в исследованиях продленной профилактики у больных, закончивших 6-12 месяцев обязательного антикоагулянтного лечения (табл. 14).

В плацебо-контролируемых исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность любого ПОАК (дабигатрана, ривароксабана и апиксабана) при предотвращении повторных эпизодов ВТЭО. В целом, частота клинически значимых кровотечений достигала 6%, однако большие кровотечения встречались относительно редко – менее, чем в 1% случаев.

Доза дабигатрана, использовавшаяся в исследованиях продленной профилактики, составляла 150 мг 2 раза в сутки. Может быть рассмотрено снижение дозировки до 110 мг 2 раза в сутки у больных старше 80 лет или при сопутствующем приеме верапамила, однако эффективность и безопасность такого режима в связи с ВТЭО специально не изучалась.

В исследовании EINSTEIN Extension прием ривароксабана 20 мг в сутки в сравнении с плацебо ассоциировался со снижением повторных эпизодов ВТЭО на 80%. Частота крупных и клинически значимых кровотечений в сравниваемых группах составила соответственно 6,0% против 1,2%.

В исследовании EINSTEIN CHOICE изучали две дозы ривароксабана (10 мг или 20 мг), а также аспирин. Обе дозы антикоагулянта в одинаковой степени (≈ на 70%) снижали суммарный риск фатальных и нефатальных рецидивов ВТЭО в сравнении

с аспирином. Суммарная частота крупных и клинически значимых кровотечений также не различалась в двух группах антикоагулянтной терапии и была сопоставима с терапией аспирином.

Таким образом, для продленного лечения допустимо использование двух доз ривароксабана – 20 мг или 10 мг, назначаемых 1 раз в сутки. Выбор дозы зависит от индивидуального соотношения риска рецидива ТГВ или ТЭЛА и риска кровотечения. С практической точки зрения следует рассмотреть большую дозу ривароксабана – 20 мг у больных высокого риска (например, при сопутствующих заболеваниях, определяющих высокий риск ВТЭО, а также при рецидивах на фоне терапии низкой дозой – 10 мг).

В плацебо-контролируемом исследовании AMPLIFY-EXTENSION изучали две дозы апиксабана – 2,5 мг и 5,0 мг, назначаемые 2 раза в сутки. Эффективность их была одинакова (снижение риска смерти и рецидивов ВТЭО составило около 70% против плацебо). Крупные кровотечения встречались редко во всех сравниваемых группах. Суммарная частота крупных и клинически значимых кровотечений была несколько меньше при использовании 2,5 мг апиксабана в сравнении 5,0 мг. Исходя из результатов исследования, логичным представляется снижение дозы апиксабана до 2,5 мг 2 раза в сутки по окончании первых 6 месяцев лечения ВТЭО. Как и в случае с ривароксабаном, это допустимо при отсутствии сохраняющегося сильного провоцирующего фактора, в первую очередь – активной онкологической патологии.

Целесообразность использования аспирина у больных, завершивших обязательный период антикоагулянтной терапии, тестировалась в двух плацебо-контролируемых исследованиях – WARFASA и ASPIRE. Метаанализ этих исследований, объединивший 1224 пациента, продемонстрировал тридцатипроцентное снижение риска развития как повторных эпизодов ВТЭО, так и суммы всех тромботических событий в артериальном и венозном бассейнах, включая инфаркт, инсульт и сосудистую смерть. Аспирин уступает в эффективности антикоагулянтам. В исследовании EINSTEIN CHOICE частота рецидивов ВТЭО была значительно выше на фоне лечения аспирином в сравнении с любой из доз ривароксабана – 10 или 20 мг (4,4% против 1,2% и 1,5%, соответственно). Какого-либо выигрыша в отношении безопасности при использовании аспирина получено не было. Таким образом, назначение аспирина с целью длительной вторичной профилактики ВТЭО может быть рассмотрено только у больных, которые отказываются принимать или не переносят любой пероральный антикоагулянт.

Такой же подход должен быть и к назначению еще одного препарата – сулодексида. Доказательная база для этого лекарства при ВТЭО ограничивается единственным относительно небольшим плацебо-контролируемым исследованием, включившим 615 пациентов, завершивших стандартное лечение антикоагулянтами в течение 3-12 месяцев после неспровоцированного эпизода венозного тромбоза или эмболии. Снижение риска рецидивов болезни за два года лечения сулодексидом составило почти 50%. Одним из важных ограничений исследования является небольшая представленность тяжелых больных с исходной ТЭЛА, на долю которой пришлось всего лишь 8% всех случаев ВТЭО. Также обращает внимание очень низкая частота клинически значимых кровотечений (<1%) и полное отсутствие крупных кровотечений – как в группе плацебо, так и в группе активной терапии, вызывающая закономерные сомнения в отношении репрезентативности выборки больных.

Резюме рекомендаций по выбору продолжительности антикоагулянтного лечения после эпизода ВТЭО у больных без онкологической патологии

• Всем больным, перенесшим эпизод ВТЭО, рекомендуется назначение лечебных доз антикоагулянтов в течение, по крайней мере, 3 месяцев. Обязательный курс антикоагулянтной терапии может быть продлен до 6 месяцев в случае распространенного поражения легочного русла или проксимальной локализации ТГВ, достигающего уровня подвздошных вен.

• Прекращение антикоагулянтной терапии через 3-6 месяцев рекомендовано при первом эпизоде ВТЭО, сопряженном с крупным обратимым фактором риска.

• Продление антикоагулянтной терапии на неопределенно долгий срок рекомендовано:

– при рецидивирующих эпизодах ВТЭО, не связанных с крупным обратимым фактором риска

– при ВТЭО у больных с антифосфолипидным синдромом.

• Продление антикоагулянтной терапии на неопределенно долгий срок может быть использовано:

– при первом эпизоде ВТЭО, возникшем в отсутствие факторов риска («неспровоцированный» ВТЭО)

– при первом эпизоде ВТЭО, связанным с сохраняющимся фактором риска, отличным от антифосфолипидного синдрома

– при первом эпизоде ВТЭО, возникшем на фоне малого преобладающего или обратимого фактора риска.

• При продленном лечении антикоагулянтами рекомендуется регулярно (не реже 1 раза в год) оценивать переносимость, приверженность к терапии, функцию печени, почек и риск кровотечений.

Резюме рекомендаций по выбору антитромботических препаратов для продленного лечения после эпизода ВТЭО

• Для продленного лечения рекомендуется использовать тот же антикоагулянт, что и в остром периоде ВТЭО, отдавая предпочтение, при отсутствии противопоказаний, прямым пероральным антикоагулянтам.

• Через 6 месяцев терапевтической антикоагуляции после эпизода ВТЭО, при отсутствии сохраняющегося крупного провоцирующего фактора (например, рака), могут быть использованы сниженные дозы:

– апиксабана 2,5 мг 2 раза в день

– ривароксабана 10 мг 1 раз в день

• У больных, отказывающихся принимать или не переносящих любой пероральный антикоагулянт, можно рассмотреть альтернативные режимы антитромботической терапии с использованием аспирина или сулодексида.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Kearon C, Agno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1480-1483.
2. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523-526.
3. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, Siragusa S, Palareti G. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170:1710-1716.

4. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-718.
5. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-1222.
6. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovello F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
8. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Agno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-1967.
9. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-1987.
10. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, Palareti G, Matuska J, Holy M, Pawlaczyk-Gabriel K, Dzipina A, Sokurenko GY, Didenko YP, Andrei LD, Lessiani G, Visona A; SURVET Study Investigators. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 2015;132:1891-1897.

7.5 Имплантация кава-фильтра

Учитывая эмболию фрагментами тромбов из системы вен нижних конечностей как патогенетическую основу развития ТЭЛА, долгое время господствовала идея механического предотвращения тромбоземболии с помощью имплантации кава-фильтра. Старые модели представляли собой устройства, устанавливаемые на постоянной основе, большинство современных моделей могут быть извлечены через несколько недель или месяцев.

Доказательная база использования кава-фильтров основана на двух исследованиях III фазы PREPIC и PREPIC-2. Дизайн исследований не предусматривал прямого сравнения имплантации кава-фильтра как альтернативы антитромботической терапии, а только в дополнение к антикоагулянтам.

В рандомизированном исследовании PREPIC половине из 400 пациентов с проксимальным тромбозом глубоких вен в результате рандомизации был имплантирован кава-фильтр в дополнение к стандартному антикоагулянтному лечению в течение, как минимум, 3-х месяцев. При этом в соответствии с дизайном исследования было предусмотрено сравнение парентеральных антикоагулянтов – НМГ и НФГ с дальнейшим переводом всех больных на терапию АВК. Несмотря на то, что действующие рекомендации того времени позволяли ограничить срок лечения тремя месяцами, половина пациентов продолжила принимать антикоагулянты и дальше. Группы сравнения были сопоставимы по возрасту, полу и основным нозологическим характеристикам (таким как соотношение первичных и повторных событий, сопутствующая онкология). Результаты двухлетнего наблюдения свидетельствовали, что имплантация кава-фильтра снижала частоту тромбоземболии легочной артерии, но увеличивала частоту тромбоза глубоких вен. Достоверного влияния на выживаемость больных вмешательство не оказывало.

Продолжение наблюдения в течение 8 лет с целью оценки долгосрочного эффекта также показало отсутствие влияния имплантации кава-фильтра на выживаемость больных и воспроизводило ранее полученные результаты о снижении риска тромбоэмболии легочной артерии и увеличении риска тромбоза глубоких вен. При этом влияния на суммарный риск ВТЭО (включавших ТЭЛА и ТГВ) имплантация кава-фильтра не оказывала.

В исследование PREPIC-2 399 пациентов с ТЭЛА и тромбозом глубоких вен, получавших антикоагулянтную терапию, были рандомизированы в группы имплантации временного кава-фильтра или отсутствия вмешательства. Все включенные в исследование больные получали адекватную антикоагулянтную терапию (в подавляющем большинстве случаев – варфарин с поддержанием целевого МНО 2,0-3,0) не менее 6 месяцев. Временный кава-фильтр удалялся через 3 месяца после имплантации. Частота рецидивов ТЭЛА была низкой и сопоставимой в обеих группах и составила к трём месяцам наблюдения 3 и 1,5% в группе кава-фильтра и без него, соответственно. Оценка событий за 6 месяцев показала такой же результат. Влияния на смертность имплантация кава-фильтра в этом исследовании также не оказывала.

Мета-анализ, объединивший более 2000 пациентов из 11 исследований, которым был имплантирован кава-фильтр, подтвердил отсутствие влияния вмешательства на смертность от ТЭЛА и общую смертность при снижении частоты развития ТЭЛА и повышении риска рецидива тромбоза глубоких вен.

Несмотря на накопленный хирургами практический опыт имплантации интравенозных устройств, существует риск осложнений. Фатальные осложнения являются казуистическими, тем не менее около 5% больных нуждаются в серьезных хирургических вмешательствах с целью удаления кава-фильтра и ревизии внутренних органов. Грозным осложнением является пенетрация фильтра за пределы венозной стенки, в том числе с повреждением соседних органов. Опубликованы клинические наблюдения о случаях фрагментации фильтра с последующей эмболизацией фрагментами устройства. Также существует риск поздних осложнений, связанных с формированием хронической окклюзии нижней полой вены и развитием тяжелой венозной недостаточности нижних конечностей.

Таким образом, рутинная имплантация кава-фильтра у больных с ВТЭО не рекомендована. Такие клинические ситуации, как большой размер тромботических масс, флотирующие фрагменты вне противопоказаний к антикоагулянтной терапии не должны быть основанием для имплантации устройства. Имплантация кава-фильтра может быть использована у больных с острой ТЭЛА и наличием абсолютных противопоказаний к антикоагулянтной терапии, а также у больных с ТЭЛА, рецидивирующей несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию.

Практически важным для пациента, перенесшего ВТЭО, является назначение антикоагулянтной терапии. В случае развития острого кровотечения у больного с симптомами ВТЭО, не позволяющего назначить адекватную терапию, решение об имплантации съемного кава-фильтра может быть оправданно с последующей повторной оценкой возможности антикоагулянтной терапии после остановки кровотечения. В таком случае после возобновления антикоагулянтной терапии кава-фильтр удаляют. Принципиально иного подхода в отношении рассмотрения показаний к имплантации кава-фильтра у больных с рак-ассоциированным тромбозом нет. В случае принятия решения об имплантации

устройства разумным будет использовать съемную модель.

Резюме рекомендаций по имплантации кава-фильтров

1. Рутинная установка венозного фильтра у больных ТЭЛА не рекомендуется.
2. Кава-фильтр может быть установлен у больных ТЭЛА при наличии абсолютных противопоказаний к назначению антикоагулянтов, а также у больных с повторной ТЭЛА, возникшей на фоне адекватно проводимой антикоагулянтной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Mismetti P, PREPIC 2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial, *JAMA* 2015;313:1627–1635.
2. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416–422.
3. Bikdeli B, Chatterjee S. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1587–1597.
4. Jia Z, Wu A. Caval penetration by inferior vena cava filters: a systematic literature review of clinical significance and management. *Circulation* 2015;132:944–952.
5. Durack JC, Westphalen AC. Perforation of the IVC: rule rather than exception after longer indwelling times for the Gunther Tulip and Select retrievable filters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:299–308

8. ЛЕЧЕНИЕ ТЭЛА У ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ БОЛЬНЫХ

8.1 Лечение ТЭЛА у онкологических больных

Связь ВТЭО с онкологическими заболеваниями хорошо известна. Риск ВТЭО у онкологических больных в 4 раза выше, чем в популяции, а у каждого пятого пациента с активным онкологическим заболеванием возникает первый эпизод ВТЭО. С другой стороны, у 10% больных с неспровоцированным ВТЭО в течение 1-го года находят рак. По данным регистра GARFIELD-VTE, отследившего судьбу более 10 000 больных ВТЭО, более половины (54%) из них умирают по причине онкологических заболеваний.

Факторы риска ВТЭО у больного с активным раком обусловлены не только характеристиками самого пациента (возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний и тромбофилий), но и особенностями опухоли, включая локализацию, гистологическую характеристику, стадию заболевания. Среди факторов риска, связанных с лечением, имеет значение не только хирургическое вмешательство и факт иммобилизации в виде постельного режима, но и специфическая терапия рака, включающая химиотерапию, иммунотерапию, применение препаратов, стимулирующих эритропоэз, а также установку «портов» и центральных венозных катетеров. Способствуют развитию ВТЭО у онкологических больных имеющиеся выраженная экспрессия тканевого фактора опухолевыми клетками и активация системы свёртывания крови, сопровождающаяся повышением маркеров активации ССК, микрочастиц и Д-Димера.

К настоящему времени известны данные пяти рандомизированных контролируемых исследований, в которых короткий период терапии НМГ с дальнейшим переходом на длительную традиционную терапию АВК сравнивался с длительной (6-месячной) терапией НМГ. Мета-анализ этих исследований показал преимущества продления терапии НМГ перед традиционной терапией (НМГ+АВК) в виде снижения риска рецидива ВТЭО на 40% при сравнимом риске кровотечений в обеих группах пациентов. Эти результаты привели к тому, что дли-

тельная терапия НМГ стала стандартом лечения у пациентов ВТЭО, возникшем на фоне активного рака. Тем не менее, как сообщалось Khorana et al, 2016 только 50% больных с рак-ассоциированным тромбозом полноценно лечатся НМГ и причина этому – необходимость ежедневных подкожных инъекций. Поэтому появление ПОАК, доказательства их не меньшей эффективности и большей безопасности, чем АВК при лечении ВТЭО увеличило интерес к возможности использования этих препаратов в лечении венозного тромбоза у онкобольных. Тем более, что анализ очень небольших подгрупп больных с раком и ВТЭО, включенных в исследования с дабигатраном, ривароксабаном и апиксабаном, демонстрировали эффективность и безопасность ПОАК, сравнимую с варфарином. Однако вопрос о сравнительной эффективности и безопасности ПОАК по сравнению с длительной терапией НМГ у больных ВТЭО и раком до недавнего времени оставалась не изученным. В 2018 году были обнародованы результаты двух рандомизированных исследований (Hokusai VTE Cancer и SELECT-D), в которых, соответственно, эдоксабан и ривароксабан сравнивались с дальтепарином. Многоцентровое рандомизированное исследование Hokusai VTE Cancer, включившее 1050 больных с рак-ассоциированными ВТЭО, продемонстрировало преимущества эдоксабана перед дальтепарином в отношении профилактики рецидивов ВТЭО у онкологических пациентов, но при этом ассоциировалось с увеличением риска больших кровотечений. Стоит подчеркнуть, что разница в частоте крупных кровотечений была за счёт увеличения частоты кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Результаты второго проспективного открытого рандомизированного исследования SELECT-D были опубликованы в июле 2018 года. В это исследование включили 406 больных раком с признаками острого ВТЭО. Результаты оказались похожими на результаты исследования с эдоксабаном: частота рецидивов ВТЭО в группе ривароксабана оказалась меньше, но количество кровотечений больше, в основном за счёт кровотечений из ЖКТ у больных с раком желудка и пищевода (4 из 11 больных в группе ривароксабана против 1 из 19 в группе дальтепарина). Увеличение частоты кровотечений у этих больных привело к изменению протокола исследования, заключавшегося в исключении пациентов с указанной выше патологией ЖКТ из исследования.

В 2019 было опубликовано небольшое исследование ADAM, в котором у 287 пациентов с рак-ассоциированными ВТЭО сравнили ещё один ПОАК – апиксабан с дальтепарином. Как видно из данных, представленных в таблице 15, первый опыт применения апиксабана оказался обнадеживающим как в отношении эффективности, так и безопасности.

В марте 2020 года были опубликованы результаты самого большого проспективного рандомизированного открытого исследования Caravaggio, которое предполагало продемонстрировать, что назначение апиксабана с целью предотвращения рецидивов ВТЭО у больных с рак-ассоциированными ВТЭО окажется не хуже подкожных инъекций НМГ и при этом не вызовет увеличения частоты крупных кровотечений. Результаты исследования показали, что частота рецидивов ВТЭО в группе апиксабана составила 5,6%, а в группе дальтепарина – 7,9% (ОР 0,63; 95% ДИ [0,37-1,07]; $P < 0,001$ для «не хуже»; $P = 0,09$ для «лучше»). Большие кровотечения отмечались в 3,8% случаев в группе апиксабана и у 4,0% больных, получавших дальтепарин (ОР 0,82; 95% ДИ [0,40-1,69]; $P = 0,60$). Большие ЖКТ кровотечения в процессе лечения были зафиксированы у 11 больных (1,9%) в группе апиксабана и у 10 больных (1,7%), получавших дальтепарин. Пероральный апиксабан оказался не хуже подкожных инъекций дальтепарина при лечении ВТЭО у онкологических больных. В отличие от исследований с ривароксабаном и эдоксабаном у больных, получавших апиксабан, не отмечено увеличения риска больших кровотечений, в том числе из желудочно-кишечного тракта.

Учитывая высокий риск рецидива ВТЭО у больных активным раком, общепризнанно, что такие больные должны лечиться антикоагулянтами неопределённо долго или до полного излечения от рака. Продление терапии ВТЭО до 1 года у больных активным раком изучалось в двух когортных исследованиях, в обоих исследованиях наибольшая частота кровотечений отмечена в первые месяцы лечения, а после достижения плато оставалась прежней после 6 месяцев лечения. Считается, что при выборе антикоагулянта после 6 месяцев лечения следует учитывать риск кровотечения, риск рецидива тромбоза и мнение пациента. При длительном лечении риск и польза от назначения антикоагулянтов должны периодически пересматриваться.

Таблица 15. Накопительная частота рецидивов ВТЭО и больших кровотечений за 6 месяцев у онкобольных, получающих антикоагулянты (по данным исследований Hokusai VTE Cancer, Select-D, CLOT, ADAM, CARAVAGGIO)
Table 15. Cumulative incidence of recurrent VTEC and major bleeding over 6 months in cancer patients receiving anticoagulants (according to Hokusai VTE Cancer, Select-D, CLOT, ADAM, CARAVAGGIO studies)

	CARAVAGGIO, 2020 n=1155		ADAM, 2019 n=287		SELECT-D n=406		Hokusai VTE Cancer n=1046		CLOT	
	Дальтепарин	Апиксабан	Дальтепарин	Апиксабан	Дальтепарин	Ривароксабан	Дальтепарин	Эдоксабан	Дальтепарин	АВК
Рецидивы ВТЭО (%)	7,9%	5,6%	6,3%	0,7%	11%	4%	8,8%	6,5%	9%	17%
Большие кровотечения (%)	4,0%	3,8%	1,4%	0%	4%	6%	3,2%	5,6%	6%	4%

**Резюме рекомендаций по лечению ВТЭО
у онкологических больных**

- У больных ТЭЛА и активным раком лечение НМГ (вводятся подкожно, доза подбирается в зависимости от массы тела) в первые 6 месяцев предпочтительней АВК
- У больных ТЭЛА и активным раком в качестве альтернативы НМГ может быть использован апиксабан
- У больных ТЭЛА и активным раком, за исключением опухолей ЖКТ, в качестве альтернативы НМГ может быть использован эдоксабан
- У больных ТЭЛА и активным раком, за исключением опухолей ЖКТ, в качестве альтернативы НМГ может быть использован ривароксабан
- Для больных ТЭЛА и раком следует иметь в виду неопределённо долгую (более 6 месяцев) терапию антикоагулянтами (или до излечения от рака)
- У больных раком случайно выявленная бессимптомная ТЭЛА лечится аналогично симптомной, если: 1) окклюзированы сегментарные или более проксимальные ветви, 2) при множественном субсегментарном поражении, 3) при поражении единственной субсегментарной артерии и подтверждённом ТГВ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:677-686.
2. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:389-396.
3. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-153.
4. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-1735.
5. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062-1072.
6. Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015;136:582-589.
7. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Buñler HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-624.
8. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36: 2017-23.
9. McBane R., Wysokinski W. E., Le □ Rademacher, J. G., Zemla, T., Ashrani, A., Tafur, A., Loprini, C. L. (2019). Apixaban and Dalteparin in Active Malignancy Associated Venous Thromboembolism: The ADAM VTE Trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. doi:10.1111/jth.14662.
10. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) *European Heart Journal* (2019) 00, 1-61, doi:10.1093/eurheartj/ehz405).
11. G.Agnelli, M.D., C.Becattini, M.D., G.Meyer, M.D., et al for the Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer DOI: 10.1056/NEJMoa1915103

8.2 Особенности лечения ТЭЛА у больных с тромбофилиями

В настоящее время определено, что риск рецидива ВТЭО после прекращения антикоагулянтной терапии определяется

наличием или отсутствием провоцирующего фактора риска. Накопленные данные, включая проспективные исследования, посвященные вторичной профилактике ВТЭО, позволили выделить факторы, ассоциированные с высоким риском рецидива тромбоза, определяющие тактику неопределённо долгого лечения пероральными антикоагулянтами.

У половины пациентов с первым эпизодом неспровоцированного ВТЭО обнаруживается по крайней мере один наследственный фактор риска. Врожденные факторы, связанные с нарушением системы свертывания крови, получили название «тромбофилии». Однако, само понятие «тромбофилия» достаточно гетерогенно и различные врожденные нарушения в системе свертывания крови имеют различное клиническое значение: так риск ВТЭО ниже у носителей гетерозиготных, чем у носителей гомозиготных полиморфизмов, при наличии дефицита естественных антикоагулянтов и лиц с множественными аномалиями.

К группе высокого риска рецидива ВТЭО относят наличие антифосфолипидного синдрома, носительство некоторых форм наследственных тромбофилий: дефицита естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеина С или протеина S), а также гомозиготные мутации V фактора *G1691A* (Лейден) или протромбина *G20210A*. Такие больные являются кандидатами на неопределенно долгое антикоагулянтное лечение после первого эпизода ВТЭО, возникшего в отсутствие обратимого фактора риска.

Среди врожденных тромбофилий высоких градаций наиболее часто встречается Лейденская мутация *G1691A* (2-6% в общей популяции), которая ответственна за развитие до 50% случаев идиопатической изолированной ТЭЛА. Встречаемость мутации в гене протромбина *G20210A* составляет 2-3% в общей популяции, случаи врожденного дефицита естественных антикоагулянтов крайне редки.

В регистре RIETE из 4494 обследованных на тромбофилию больных положительный результата был выявлен у 32%. У каждого второго из больных моложе 50 лет была выявлена тромбофилия, вне связи с наличием или отсутствием провоцирующего фактора и без различий между первым или повторным тромботическим событием. Тремя наиболее часто выявляемыми тромбофилиями были Лейденская мутация V фактора *G1691A* (26%), антифосфолипидный синдром (20%) и мутация в гене протромбина *G20210A* (18%).

При этом не все доступные для идентификации генетические полиморфизмы имеют высокое клиническое значение и являются основанием для модификации терапии. Существует сложная взаимосвязь между генетическими и приобретенными факторами риска, приводящая к возникновению венозного тромбоза. Ряд модифицируемых факторов (например травма, хирургическое вмешательство, беременность, применение оральных контрацептивов или гормональных препаратов) может спровоцировать возникновение ВТЭО у больного, имеющего тромбофилии умеренного риска, при этом синергическое взаимодействие этих факторов может быть больше простой суммы каждого из них.

Так, в настоящее время нет четких доказательств клинической пользы длительного антикоагулянтного лечения для пациентов – носителей гетерозиготных полиморфизмов фактора V *G1691A* Лейден и гена протромбина *G20210A*; указанные полиморфизмы не рассматриваются экспертами как факторы высокого риска. Тем не менее, обследование женщин, перенесших

эпизод ВТЭО показал, что сочетание гетерозиготного носительства полиморфизма фактора V G1691A Лейден, повышающего риск тромбоза в 4-7 раз, с использованием комбинированных оральных контрацептивов, повышающих риск в 3 раза, приводит к возрастанию суммарного риска ВТЭО в 34 раза.

Именно знания о высоком тромботическом риске обуславливают целесообразность поиска указанных тромбофилий у пациентов молодого возраста (до 50 лет), перенесших ВТЭО в отсутствие иного провоцирующего фактора, особенно когда это происходит на фоне отягощённого семейного анамнеза. В таких случаях задачей тестирования является оптимизация антикоагулянтной терапии.

В случае развития острого ВТЭО у больного с известными тромбофилиями нет оснований предписывать начальное лечение, отличающееся от стандартных подходов.

Наличие тромбофилий, ассоциированных с высоким риском тромбоза, особенно в отсутствие других провоцирующих факторов (таких как большая хирургия, прием гормональных контрацептивов и др.), является основанием для назначения антикоагулянтов у больных, перенесших ВТЭО, на неопределенно долгий срок.

Эффективность адекватной антикоагулянтной терапии варфарином у больных носителей полиморфизмов фактора V Лейден и протромбина сопоставима с общей популяцией больных, перенесших ВТЭО.

По данным ретроспективного анализа больных, перенесших ВТЭО, включенных в рандомизированные клинические исследования, посвященные оценке эффективности ПОАК, доля обнаруженных тромбофилий составила 2-18%.

Частота верификации тромбофилий в исследованиях RE-COVER/RE-COVER II и RE-MEDY составила 10-18%. Наиболее часто отмечалась мутация фактора V Лейден, количество включенных пациентов с данной тромбофилией составило немногим более 400, а у 180 больных был выявлен антифосфолипидный синдром. Анализ исходов обоих исследований выявил сопоставимость терапии дабигатраном 150 мг дважды в сутки и варфарином с целевым МНО 2,0-3,0 в отношении развития ВТЭО и смерти, ассоциированной с развитием венозного тромбоза у больных с тромбофилиями. Тем не менее необходимо принимать во внимание, что отдельной оценки у гомозиготных и гетерозиготных носителей полиморфизмов не проводилось. Вторым возможным ограничением является небольшой срок наблюдения - медиана составила 18 месяцев.

Небольшая частота включения больных с верифицированными тромбофилиями в исследованиях EINSTEIN-DVT/PE не позволяют достоверно говорить о сравнении ривароксабана и варфарина для данной категории больных.

Отдельно спланированное исследование оценки эффективности терапии ривароксбаном у больных с антифосфолипидным синдромом выявило преимущество варфарина у данной категории больных. Трехлетнее наблюдение продемонстрировало почти двухкратную разницу в частоте развития венозного тромбоза в группах ривароксабана и варфарина при сопоставимой частоте кровотечений.

Доступны также опубликованные клинические случаи, указывающие на неэффективность терапии ривароксбаном и дабигатраном в отношении вторичной профилактики венозного тромбоза у больных с антифосфолипидным синдромом.

В настоящее время продолжают рандомизированные исследования по оценке возможности использования апиксабана и ривароксабана по сравнению с варфарином у больных с АФС [Apixaban for the Secondary Prevention of Thromboembolism among Patients with the Antiphospholipid Syndrome (ASTRO-APS) (NCT02295475), Rivaroxaban for Antiphospholipid Antibody Syndrome (RAPs) (NCT02116036), Rivaroxaban in Thrombotic Antiphospholipid Syndrome (TRAPS) (NCT02157272)]. До получения результатов вышеперечисленных исследований, доказательной базы для назначения ПОАК с целью длительной терапии ВТЭО у больных с антифосфолипидным синдромом недостаточно.

Резюме рекомендаций по лечению ТЭЛА у больных с тромбофилиями

- К тромбофилиям, ассоциированным с высоким риском ВТЭО, относят антифосфолипидный синдром, дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина, протеина С или протеина S), гомозиготные мутации фактора V G1691A Лейден или протромбина G20210A.
- Поиск тромбофилий с целью выбора оптимального режима антикоагулянтной терапии целесообразен у больных моложе 50 лет, перенесших ВТЭО без установленного провоцирующего фактора риска
- Пациентам с антифосфолипидным синдромом после первого эпизода ВТЭО рекомендуется неопределенно долгая терапия антагонистами витамина К.
- У пациентов с верифицированной тромбофилией, ассоциированной с высоким риском тромбоза (дефицит антитромбина, протеина С или протеина S, носителей гомозиготных мутаций фактора V G1691A Лейден или протромбина G20210A), после первого эпизода ВТЭО, возникшего при отсутствии обратимого фактора риска, антикоагулянты могут быть использованы неопределенно долго. До появления результатов рандомизированных исследований предпочтительным препаратом для вторичной профилактики ВТЭО у больных с вышеперечисленными тромбофилиями является варфарин.
- Учитывая умеренный риск тромбоза, у носителей гетерозиготных полиморфизмов фактора V G1691A Лейден и протромбина G20210A в качестве антикоагулянта можно рассмотреть применение одного из ПОАК.

8.3 Антитромботическая терапия у больных, перенесших ТЭЛА и нуждающихся в длительном приёме антитромбоцитарных препаратов

С целью снижения риска возникновения тромботических осложнений у больного, перенесшего ОКС или плановое ЧКВ, в том числе тромбоза стента, назначают двойную антитромбоцитарную терапию, включающую аспирин и блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Для больного, получающего пероральные антикоагулянты в связи с перенесенным ВТЭО, двойной антитромбоцитарной терапии недостаточно для снижения риска рецидива венозного тромбоза. Однако, специально спланированных исследований, посвященных изучению оптимального режима и длительности сочетания пероральных антикоагулянтов и антиагрегантов у больных с ВТЭО и ИБС не проводилось.

Для больного, имеющего абсолютные показания к антикоагулянтной терапии в связи с ВТЭО в анамнезе и перенесшего ОКС, либо имеющего потребность в эндоваскулярной реваскуляризации, придется экстраполировать данные о многокомпонент-

ной терапии у больных с фибрилляцией предсердий. Основным аспектом внимания в такой ситуации является повышение риска кровотечений (в том числе, влияющих на прогноз) на фоне многокомпонентной антитромботической терапии.

Мнение об оптимальной длительности тройной антитромботической терапии неоднократно модифицировалось за последние годы. В соответствии с современными представлениями основой повышения безопасности лечения является оценка риска тромботических и геморрагических осложнений с целью минимизации сроков тройной антитромботической терапии. Рутинно разумным является ограничение длительности тройной антитромботической терапии одним месяцем после плановых ЧКВ. В том случае, если у больного преобладают факторы риска атеротромботических осложнений высоких градаций, разумно рассмотреть удлинение срока тройной антитромботической терапии до 3-6 месяцев. В то же время для пациентов с очень высоким риском кровотечения длительность тройной антитромботической терапии может быть ограничена периодом госпитализации (неделей) с отменой ацетилсалициловой кислоты сразу после выписки больного из стационара с продолжением приема комбинации перорального антикоагулянта и клопидогрела. Следует учесть, что данная позиция изучена только у больных с фибрилляцией предсердий, имеющих основание для постоянного приёма антикоагулянтов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood*. 2008;112:4432–4436.
2. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA*. 2009;301:2472–2485. 39.
3. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombotic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523–526. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14111-6. PMID: 12932383.
4. Kearon C, Ageno W, Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1480–1483.
5. Devreese KMJ, Ortel TL, Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16:809–813.
6. Ensor J, Riley RD. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open* 2016;6:e011190.
7. Roldan V, Lecumberri R, Munoz-Torres JF, et al. Thrombophilia testing in patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2009; 124: 174–177.
8. Vadgama, T. S., Smith, A., & Bertolaccini, M. L. (2019). Treatment in thrombotic antiphospholipid syndrome: a review. *Lupus*, 096120331986416. doi:10.1177/0961203319864163
9. Skelley, J. W., White, C. W., & Thomason, A. R. (2016). The use of direct oral anticoagulants in inherited thrombophilia. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 43(1), 24–30. doi:10.1007/s11239-016-1428-2
10. Josep Ordi-Ros, Luis Sáez-Comet, Mercedes Pérez-Conesa et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial Multicenter Study *Ann Intern Med*, 2019 Nov 19;171(10):685–694. doi: 10.7326/M19-0291. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31610549 DOI: 10.7326/M19-0291
11. Goldhaber, S. Z., Eriksson, H., Kakkar, A et al (2016). Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *Vascular Medicine*, 21(6), 506–514. doi:10.1177/1358863x16668588
12. Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., Лайович Л.Ю., Майков Е.Б., Миронов Н.Ю., Шахматова О.О. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019. № 4. С. 4–85.

13. Воробьева Н.М., Добровольский А.Б., Землянская О.А., Комаров А.Л., Кропачева Е.С., Лагута П.С., Титаева Е.В., Федоткина Ю.А., Шахматова О.О. Антитромботическая терапия в кардиологии. Под ред. Е.П. Панченко. Москва, 2019.

14. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, et al *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407–477, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

9. ПОСЛЕДСТВИЯ ОСТРОЙ ТЭЛА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

В большинстве случаев после эпизода острой ТЭЛА в течение первых месяцев происходит полное восстановление кровотока в бассейне легочной артерии и необходимости в последующей скрининговой МСКТ-ангиопульмонографии для выявления отдаленных осложнений нет. Однако, по неизвестным до конца в настоящее время причинам, у определенной части пациентов лизирования тромботических масс в легочной артерии не происходит. Не подвергшиеся лизису тромботические массы проходят естественные стадии организации, что в конечном счете приводит к возникновению стойкого механического препятствия кровотоку в легочной артерии. Процесс заканчивается перераспределением кровотока в малом круге кровообращения с объемной перегрузкой неповрежденных легочных сосудов, дистальным обеднением кровотока с развитием микроваскулопатии в поврежденных тромбами легочных сосудах. Таким образом, комплекс сложных изменений в легочных артериях приводит к повышению давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления с развитием в последующем хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

До сих пор остается неясным, влияет ли раннее реперфузионное лечение, в частности тромболитическая терапия, на клиническое состояние, функциональный статус и возникновение в отдаленном периоде легочной гипертензии. Именно из-за отсутствия таких данных, проведение тромболитической терапии только с целью предотвращения формирования ХТЭЛГ при ТЭЛА не показано.

ХТЭЛГ встречается с частотой 0,1–9,1% в первые 2 года после перенесенной острой ТЭЛА. Такой большой разброс связан с неспецифичностью первых симптомов заболевания на ранних стадиях, сложностью дифференциального диагноза и отсутствием настороженности у врачей первичного звена в отношении возможных отдаленных последствий острой ТЭЛА.

Из-за сложной патофизиологии процесса развития ХТЭЛГ, на сегодняшний день не удалось найти прямой связи между степенью механической обструкции легочной артерии, обнаруженной при проведении визуализирующих методов диагностики, с показателями гемодинамики, которые чаще всего ухудшаются даже при отсутствии рецидивирующей ТЭЛА.

Наиболее часто упоминаемые факторы, наличие которых с высокой вероятностью увеличивает риск формирования ХТЭЛГ после перенесенной острой ТЭЛА, указаны в таблице 16.

9.1 Диагностика ХТЭЛГ

Диагностика ХТЭЛГ сложна, а алгоритм верификации диагноза ограничен отсутствием специфичности симптомов. Согласно данным международного регистра, средний возраст постановки диагноза ХТЭЛГ – 63 года не зависимо от пола. Клинические симптомы и признаки заболевания неспецифичны или вообще отсутствуют на ранних стадиях, а признаки правожелудочковой сердечной недостаточности проявляются уже при запущенном течении болезни.

Диагноз ХТЭЛГ ставится на основании результатов, полученных как минимум после 3 месяцев оптимальной антикоагулянтной терапии. Диагноз устанавливается при значениях среднего давления в легочной артерии >25 мм рт. ст. при показателях давления заклинивания легочной артерии <15 мм рт. ст., зарегистрированных при катетеризации правых отделов сердца. Также необходимым условием постановки диагноза является наличие дефектов перфузии при проведении вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких.

Вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких является скрининговым методом обследования пациентов при подозрении на ХТЭЛГ с чувствительностью 96-97% и специфичностью 90-95%. При проведении дифференциального диагноза, следует помнить, что дефекты перфузии, обнаруживаемые при вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких, могут иметь место также и при легочной артериальной гипертензии, веноокклюзионной болезни, но имеют не сегментарный характер.

В настоящее время для диагностики ХТЭЛГ стала все чаще применяться МСКТ-ангиопульмонография, однако в связи с отсутствием крупных исследований, данный метод исследования не следует использовать как единственный для исключения или подтверждения диагноза. Специфическими признаками ХТЭЛГ при проведении МСКТ-ангиопульмонографии или инвазивной ангиопульмонографии являются: поражения по типу «кольца», перетяжки, сети, тотальные или субтотальные окклюзии легочной артерии. Если, несмотря на наличие типичной клинической симптоматики, при проведении катетеризации правых камер сердца выявить признаки легочной гипертензии не удастся, после исключения всех иных причин одышки пациенту возможна постановка диагноза хронической тромбоэмболической болезни без легочной гипертензии. В определенных случаях пациенты без ЛГ могут рассматриваться в качестве кандидатов на проведение тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии.

Одним из перспективных направлений лучевой диагностики ХТЭЛГ является двухэнергетическая КТ, которая позволяет одновременно оценить проходимость легочных артерий и перфу-

зию легочной ткани. Магнитно-резонансная томография легочных сосудов по-прежнему уступает по эффективности МСКТ.

Конусно-лучевая компьютерная томография, ангиоскопия, внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография являются методами диагностики, которые позволяют уточнить характеристики тромботических поражений в просвете легочной артерии и не рекомендуются в качестве методов исследования при установке диагноза.

КТ органов грудной клетки позволяет выявить такие изменения как: эмфизема легких, различные интерстициальные заболевания легких, инфаркты легких, различные сосудистые аномалии. Мозаичный рисунок паренхимы легких, который является проявлением перфузионного неравенства, наиболее часто встречается при ХТЭЛГ, но также может наблюдаться ($<12\%$) и у пациентов с другими формами ЛГ.

Лучевые методы диагностики направлены не только на то, чтобы помочь установить диагноз, но и провести правильную дифференциальную диагностику ХТЭЛГ со следующими заболеваниями: артериит легочной артерии, легочная ангиосаркома, эмболия опухолевыми тканями, паразитарная инфекция (эхинококковая киста), эмболия инородным телом и врожденные или приобретенные стенозы легочной артерии.

Говоря о методах диагностики ХТЭЛГ, следует заключить, что проведение катетеризации правых отделов сердца с ангиопульмонографией является необходимым заключительным этапом диагностики, позволяющим поставить точку в диагностическом поиске, а также выбрать тактику дальнейшего лечения ХТЭЛГ.

9.2 Хирургическое лечение ХТЭЛГ

Метод выбора при лечении операбельной формы ХТЭЛГ – тромбэндартерэктомия из ветвей легочной артерии. В отличие от тромбэктомии при острой ТЭЛА, лечение ХТЭЛГ требует тотальной билатеральной эндартерэктомии с удалением внутреннего слоя легочной артерии. Процедура требует глубокой гипотермии и работы в условиях искусственного кровообращения.

Внутригоспитальная смертность после проведения тромбэндартерэктомии составляет 4,7%. В большинстве случаев после

Таблица 16. Факторы риска и клинические состояния, предрасполагающие к формированию ХТЭЛГ
Table 16. Risk factors and clinical conditions predisposing to the formation of CTEPH

Факторы, найденные непосредственно во время диагностики первого эпизода острой ТЭЛА
Повторные эпизоды ТЭЛА или ТГВ нижних конечностей
Большие тромботические массы по данным МСКТ-ангиопульмонографии
Эхо-КГ признаки легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка
МСКТ-ангиографические признаки ранее существовавшей ХТЭЛГ
Сопутствующие заболевания и клинические состояния, предрасполагающие к формированию ХТЭЛГ у пациентов, перенесших ТЭЛА (обнаружены при постановке диагноза и в течение 36 месяцев)
Патологическое шунтирование крови
Инфицированные центральные сосудистые доступы или электроды электрокардиостимулятора
Спленэктомия в анамнезе
Тромбофилии, в частности антифосфолипидный синдром, высокие уровни фактора VIII
II-IV группы крови
Гормональная заместительная терапия при гипотиреозе
Злокачественные онкологические заболевания в анамнезе
Миелопролиферативные заболевания
Воспалительные заболевания нижних отделов желудочно-кишечного тракта
Хронический остеомиелит

проведенного хирургического лечения отмечается значительное уменьшение симптомов и нормализация показателей гемодинамики в малом круге кровообращения. Технические особенности процедуры и необходимость высокой квалификации оперирующего хирурга, а также необходимость тщательной предоперационной подготовки пациента диктуют необходимость проводить вмешательство только в специализированных центрах. Решение об операбельности пациента и планирование хода самого вмешательства принимаются мультидисциплинарной комиссией, включающей сердечно-сосудистого хирурга с опытом проведения тромбэндартерэктомии, рентгенэндоваскулярного хирурга, кардиолога, специалиста по лучевой диагностике. Комиссия должна подтвердить диагноз, оценить технические моменты самого вмешательства (доступность тромботического поражения), изучить все риски, связанные с сопутствующей патологией. Основные критерии операбельности пациента включают определение предоперационного функционального класса сердечной недостаточности согласно Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации и техническую осуществимость вмешательства (чем дистальнее находятся тромботические массы, тем сложнее их извлечь). Оптимальный уровень поражения: основная, долевая или сегментарная ветвь легочной артерии.

Известно, что пожилой возраст сам по себе не является противопоказанием к операции тромбэндартерэктомии. На сегодняшний день нет четких гемодинамических критериев или известной степени дисфункции ПЖ, которые можно было бы рассматривать как критерии исключения для данной операции.

Одним из грозных послеоперационных осложнений является реперфузионный отек легких, который может потребовать проведения веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации. После проведения тромбэндартерэктомии пациенты должны находиться под наблюдением в центрах, где занимаются проблемой ХТЭЛГ, для своевременного выявления резидуальной легочной гипертензии. Обследование пациентов, прошедших хирургическое лечение, должно проводиться через 6-12 месяцев и включать в себя, по крайней мере, одну катетеризацию правых камер сердца с оценкой показателей гемодинамики малого круга кровообращения.

Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий

В течение последнего десятилетия транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий прошла достаточное количество крупных исследований и была одобрена к применению как эффективный, безопасный метод лечения неоперабельной ХТЭЛГ. Суть метода заключается в разрушении баллонном обтурирующих просвет легочной артерии соединительнотканых мембран, образовавшихся вследствие организации тромботических масс. Чаще всего вмешательство проводится на артериях дистальнее сегментарного уровня, который технически недоступен для тромбэндартерэктомии. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий – это многоэтапный метод лечения, для достижения оптимального гемодинамического и функционального результата в среднем требуется от 4 до 10 поэтапных вмешательств. Поэтапность вмешательства нужна для того, чтобы избежать реперфузионного повреждения легких, а также чтобы охватить максимальное количество пораженных сегментарных артерий в условиях ограниченности использования контрастного препарата и лучевой нагрузки.

Процедура транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий считается сложной и так же, как и тромбэндартерэктомия, требует особого опыта оперирующего рентгенэндоваскулярного хирурга. Основную сложность представляет специфическая анатомия легочного артериального дерева, которая значительно отличается от других сосудистых бассейнов не только по своему анатомическому делению, но и по строению сосудистой стенки.

Осложнения при проведении транслюминальной баллонной ангиопластики легочных артерий включают в себя: перфорацию стенки артерии проводником, разрыв стенки артерии баллоном, реперфузионное повреждение легких.

Самый крупный регистр, посвященный данному вмешательству, включил 249 пациентов, которые получали лечение с 2004 года по 2013 год в 7-ми японских центрах. Среднее давление в легочной артерии снизилось с 43 до 24 мм рт. ст. после заключительного сеанса ангиопластики, и этот результат был сохранен у 196 пациентов в отдаленном периоде. Осложнения возникли в 36% случаев, в том числе: реперфузионный отек легких (18%), кровохарканье (14%), перфорация легочной артерии проводником (2,9%). После проведения ангиопластики ветвей ЛА 30-ти дневная летальность составила 2,6%, а общая выживаемость через 1 год составила 97%.

Чаще всего транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий выполняется у пациентов, которые решением мультидисциплинарной комиссии признаны неоперабельными. Кроме того, этот метод также используется при лечении резидуальной ЛГ после операции тромбэндартерэктомии.

9.3 Медикаментозное лечение ХТЭЛГ

Оптимальная терапия при ХТЭЛГ состоит из антикоагулянтной терапии, ЛАГ-специфической терапии, диуретических препаратов при сердечной недостаточности и оксигенотерапии при наличии гипоксемии. Всем пациентам с установленным диагнозом ХТЭЛГ рекомендуется пожизненная пероральная антикоагуляция с использованием антагонистов витамина К даже после успешно проведенного хирургического лечения. Здесь же следует отметить, что в настоящее время достоверных данных, демонстрирующих эффективность и безопасность применения прямых пероральных антикоагулянтов, нет. В свою очередь, развивающаяся при ХТЭЛГ легочная микроваскулопатия и ее гистологическая идентичность с микроваскулопатией при ЛАГ, послужили основанием для назначения этой группе пациентов препаратов, одобренных для лечения ЛАГ. На сегодняшний день из возможных ЛАГ-специфических препаратов для пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ на первое место выходит риоцигуат – стимулятор растворимой гуанилатциклазы. В проспективном рандомизированном исследовании, где изучались данные 261 пациента с неоперабельной формой ХТЭЛГ или с резидуальной ЛГ после операции тромбэндартерэктомии, назначение риоцигуата достоверно улучшило показатели дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, а также снизило легочное сосудистое сопротивление при сравнении с плацебо. В настоящее время проводятся исследования, направленные на изучение эффективности и безопасности риоцигуата как терапии “моста” перед операцией тромбэндартерэктомии, а также на сравнение риоцигуата с транслюминальной баллонной ангиопластикой легочных артерий.

Помимо риоцигуата, в исследовании на 157 пациентах с неоперабельной ХТЭЛГ, двойной антагонист эндотелина бозентан

показал положительное влияние на параметры гемодинамики малого круга кровообращения, однако дистанция в тесте шестиминутной ходьбы не изменилась, и первичная конечная точка не была достигнута. Еще один препарат этой группы мацитентан по результатам исследования улучшает показатели легочного сосудистого сопротивления и дистанцию в тесте с шестиминутной ходьбой по сравнению с плацебо (фаза II), однако на сегодняшний день не получил одобрение для использования при ХТЭЛГ.

Пока остаются неясными возможности использования медикаментозной терапии у технически операбельных пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, а также у той части пациентов, которые при технической операбельности из-за отказа от вмешательства формально относятся к неоперабельной группе.

Специфическая терапия ЛГ не показана пациентам, перенесшим острую ТЭЛА даже при сохранении тромботических масс в легочной артерии при отсутствии ЛГ по данным катетеризации правых отделов сердца.

9.4 Стратегия ведения пациентов после перенесенной острой ТЭЛА

Оценка состояния пациентов, выписанных из больницы после ТЭЛА, должна проводиться через 3-6 месяцев после эпизода острой ТЭЛА (рис. 5). Рекомендуется оценить наличие и тяжесть одышки, показатели функционального статуса пациента, выявить признаки возможного повторного тромбоза вен нижних конечностей и ТЭЛА, оценить наличие или отсутствие признаков кровотечения на фоне терапии антикоагулянтами.

Тяжесть одышки можно оценить по специальной шкале, а в качестве альтернативы возможно использование функционального класса ЛГ по классификации ВОЗ. У пациентов с жалобами на одышку при физической нагрузке и снижении толерантности к физическим нагрузкам следует провести Эхо-КГ исследование, как первый этап оценки вероятности формирования ЛГ и, следовательно, возможной ХТЭЛГ. Критерии и уровни вероятности ЛГ определены действующими рекомендациями.

Пациенты с высокой эхокардиографической вероятностью ЛГ или пациенты с промежуточной вероятностью в сочетании с повышенными уровнями NTproBNP или факторами риска, либо предрасполагающими клиническими состояниями должны быть направлены на вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких. Если при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких обнаруживаются дефекты перфузии, далее пациент должен быть направлен в экспертный центр по ЛГ. Если же при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких дефектов перфузии не выявлено, но клиническое состояние пациента остается прежним, возможно проведение МСКТ-ангиопульмонографии. Результаты МСКТ-ангиопульмонографии помогут определить сроки дальнейших контрольных посещений и определить кандидатов на реабилитацию. МСКТ-ангиопульмонография, также может быть полезна для пациентов с подозрением на ХТЭЛГ с сопутствующей патологией левых камер сердца и/или респираторными заболеваниями. В таких случаях МСКТ-ангиопульмонография может помочь выявить основную проблему и позволит расставить приоритеты в тактике лечения коморбидных пациентов.

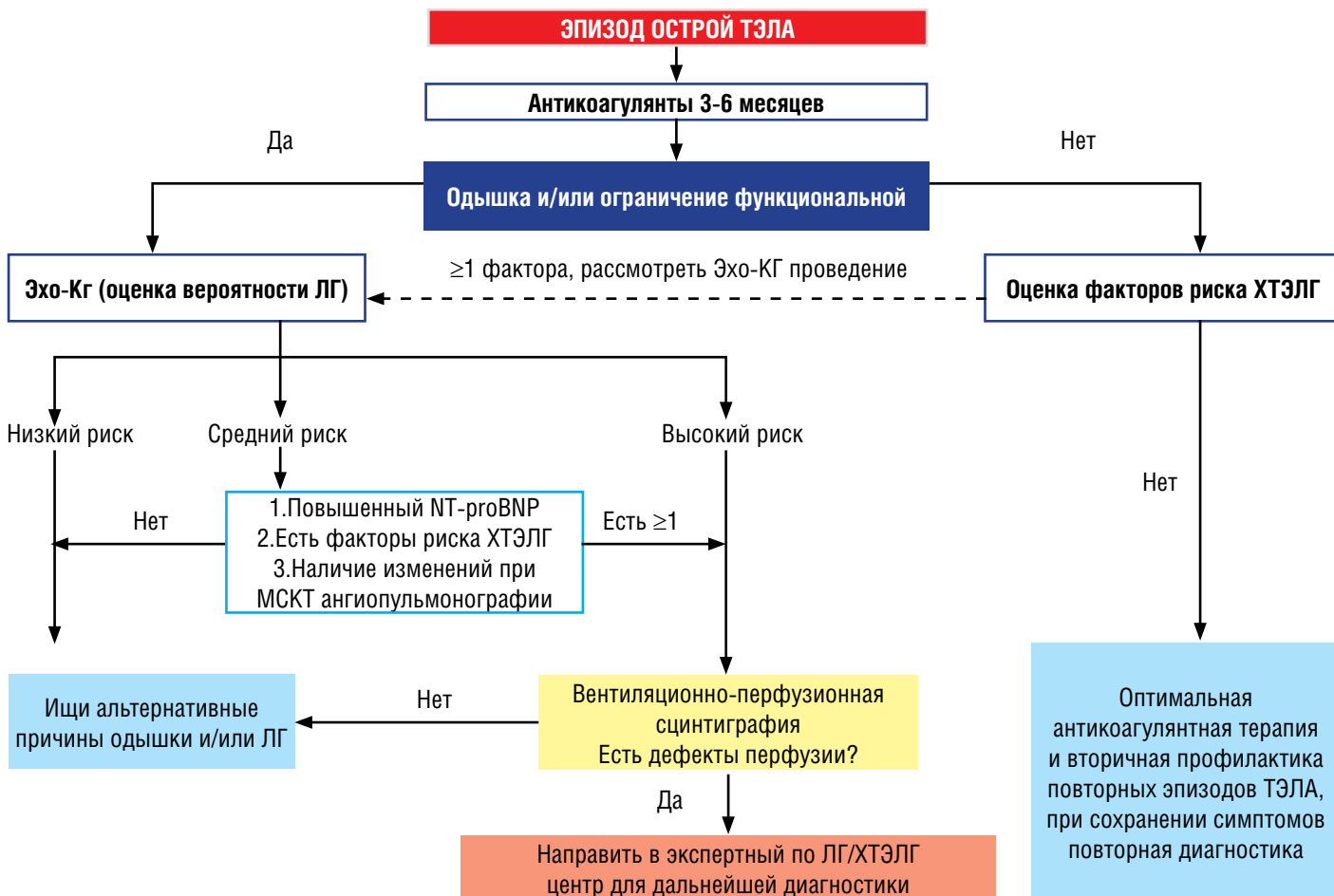


Рисунок 5. Стратегия ведения пациентов в отдаленном после острой ТЭЛА периоде

Figure 5. Management strategy for patients in the late period after acute PE

Внедрение и объемы скрининговых программ для пациентов, перенесших острую ТЭЛА, должны быть проведены с учетом инфраструктуры и возможностей системы здравоохранения каждой страны и региона, в частности. Наблюдение за пациентами, пережившими эпизод острой ТЭЛА, включает индивидуально подобранную программу реабилитации, лечение сопутствующей патологии, обучение модификации образа жизни, факторов риска, а для пациентов с сохраняющимися симптомами – проведение скринингового обследования для выявления ХТЭЛГ с последующим своевременным лечением.

Резюме рекомендаций по наблюдению за пациентами, пережившими эпизод острой ТЭЛА

- Больным, перенесшим эпизод ТЭЛА, рекомендуется обследование через 3-6 месяцев
- Пациентам, перенесшим эпизод ТЭЛА, с сохраняющейся через 3 месяца одышкой и при наличии дефектов перфузии по данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких, с учётом данных о давлении в лёгочной артерии, результатов ЭХО-КГ, уровня натрий-уретического пептида рекомендуется консультация в экспертном центре по лёгочной гипертензии
- Продолжение диагностического поиска возможно в случае возобновления/появления одышки у пациента, перенесшего ТЭЛА
- Продолжение диагностического поиска можно рассмотреть в случае возобновления/появления одышки у бессимптомных больных, перенесших ТЭЛА, имеющих факторы риска ХТЭЛГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017;49:1602522.
2. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, Huisman MV, Klok FA. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017;49:1601792.
3. Dorfmueller P, Gunther S, Ghigna MR, Thomas de Montpreville V, Boulate D, Paul JF, Jais X, Decante B, Simonneau G, Darteville P, Humbert M, Fadel E, Mercier O. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014;44:12751288.
4. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, Parent F, Herve P, Sors H, Simonneau G. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997;38:980983.
5. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:19731981.
6. Klok FA, Dzirkowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuss G, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2016;14:121128.
7. Galie` N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67119.
8. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680684.
9. Fukuda T, Ogo T, Nakanishi N, Ueda J, Sanda Y, Morita Y, Sugiyama M, Fukui S, Tsuji A, Naito H. Evaluation of organized thrombus in distal pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension using cone-beam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2016;34:423431.
10. Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angioscopy: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med* 1985;103:844850.
11. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, Wheaton E, Klein A, Arrowsmith J, Hall R, Jenkins D. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomized controlled trial. *Lancet* 2011;378:13791387.
12. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017;26:160111.
13. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloeck J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Darteville P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702710.
14. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97103; discussion 103.
15. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, Yamada N, Yao A, Ando M, Ogino H, Tanabe N, Tsujino I, Hanaoka M, Minatoya K, Ito H, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e004029.
16. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319329.
17. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, Jenkins DP, Jing ZC, Madani MM, Martin N, Mayer E, Papadakis K, Richard D, Kim NH; MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med* 2017;5:785794.
18. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:21272134.
19. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guegan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:598605.

*Медведева Е.А., Гелис Л.Г., Шумовец В.В., Русских И.И.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ И ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОМБОЦИТАРНО-ПЛАЗМЕННОГО И СОСУДИСТОГО ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «КАРДИОЛОГИЯ»,
220036, БЕЛАРУСЬ, г. МИНСК, ул. Р. ЛЮКСЕМБУРГ, д.110 Б

Сведения об авторах:

Гелис Людмила Григорьевна, РНПЦ «Кардиология», профессор, д.м.н., лаборатория хирургии сердца, ORCID: 0000-0003-0616-0315

Шумовец Вадим Владимирович, РНПЦ «Кардиология», к.м.н., заведующий кардиохирургическим отделением №2, ORCID:0000-0003-3589-9207

Русских Ирина Ивановна, РНПЦ «Кардиология», врач клинко- диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-0791-8338

*Автор, ответственный за связь с редакцией: Медведева Елена Александровна, РНПЦ «Кардиология», к.м.н., врач кардиологического отделения №2, elena-samonina@yandex.ru, 220036, ул. Р. Люксембург, д.110 Б, ORCID: 0000-0001-7572-8264

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить клинические исходы и особенности состояния системы тромбоцитарно-плазменного и сосудистого гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией (НС) и коронарным шунтированием (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) и на работающем сердце (РС) для коррекции антитромботической терапии и уменьшения числа послеоперационных сердечно-сосудистых событий.

Материал и методы. В исследование включено 146 пациентов с нестабильной стенокардией с хирургической стратегией лечения. КГ составили 106 пациентов с коронарным шунтированием при стандартном подходе к медикаментозному сопровождению. ОГ составили 40 пациентов с коронарным шунтированием и персонализированном подходом к антитромботической терапии.

Результаты. При КШ на РС у пациентов с НС увеличение агрегации тромбоцитов и активация тромбоцитарного гемостаза происходит на

2-сутки послеоперационного периода, при КШ с ИК на 7-10 сутки. Активация плазменного гемостаза имеет лабораторные проявления на 5-7 день послеоперационного периода, причем наиболее выражена при КШ с ИК, в сравнении с КШ на РС. Через 1 месяц контроля у 38,7% пациентов с НС и КШ зарегистрирована высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне стандартного антиагрегантного лечения, и у 23,6% сохранялась активация плазменного гемостаза, что проявлялось в превышении нормального уровня Д-димеров, а также увеличением пиковой концентрации тромбина и эндогенного потенциала тромбина. Пациенты с НС и КШ, которым выполнялась коррекция антитромботической терапии отличались от пациентов со стандартным подходом к лечению достоверно меньшим числом повторных кардио-васкулярных событий за 2 года наблюдения (5% против 22,6%).

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, аортокоронарное шунтирование, гемостаз, антитромботическая терапия

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ ELENA-SAMONINA@YANDEX.RU

Для цитирования: Медведева Е.А., Гелис Л.Г., Шумовец В.В., Русских И.И. Клинические исходы и динамика показателей тромбоцитарно-плазменного и сосудистого гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием. Евразийский кардиологический журнал. 2021;(1):78-86, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-78-86>

Рукопись получена: 28.05.2020 | Рецензия получена: 18.01.2021 | Принята к публикации: 29.01.2021

© Медведева Е.А., Гелис Л.Г., Шумовец В.В., Русских И.И.

*Elena A. Medvedeva, Ludmila G. Gelis, Vadim V. Shumavets, Iryna I. Russkikh

CLINICAL OUTCOMES AND DYNAMICS OF PLATELET-PLASMA AND VASCULAR HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AND CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

REPUBLICAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTRE «CARDIOLOGY»,
220036, MINSK, R. LUXEMBURG STR., 110B

About the authors:

Ludmila G. Gelis, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Professor, Dr. of Sci. (Med.), Heart Surgery Laboratory, ORCID: 0000-0003-0616-0315

Vadim V. Shumavets, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Cand. of Sci. (Med.), Chief of 2nd Cardiac Surgery Department, ORCID:0000-0003-3589-9207

Iryna I. Russkikh, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», clinical diagnostic laboratory doctor, ORCID: 0000-0002-0791-8338

*Corresponding author: **Elena A. Medvedeva**, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Minsk, R. Luxemburg str., 110B; Cand. of Sci. (Med.), doctor of cardiology department No.2, ORCID: 0000-0001-7572-8264

SUMMARY

The aim. To evaluate the clinical outcomes and features of the state of the platelet-plasma and vascular hemostasis in patients (pts) with unstable angina and coronary artery bypass grafting (CABG) on-pump and off-pump for the correction of antithrombotic therapy and reduce the number of postoperative cardiovascular events.

Material and methods. The study included 146 pts with unstable angina (UA) with a surgical treatment strategy. CG amounted to 106 pts with CABG and a standard approach to drug maintenance. MG comprised 40 pts with CABG and a personalized approach to antithrombotic therapy.

Results. In CABG off-pump in pts with UA, an increased in platelet aggregation and activation of platelet hemostasis occurs on the 2nd day of the postoperative period, in CABG on-pump on the 5-7th day. Activation of plasma hemostasis had laboratory manifestations on the 5-7th day of the postoperative period, and is most pronounced in CABG on-pump,

compared with CABG off-pump. After 1 month of control, 38,7% pts with UA and CABG were characterized by the presence of high residual platelet reactivity against the background of standard antiplatelet treatment, of which 23,6% retained activation of plasma hemostasis, which is manifested in excess of the normal level of D-dimers, as well as an increased in peak thrombin concentration and endogenous thrombin potential.

Patients with UA and CABG who underwent correction of antithrombotic therapy differed from patients with a standard approach to treatment with a significantly lower number of repeated cardiovascular events over 2 years of follow-up (5% versus 22.6%).

Keywords: unstable angina pectoris, coronary artery bypass grafting, hemostasis, antithrombotic therapy

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. No conflict of interest to declare.

✉ ELENA-SAMONINA@YANDEX.RU

For quotation: Elena A. Medvedeva, Ludmila G. Gelis, Vadim V. Shumavets, Iryna I. Russkikh. Clinical outcomes and dynamics of platelet-plasma and vascular hemostasis in patients with unstable angina and coronary artery bypass grafting. Eurasian heart journal. 2021;(1):78-86 (In Russ.]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-78-86>

Received: 28.05.2020 | **Revision Received:** 18.01.2021 | **Accepted:** 29.01.2021

© Elena A. Medvedeva, Ludmila G. Gelis, Vadim V. Shumavets, Iryna I. Russkikh

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с нестабильной стенокардией относятся к категории пациентов с высоким риском развития неблагоприятных исходов, и характеризуются высокой активностью биомаркеров атеротромбоза и нестабильностью всех звеньев гемостаза (тромбоцитарного, плазменного и сосудистого) на фоне нестабильности атеросклеротической бляшки [1].

По литературным данным приблизительно 5-10% пациентов с ОКСбпСТ нуждаются в коронарном шунтировании (КШ) [2]. Несмотря на хороший эффект прямой реваскуляризации миокарда, число послеоперационных осложнений сохраняется высоким. Известно, что хирургическая реваскуляризация миокарда сопровождается активацией всех звеньев гемостаза, что связано с операционной травмой, интраоперационной кровопотерей, гепаринизацией во время искусственного кровообращения, активным антитромботическим лечением, как в предоперационном периоде, так и после операции [3,4,5,6]. Совокупность указанных факторов может приводить к неблагоприятному течению послеоперационного периода.

Особое значение имеет предоперационная подготовка, а также ведение больных в послеоперационном периоде. Всем пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС), независимо от тактики ведения необходимо назначение двойной антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом. В предоперационном периоде рекомендуется продолжить принимать ацетилсалициловую кислоту (АСК) вплоть до коронарного шунтирования, а прерывание приема клопидогрела оптимально за 5 дней до КШ (класс рекомендаций I, уровень доказательности C). У пациентов с ОКС рекомендовано, по возможности, максимально раннее возобновление терапии ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ в послеоперационном периоде, как только это будет считаться безопасным с точки зрения хирургии, с продолжением двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) до 12 мес (класс рекомендаций I, уровень доказательности C).

В послеоперационном периоде состояние свертывающей и противосвертывающей системы крови несколько отличается при разных видах коронарного шунтирования – на работающем сердце (КШ на РС) или в условиях искусственного крово-

обращения (КШ с ИК) [7,8,9,10]. В настоящее время остаются нерешенные вопросы по назначению адекватной дозы ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг), а также оптимальных сроков назначения клопидогрела после разных видов реваскуляризации миокарда (КШ с ИК или КШ на РС) для снижения числа послеоперационных сердечно-сосудистых событий без увеличения риска послеоперационного кровотечения. Необходимо помнить, что эффективность антитромботической терапии во многом зависит от индивидуальной чувствительности к антитромбоцитарным препаратам. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) на фоне приема ацетилсалициловой кислоты выявляется в среднем в 30% случаях, и в 20-30% на фоне приема клопидогрела, особенно у пациентов с ОКС [11,12,13,14]. Резистентность к клопидогрелу ассоциируется с трехкратным увеличением частоты осложнений в раннем периоде заболевания и повышенным риском (в 2 раза и более) повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев.

Решение данных вопросов возможно путем изучения состояния всех звеньев гемостаза в предоперационном и послеоперационном периодах у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце.

Цель: оценить клинические исходы и особенности состояния системы тромбоцитарно-плазменного и сосудистого гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) и на работающем сердце (РС) для коррекции антитромботической терапии и уменьшения числа послеоперационных сердечно-сосудистых событий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 146 пациентов с нестабильной стенокардией и хирургической стратегией лечения. КГ составили 106 пациентов с коронарным шунтированием при стандартном подходе к медикаментозному сопровождению, из них в КГ1 включено 66 пациентов с КШ в условиях ИК (62%), КГ2 представили 40 пациентов с КШ на РС (38%). ОГ составили 40 пациентов с коронарным шунтированием и персонифицированным подходом к антитромботической терапии на стационарном и

Таблица 1. Характеристика обследуемых пациентов
Table 1. Characteristics of the examined patients

Показатель	КГ1	КГ2	ОГ1	ОГ2	p
Кол-во пациентов, n	66	40	24	16	-
Средний возраст (кол-во лет)	63,2±6,8	59,9±7,4	60,7±5,7	58,2±6,3	нд
Индекс массы тела>30кг/м ² , n (%)	18 (27,3%)	9 (22,5%)	7 (29,2%)	3 (18,7%)	нд
Табакокурение, n (%)	22 (33,3%)	13 (32,5%)	8 (33,3%)	7 (43,7%)	нд
Мужчины, n (%)	48 (72,7%)	33 (82,5%)	17 (70,8%)	12 (75%)	нд
Сахарный диабет, n (%)	21 (32%)	15 (37,5%)	9 (37,5%)	6 (37,5%)	нд
Артериальная гипертензия, n (%)	50 (75,7%)	31 (77,5%)	18 (75%)	11 (68,7%)	нд
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (24%)	11 (27,5%)	5 (21%)	3 (18,7%)	нд
Фракция выброса ЛЖ, %	52,1±6,1	51,8±7,7	53,1±6,9	54,4±5,2	нд
Дислипидемия, n (%)	64 (97%)	39 (97,5%)	24 (100%)	16 (100%)	нд
Среднее кол-во пораженных сосудов, n (%)	3,0±1,2	2,6±0,5	2,9±1,1	2,5±0,2	нд
Риск по шкале GRACE, баллы	104,7±8,4	99,6±7,2	102±6,1	98,9±8,3	нд
Шкала SYNTAX, баллы	26±2,1	24±1,9	23,2±1,4	23±1,5	нд
EuroSCORE II, баллы	2,7±1,3	2,2±1,2	2,5±1,6	2,1±1,1	нд
Полнота реваскуляризации, %	94,7%	92,6%	93%	90,3%	нд
КШ с пластикой МК и/или ТК, n (%)	10 (15%)	-	4 (17%)	-	нд

амбулаторном этапах лечения (2 года наблюдения), из них ОГ1 составили 24 пациента с КШ в условиях ИК (60%), ОГ2 представили 16 пациентов с КШ на РС (40%). Пациенты КГ и ОГ сопоставимы по видам вмешательства. Клинико-инструментальная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующей патологии, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и др. (табл. 1). Всем лицам, включенным в исследование, выполнялись клинико-инструментальные и лабораторные обследования, включавшие в себя сбор анамнестических данных, физикальные исследования, ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию (ЭхоКГ), 6 минутный тест ходьбы, коронароангиографию (КАГ) по стандартной методике.

Лабораторные исследования включали в себя: общий анализ крови цитоточным методом на автоматическом гемоанализаторе с оценкой морфометрических показателей тромбоцитов (MPV, PDW, PCT). Выполнялся биохимический анализ крови с определением биомаркера повреждения миокарда (уровня TnI), биомаркеров атеротромбоза (высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), уровня миелопероксидазы (МПО), определение липидного спектра. Проводилась оценка коагуляционно-плазменного гемостаза с выполнением теста генерации тромбина, определение уровня фибриногена, АЧТВ, МНО, фактора Виллебранда, антифibrинина III (характеризует противосвертывающую систему), и Д-димеров (маркера внутрисосудистого свертывания и фибринолиза). Агрегатограмма (оценка тромбоцитарного гемостаза) выполнялась на анализаторе Мультиплет с определением ASPI-теста (индуктор – арахидоновая кислота) и ADP-теста (индуктор – АДФ).

Выбор метода реваскуляризации миокарда определялся ангиографической характеристикой коронарных артерий. Пациентам с поражением ствола ЛКА или с многососудистым поражением, особенно при нарушенной функции ЛЖ было проведено КШ с ИК. У лиц с двухсосудистым или 3-х сосудистым поражением предпочтительность метода КШ оценивалась индивидуально. У всех пациентов оценка данных коронароангиографии проводилась с применением шкалы SYNTAX, позволяющей количественно охарактеризовать, с точки зрения анатомии, тяжесть изменений коронарного русла у пациентов с трёхсосудистым поражением и стенозом ствола ЛКА. Значение индекса SYNTAX во всех группах более 23 баллов

(<http://www.syntaxscore.com>).

Коронарное шунтирование выполнялось на 6,6±1,3 сутки после поступления с нестабильной стенокардией. Риск по шкале GRACE в изучаемых группах составил 98,7±5,4 балла (от 80 до 129 баллов). В контрольной группе (КШ с ИК) продолжительность времени ишемии (ВИ) составила 72,16±29,80 мин, продолжительность времени искусственного кровообращения – 110,86±36,10 мин. В основной группе продолжительность времени ишемии (ВИ) составила 68,2±22,9 мин, продолжительность времени искусственного кровообращения – 102,±26,3 мин (p>0,05). Риск оперативного вмешательства по EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, www.euroscore.org/calc.htm) в КГ составил 2,35±2,1 балла, в ОГ 2,15±1,85 балла (p>0,05).

Всем пациентам с нестабильной стенокардией при поступлении назначались антикоагулянты: синтетический селективный ингибитор активированного фактора X (Ха): фондапаринукс 2,5 мг/сут п/к или эноксапарин из расчета 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов подкожно. Средняя продолжительность антикоагулянтной терапии составляла 6,8±0,9 дней (до выполнения реваскуляризации миокарда). Помимо лечения антикоагулянтами пациентам с нестабильной стенокардией назначалась двойная дезагрегантная терапия, включающая в себя клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки и ацетилсалициловую кислоту (АСК) 75 мг 1 раз в сутки. Перед хирургической реваскуляризацией миокарда клопидогрел отменялся за 5 дней, АСК не отменялась.

В послеоперационном периоде на стационарном и амбулаторном этапах наблюдения (2 года) пациентам ОГ проводилась персонализированная антитромботическая терапия с лабораторным контролем показателей гемостаза. Коррекции антитромботической терапии в контрольной группе не проводилось. Сроки наблюдения составили 2±1,6 года.

Статистический анализ. В зависимости от соответствия/ несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения в расчетах использованы параметрические или непараметрические методы. Для выявления силы и направления связей между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ с расчетом параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Таблица 2. Исходные характеристики тромбоцитов в общем анализе крови, результаты коагулограммы, теста генерации тромбина
Table 2. Initial characteristics of platelets in the general blood test, the results of the coagulogram, the thrombin generation test

Показатель	КГ1	КГ2	ОГ1	ОГ2	p
PLT	247,5±10,1	243,5±15,3	260,2±20,2	247,5±10,1	н/д
MPV, fl	8,9±0,5	8,8±0,2	8,6±0,4	8,5±0,3	н/д
PDW, %	13,6±1,2	13,0±1,4	13,9±1,6	13,6±1,2	н/д
PCT	0,22±0,01	0,24±0,02	0,24±0,02	0,22±0,01	н/д
АЧТВ, сек	30,7±2,5	31,6±4,7	29,4±1,7	32,2±3,5	н/д
МНО	1,06±0,3	0,95±0,2	1,0±0,4	1,1±0,2	н/д
ПТВ	12,2±2,3	13,2±2,7	11,9±2,2	12,9±3,1	н/д
AT III, %	93,3±8,2	94,5±7,4	91,3±7,5	96,3±6,2	н/д
Д- димеры, мкг/мл	287 ±21,1	278,3 ±13,9	290±22,5	284±19,3	н/д
Фактор Виллебранда, %	161,3±10,6	158,3±8,6	159,1±11,6	162,4±9,2	н/д
ETP, нМ*мин	1550,34±49	1493,15±43	1589,3±51	1609,34±68	н/д
Peak Height, нМ	278,5±20,2	276,9±25,15	269,7±19,2	280,7±15,9	н/д
Фибриноген, г/л	4,9±1,3	4,7±1,3	5,0±3,1	4,8±2,3	н/д

ETP – эндогенный потенциал тромбина, наномоль в мин, Peak Height – Пиковая концентрация тромбина, наномоль

ETP – endogenous potential of thrombin, nmol/min, Peak Height – Peak thrombin concentration, nmol

Рассчитывалось отношение рисков – отношение частоты исходов среди лиц, подвергшихся и не подвергшихся воздействию изучаемого фактора. Анализ результатов исследования проводили на основе биостатистических методов программы MSEXCELP, MedCalcStatisticalSoftware.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На стационарном этапе наблюдения исходные стандартные показатели общего анализа крови (количество тромбоцитов, объем тромбоцита, тромбоцит и др.), коагулограммы (АЧТВ, ПТВ, МНО, фибриноген) у пациентов всех групп достоверно не различались ($p>0,05$) (табл. 2).

У всех пациентов с нестабильной стенокардией перед хирургической реваскуляризацией миокарда отмечалась активация всех звеньев гемостаза, о чем свидетельствует исходное повышение показателей теста генерации тромбина (ETP, Peak Height), увеличение объема тромбоцита (MPV), увеличение уровня фибриногена и фактора Виллебранда, уровня D-димеров. Уровень D-димера в крови позволяет судить об активности фибринолиза и интенсивности внутрисосудистой гемокоагуляции [15]. Известно, что сохранение повышенных значений D-димера в плазме через 1 мес после прекращения терапии антикоагулянтами достоверно повышает риск повторных серьезных тромботических осложнений [16]. Увеличение морфометрического показателя MPV у лиц с нестабильной стенокардией может свидетельствовать о повышенном тромбогенном риске, так как большие тромбоциты метаболически и ферментативно более активны, и имеют больший протромботический потенциал; показатель PCT (тромбоцит) также указывает на повышенную готовность пластинчатых клеток к тромбообразованию.

В предоперационном периоде пациенты всех групп характеризовались исходным повышением уровня биомаркеров атеротромбоза, что связано с наличием нестабильной атеросклеротической бляшки, активацией внутрисосудистого воспаления, эндотелиальной дисфункцией (табл. 3).

На фоне отмены клопидогрела перед коронарным шунтированием преобладало число пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (увеличение показателя площади под кривой ADP-теста) и активацией тромбоцитарного гемостаза. По результатам ASPI-теста также не получено целевых значений (30–40 U), несмотря на то, что АСК в дозе 75 мг пациенты продолжали принимать вплоть до операции. Результаты агрегатограммы представлены в таблице 4.

Послеоперационный гемостаз у пациентов с коронарным шунтированием в условиях ИК и на работающем сердце име-

ет ряд отличий. Известно, что при проведении искусственного кровообращения широко применяют метод управляемой гемодилюции, то есть разбавление циркулирующей крови кровезаменяющими жидкостями. Положительный эффект гемодилюции связан со снижением гематокрита, гемоглобина, уменьшением вязкости крови и улучшением микроциркуляции. Недостатком гемодилюции является разбавление свертывающих факторов крови и дисбаланс звеньев гемостаза [7]. По нашим данным у пациентов КГ с НС на 1–3 сутки после КШ, выполненного в условиях ИК (на фоне стандартной антитромботической терапии), отмечалось уменьшение количества тромбоцитов до $146 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p<0,05$), уменьшение объема тромбоцитов (MPV) до 7,1 fl и снижение агрегации тромбоцитов (AUC ADP-теста 48U, AUC ASPI-теста 41U) ($p<0,05$), что можно связать с влиянием искусственного кровообращения на показатели свертывания крови (таблица 5). На 5–7 сутки отмечалось нарастание активации тромбоцитарного и плазменного гемостаза: увеличение количества тромбоцитов до $450 \cdot 10^9/\text{л}$, увеличение объема тромбоцитов – MPV 8,9fl, увеличение индуцированной агрегации тромбоцитов (AUC ADP-теста 59U, AUC ASPI-теста 46U), фибриногена до 6,2 г/л, уровня D-димера до $2769 \pm 124,3$ нг/мл (от 1790 нг/мл до 4120 нг/мл) и одновременное снижение активности естественного антикоагулянта антитромбина Ш ($p<0,05$). На 10-е сутки после КШ в условиях ИК отмечалось достоверное увеличение количества тромбоцитов до $472 \cdot 10^9/\text{л}$ (в сравнении с исходными данными и 1–3 сутками после КШ), MPV до 9,1fl ($p=0,02$, в сравнении с исходными данными), фибриногена до 6,6 г/л ($p=0,03$), уровня D-димера до 2584 ± 119 мкг/мл ($p=0,01$), фактора Виллебранда до 150% ($p=0,02$), AUC ADP-теста 69U, AUC ASPI-теста 76U, что значительно превышает нормальные показатели и может свидетельствовать о наличии сниженной чувствительности к клопидогрелу и АСК на фоне операционной травмы, влияния искусственного кровообращения и активацией всех звеньев гемостаза. Через 1 месяц после КШ с ИК у большинства пациентов сохранялось повышение активности звеньев гемостаза, что проявлялось сохранением повышенного уровня D-димеров $1527 \pm 84,2$ нг/мл ($p=0,02$), превышении нормальных показателей теста генерации тромбина (ETP $1330,44 \pm 37$ нМ*мин; Peak Height $250,2 \pm 17$ нМ), фактора Виллебранда (142%), сохранении повышенной агрегации тромбоцитов по результатам агрегатограммы у 41 (38,7%) пациента (AUC ADP-теста 76U, AUC ASPI-теста 68U). Количество тромбоцитов, объем тромбоцитов через 1 месяц снизились до предоперационных значений. Через месяц достоверно снизился уровень hsCPБ и миелопероксидазы (с $270,6 \pm 18,3$ до $211,9 \pm 28$ пмоль/л) в сравнении с

Таблица 3. Исходные уровни биомаркеров атеротромбоза в группах наблюдения

Table 3. Baseline levels of biomarkers of atherothrombosis in the observation groups

Показатель	КГ1	КГ2	ОГ1	ОГ2	p
Тропонин I, нг/мл	$0,06 \pm 0,04$	$0,05 \pm 0,01$	$0,061 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,03$	н/д
Миелопероксидаза, пмоль/л	$270,6 \pm 18,3$	$266,6 \pm 10,1$	$264,6 \pm 19,1$	$259,6 \pm 20,8$	н/д
hsCPБ, г/л	$6,2 \pm 0,9$	$6,6 \pm 0,7$	$5,9 \pm 1,2$	$6,3 \pm 0,8$	н/д
BNP, пг/мл	$121,6 \pm 12,1$	$118,9 \pm 18,2$	$109,5 \pm 13,3$	$104,6 \pm 10,5$	н/д
ЛПНП, ммоль/л	$3,9 \pm 0,9$	$4,2 \pm 1,1$	$3,8 \pm 0,86$	$4 \pm 0,9$	н/д

Таблица 4. Показатели агрегатограммы в группах наблюдения (на 5–7 сутки после поступления), предоперационный период

Table 4. Indicators of the aggregatogram in the observation groups (5–7 days after admission), preoperative period

Показатель	КГ1	КГ2	ОГ1	ОГ2	p
AUC ADP-теста, U	$59 \pm 11,3$	$61 \pm 13,4$	$62 \pm 11,6$	$58 \pm 8,9$	н/д
AUC ASPI-теста, U	$52,2 \pm 8,6$	$49,8 \pm 9,7$	$50 \pm 10,2$	53 ± 10	н/д

ранними послеоперационными значениями, однако не достиг нормальных значений (табл. 5).

При операциях коронарного шунтирования на работающем сердце происходит активация системы комплимента, и воспалительный ответ также имеет место, однако его тяжесть и распространенность значительно меньше. По нашим данным при КШ на работающем сердце у пациентов со стандартным антитромботическим лечением на 1 сутки контроля достоверных изменений в сравнении с предоперационным периодом не произошло. В дальнейшем, начиная со 2-х суток, послеоперационный период сопровождался активацией системы гемостаза. После коронарного шунтирования уровень тромбоцитов стал нарастать со 2-х суток с $243,5 \pm 15,3 \cdot 10^9/\text{л}$ до $280 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p=0,042$), MPV достоверно не изменился и составил $8,9\text{fl}$, уровень фибриногена увеличился с $4,7 \pm 1,3$ г/л до $5,3$ г/л ($p=0,041$), уровень Д-димеров до 1228 ± 44 нг/мл ($p=0,001$), отмечена высокая степень индуцированной агрегации тромбоцитов к 3 суткам (AUC ADP-теста 53U, AUC ASPI-теста 58U), несмотря на проводимую антиагрегантную и антикоагулянтную терапию по стандартным схемам лечения (таблица 6). На 5-7-е сутки после коронарного шунтирования уровень тромбоцитов составил $480 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p=0,002$), объем тромбоцита (MPV) увеличился до $9,2\text{fl}$ ($p=0,01$), уровень фибриногена до $6,3$ г/л ($p=0,03$), уровень фактора Виллебранда до 149% ($p=0,03$), Д-димеров до $1730 \pm 74,3$ нг/мл ($p=0,001$), увеличилась степень

индуцированной агрегации тромбоцитов (AUC ADP-теста 69U, AUC ASPI-теста 66U) (табл. 6). Показатели теста генерации тромбина (пиковая концентрация тромбина, эндогенный потенциал тромбина) несколько снизились, в сравнении с исходными величинами (на фоне введения низкомолекулярных гепаринов). На 10-е сутки контроля сохранялись вышеописанные изменения. Через 1 месяц после коронарного шунтирования на работающем сердце у большинства пациентов изучаемые лабораторные показатели не достигли референтных значений, что также проявлялось сохранением повышенного уровня Д-димеров, сохранении высокой агрегации тромбоцитов, и у части пациентов отмечена активация сосудистого звена гемостаза с увеличением показателей теста генерации тромбина (ETP $1229,63 \pm 32$ нМ*мин; Peak Height $246,2 \pm 27$ нМ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что лабораторные проявления активации тромбоцитарного гемостаза при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением (КШ с ИК) происходят на 5-7 сутки, при коронарном шунтировании на работающем сердце (КШ на РС) на 2 сутки послеоперационного периода и сохраняются у большинства пациентов до 1 месяца после операции. Активация плазменного гемостаза имеет лабораторные проявления на 5-7 день послеоперационного периода, причем наиболее выражена при КШ с ИК, в сравнении с КШ на РС (уровень Д-димеров $2769 \pm 124,3$ против $1730 \pm 74,3$ нг/мл). Через 1 месяц контроля $38,7\%$ пациентов с

Таблица 5. Изменения лабораторных показателей в раннем послеоперационном периоде при КШ с ИК в контрольной группе
Table 5. Changes in laboratory parameters in the early postoperative period with CABG on pump in the control group

Показатель	исходно	1-3-и сутки	5-7 сутки	10 сутки	1 месяц
PLT, $10^9/\text{л}$	$243,5 \pm 15,3$	$146 \pm 26^*$	$450 \pm 21,6^*$	$472 \pm 29,8^*$	$286,9 \pm 23,8^*$
MPV, fl	$8,9 \pm 0,5$	$7,1 \pm 0,5^*$	$8,9 \pm 0,5$	$9,1 \pm 0,4$	$8,5 \pm 0,3$
hsCRP, г/л	$6,2 \pm 0,9$	$176,5 \pm 29,7^*$	$116,9 \pm 18,2^*$	$56,3 \pm 8,8^*$	$7,9 \pm 1,3$
AT III, %	$108,3 \pm 8,2$	$94,5 \pm 7,4$	$91,3 \pm 7,5$	$96,3 \pm 6,2$	$110,9 \pm 10,4$
Д-димеры, нг/мл	$287 \pm 21,1$	$278,3 \pm 13,9$	$2769 \pm 124,3^*$	$2584 \pm 119^*$	$1527 \pm 84,2^*$
АЧТВ, сек	$30,7 \pm 2,5$	$30,7 \pm 2,5$	$31,6 \pm 4,7$	$29,4 \pm 1,7$	$32,2 \pm 3,5$
МНО	$1,06 \pm 0,3$	$1,06 \pm 0,3$	$0,95 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,2$
ПТВ	$12,2 \pm 2,3$	$12,2 \pm 2,3$	$13,2 \pm 2,7$	$11,9 \pm 2,2$	$12,9 \pm 3,1$
Фибриноген, г/л	$4,9 \pm 1,3$	$4,9 \pm 1,3$	$6,2 \pm 1,3$	$6,6 \pm 3,1^*$	$4,9 \pm 2,5$
AUC ADP-теста, U	52 ± 10	$48 \pm 7,2$	$59 \pm 7,6$	$69 \pm 8,9^*$	$54 \pm 7,5$
AUC ASPI-теста, U	49 ± 8	41 ± 9	$46 \pm 8,2$	$76 \pm 10,2^*$	49 ± 9

* - достоверность различий в сравнении с исходными значениями $p < 0,05$

* - reliability of differences in comparison with the initial values $p < 0,05$

Таблица 6. Изменения лабораторных показателей в раннем послеоперационном периоде при КШ на РС у пациентов контрольной группы
Table 6. Changes in laboratory parameters in the early postoperative period with CABG off pump in patients of the control group

Показатель	исходно	1-3-и сутки	5-7 сутки	10 сутки	1 месяц
PLT, $10^9/\text{л}$	$243,5 \pm 18$	$280 \pm 20^*$	$480 \pm 34,5^*$	$496 \pm 36,9^*$	$299,7 \pm 21^*$
MPV, fl	$8,8 \pm 0,2$	$8,9 \pm 0,5$	$9,2 \pm 0,1^*$	$9,1 \pm 0,4$	$8,7 \pm 0,3$
hsCRP, г/л	$6,6 \pm 0,7$	$156,5 \pm 29,7^*$	$98,7 \pm 17,3^*$	$46,3 \pm 8,8^*$	$7,2 \pm 1,3$
AT III, %	$94,5 \pm 7,4$	$90,5 \pm 9,4$	$91,3 \pm 7,5$	$98,3 \pm 6,2$	$106,3 \pm 7,8^*$
Д-димеры, нг/мл	$278,3 \pm 13,9$	$1228 \pm 44^*$	$1730 \pm 74,3^*$	$1604 \pm 29,3^*$	$927 \pm 18,2^*$
АЧТВ, сек	$31,6 \pm 4,7$	$30,7 \pm 2,5$	$29,5 \pm 6,7$	$29,4 \pm 1,7$	$30,2 \pm 3,9$
МНО	$0,95 \pm 0,2$	$0,96 \pm 0,3$	$0,95 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,2$
ПТВ	$13,2 \pm 2,7$	$12,2 \pm 2,3$	$13,2 \pm 2,7$	$11,8 \pm 3,2$	$12,1 \pm 4,1$
Фибриноген, г/л	$4,7 \pm 1,3$	$5,3 \pm 1^*$	$6,3 \pm 1,2^*$	$6,6 \pm 3,1^*$	$4,9 \pm 2,5$
AUC ADP-теста, U	55 ± 10	$53 \pm 7,2$	$69 \pm 7,6^*$	$78 \pm 8,9^*$	$56 \pm 7,5$
AUC ASPI-теста, U	54 ± 8	58 ± 9	$66 \pm 8,2^*$	$66 \pm 10,2^*$	52 ± 9

* - достоверность различий в сравнении с исходными значениями $p < 0,05$

* - reliability of differences in comparison with the initial values $p < 0,05$

нестабильной стенокардией и КШ характеризуются наличием высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне стандартного лечения, из них у 25 (23,6%) сохраняется также повышенная активация плазменного гемостаза, что проявляется в превышении нормального уровня Д-димеров, а также увеличением пиковой концентрации тромбина и эндогенного потенциала тромбина. Полученные данные указывают на целесообразность индивидуального подхода к назначению антитромботической терапии у оперированных лиц с нестабильной стенокардией.

Пациентам из основной группы в послеоперационном периоде проводилась персонализированная коррекция антитромботической терапии. Ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 75 мг назначалась в первые сутки послеоперационного периода, при КШ с ИК клопидогрел 75 мг назначался на 4-5-е сутки после КШ, при КШ на РС – на 2-е сутки. Агрегатограмма повторно выполнялась через 5 дней назначения двойной антитромбоцитарной терапии. При выявлении высокой остаточной реактивности тромбоцитов пациентам был рекомендован прием оригинального клопидогрела в дозе 75 мг в сутки (в РБ отсутствует тикагрелор и прасугрел) и «непокрытой» АСК в дозе 75 мг в сутки, отмена ингибиторов протонной помпы, отмена нестероидных противовоспалительных средств, коррекция дислипидемии. При высокой остаточной реактивности тромбоцитов, увеличении уровня Д-димеров (более, чем в 3 раза от верхней границы нормы) продолжалось введение низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе (эноксапарин 0,5 мг/кг 2 раза в сутки) до 10–12 дней. Если при контроле импедансной агрегатометрии при выписке не удавалось добиться снижения ВОРТ на фоне модификации схем антитромботической терапии дополнительно назначался ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день на 1 год.

Послеоперационный период у пациентов ОГ также сопровождался изменениями тромбоцитарного и сосудисто-плазменного гемостаза, однако степень активации звеньев гемостаза была менее выражена. Уровень Д-димеров через 5-7 дней не превышал увеличение в 3 раза от верхней границы нормы при КШ с ИК ($1580 \pm 61,8$ нг/мл) и в 2 раза при КШ на РС ($987 \pm 56,3$

нг/мл). Через месяц контроля отмечалась нормализация всех изучаемых показателей у большинства пациентов. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) в раннем послеоперационном периоде выявлена у 17 (42,5%) пациентов. На фоне коррекции антитромботической терапии через 1 месяц ВОРТ выявлена лишь у 4 (10%) пациентов.

Госпитальный период лечения у лиц КГ и ОГ после КШ характеризовался наличием ряда осложнений хирургического вмешательства, причем чаще у пациентов с КШ с ИК: острая сердечная недостаточность (ОСН) развилась в 13,2% случаев в КГ и 5% в ОГ и потребовала назначения в/в кардиотоников. В ОГ летальных исходов не было. В КГ летальность составила 1,9%. Двое пациентов с инфарктами в анамнезе, низкой ФВ ($\leq 35\%$), умерли в раннем послеоперационном периоде от ОСН на фоне послеоперационного инфаркта миокарда. Послеоперационный крупноочаговый инфаркт миокарда развился у 2 (1,9%) пациентов. Нарушения ритма сердца (пароксизмальная форма фибрилляции предсердий) на госпитальном этапе наблюдались у 11,3% лиц и были купированы медикаментозно (кордарон, новокаиномид, β -блокаторы) (табл. 7). Осложненное течение раннего послеоперационного периода наблюдалось чаще всего у лиц с низкой фракцией выброса (ФВ $< 35\%$) ($r=0,50$; $p=0,003$), а также сопутствующим сахарным диабетом ($r=0,51$; $p=0,01$).

При выписке класс сердечной недостаточности по NYHA уменьшился в КГ с $2,65 \pm 0,69$ до $1,6 \pm 0,4$ ($p < 0,05$), в ОГ с $2,5 \pm 0,5$ до $1,4 \pm 0,3$ ($p < 0,05$).

При анализе клинических исходов в позднем послеоперационном периоде (через 2 года наблюдения) выявлено, что повторные эпизоды нестабильной стенокардии наблюдались у 22,6% пациентов КГ и у 5% лиц ОГ. Инфаркт миокарда развился у 1,9% пациентов КГ в позднем периоде наблюдения. Летальных исходов в КГ и ОГ не было (табл. 8).

Класс сердечной недостаточности по NYHA к концу периода наблюдения в КГ составил $1,7 \pm 0,2$, и $1,5 \pm 0,3$ в ОГ. Пациенты ОГ отличались от пациентов КГ достоверно меньшим числом повторных эпизодов нестабильной стенокардии за 2 года наблюдения (5% против 22,6%). При выполнении корреляцион-

Таблица 7. Сердечно-сосудистые осложнения в раннем послеоперационном периоде (30 суток)

Table 7. Cardiovascular complications in the early postoperative period (30 days)

Показатель	КГ	ОГ	Достоверность
Количество пациентов, n (%)	106	40	-
ОСН, n (%)	14 (13,2%)	2 (5%)	н\д
ИМ, n (%)	2 (1,9%)	-	н\д
Нарушения ритма, n (%)	12 (11,3%)	5 (12,5%)	н\д
Летальность, n (%)	2 (1,9%)	-	н\д
Комбинирован.точка, n (%)	18 (17%)	2 (5%)	н\д

Таблица 8. Клинические исходы заболевания в позднем послеоперационном периоде (через 2 года) у пациентов со стандартной и персонализированной антитромботической терапией

Table 8. Clinical outcomes of the disease in the late postoperative period (after 2 years) in patients with standard and personalized antithrombotic therapy

Показатель	КГ	ОГ	Достоверность
Количество пациентов, n (%)	106	40	-
Повторный эпизод нестабильной стенокардии, n (%)	24 (22,6%)	2 (5%)	0,024
Стабильная стенокардия ФК 2-3, n (%)	16 (15%)	2 (5%)	н\д
ИМ, n (%)	2 (1,9%)	-	н\д
Летальность, n (%)	-	-	-
СН, класс по NYHA	$1,7 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,3$	н\д

ного анализа повторных сердечно-сосудистых событий (за 2 года наблюдения) у пациентов с КШ (КГ), выявлена сильная корреляционная взаимосвязь развития повторных эпизодов нестабильной стенокардии (поздних осложнений) с уровнем агрегации тромбоцитов, определенных через 1 мес. после коронарного шунтирования ($r=0,68$; $p=0,0001$), с величиной эндогенного потенциала тромбина ($r=0,7$; $p=0,0001$), пиковой концентрацией тромбина ($r=0,69$; $p=0,0001$), уровнем Д-димеров ($r=0,59$; $p=0,001$), hsCRP ($r=0,51$; $p=0,001$), МПО ($r=0,55$; $p=0,001$), также определенными через 1 месяц после оперативного лечения.

Выявлено, что относительный риск развития повторных коронарных событий при высокой остаточной реактивности тромбоцитов значительно выше, чем у пациентов, чувствительных к антиагрегантам $OR=5,5$; доверительный интервал [95%ДИ 2,7-19]; $p=0,0001$. Необходимо отметить, что у всех пациентов с выявленной двойной резистентностью к клопидогрелу и ацетилсалициловой кислоте 8 (7,5%) развились повторные сердечно-сосудистые осложнения. В данном случае выявлена сильная корреляция между длительно сохраняющейся (6-12 месяцев) двойной резистентностью к клопидогрелу и АСК и повторными коронарными событиями ($r=0,74$; $p=0,0002$), при этом относительный риск составил $OR=8,9$ в сравнении с пациентами с хорошей чувствительностью к антиагрегантам; доверительный интервал [95%ДИ 6,7-31]; $p=0,0001$.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время решение вопроса о методе реваскуляризации миокарда и сроках вмешательства при ОКСбпСТ принимается совместно кардиологами, кардиохирургами и рентгенэндоваскулярными хирургами. Рандомизированных клинических исследований, посвященных срокам коронарного шунтирования и вопросу преимуществ чрескожного коронарного вмешательства или КШ у пациентов с ОКСбпСТ не проводилось.

Выбор метода АКШ (КШ на РС или КШ с ИК) определяется непосредственно хирургом, выполняющим операцию. При изучении сосудистого, тромбоцитарного и плазменного гемостаза, а также биомаркеров атеротромбоза в послеоперационном периоде выявлено, что активация указанных звеньев гемостаза происходит и при КШ на РС, и при КШ с ИК. При КШ на РС отмечена ранняя активация тромбоцитарного гемостаза (на 2-е сутки), при КШ с ИК на 5-7 сутки. По срокам активации плазменного и сосудистого гемостаза при разных видах КШ различий не отмечено (на 5-7 сутки), однако при коронарном шунтировании в условиях ИК активация плазменного и сосудистого гемостаза выражена в большей степени. Увеличение уровня Д-димеров, фактора Виллебранда связано с поступлением в кровь активаторов плазминогена, имеющих в сосудистой стенке и разных тканях, повреждение которых происходит во время хирургического вмешательства. Развитие осложнений в отдаленном послеоперационном периоде зарегистрировано у пациентов, имеющих превышение показателей теста генерации тромбина, уровня Д-димеров, высокочувствительного С-реактивного белка, миелопероксидазы, AUC ADP-теста через 1 месяц после коронарного шунтирования.

Включение в систему вторичной медикаментозной профилактики у пациентов с нестабильной стенокардией и выполненным коронарным шунтированием наряду с блокаторами агрегации тромбоцитов антикоагулянта, селективно блокирующего фактор Ха (ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день 1 год), позволяет значительно снизить вероятность развития рецидивов острого коронарного синдрома (исследование ATLAS ACS 2 TIMI-51) [18]. Выявление высокой остаточной реактивности

тромбоцитов путем выполнения агрегатограммы у пациентов с нестабильной стенокардией на стационарном и амбулаторном этапах, коррекция антиагрегантной терапии в зависимости от полученных результатов, продленная антикоагулянтная терапия приводит к уменьшению количества повторных коронарных событий в течение 2 лет наблюдения (с 22,6% до 5%). Таким образом:

1. При коронарном шунтировании с искусственным кровообращением у пациентов с нестабильной стенокардией активация тромбоцитарного, плазменного и сосудистого гемостаза происходит на 5-7 сутки послеоперационного периода, что проявляется увеличением количества тромбоцитов, увеличением объема тромбоцитов (MPV), увеличением индуцированной агрегации тромбоцитов (AUC ADP-теста, AUC ASPI-теста), фибриногена, уровня Д-димера ($p<0,05$), что связано с операционной травмой и активацией внешнего пути свертывания.

2. При коронарном шунтировании на работающем сердце у пациентов с нестабильной стенокардией активация тромбоцитарного гемостаза происходит на 2-сутки послеоперационного периода и достигает максимума на 10 сутки. Активация плазменного гемостаза происходит на 5-7 сутки послеоперационного периода, степень активации гемостаза менее выражена, чем при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением.

3. При стандартном лечении через 1 месяц после коронарного шунтирования у 38,7% пациентов сохранялась повышенная агрегация тромбоцитов по результатам агрегатограммы, у 23,6% из них сохранялось повышение активности сосудистого (миелопероксидазы, фактор Виллебранда) и плазменного звеньев гемостаза, что проявлялось повышенным уровнем Д-димеров, превышении нормальных показателей теста генерации тромбина.

4. Развитие повторных сердечно-сосудистых событий (за 2 года наблюдения) у пациентов с коронарным шунтированием имеет сильную корреляционную взаимосвязь с уровнем агрегации тромбоцитов ($r=0,68$; $p=0,0001$), с величиной эндогенного потенциала тромбина ($r=0,7$; $p=0,0001$), пиковой концентрацией тромбина ($r=0,69$; $p=0,0001$), уровнем Д-димеров ($r=0,59$; $p=0,001$), hsCRP ($r=0,51$; $p=0,001$), МПО ($r=0,55$; $p=0,001$) определенными через 1 месяц после коронарного шунтирования.

5. Двойная резистентность к клопидогрелу и АСК увеличивает риск повторных сердечно-сосудистых осложнений $OR=8,9$ в сравнении с пациентами с хорошей чувствительностью к антиагрегантам; доверительный интервал [95%ДИ 6,7-31]; $p=0,0001$.

6. Пациенты с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием, которым выполнялась персонализированная коррекция антитромботической терапии отличались от пациентов со стандартным подходом к лечению достоверно меньшим числом повторных кардиоваскулярных событий за 2 года наблюдения (5% против 22,6%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гелис Л.Г., Медведева Е.А., Лазарева И.В. и соавт. Влияние нарушений клеточно-плазменного гемостаза и уровня биомаркеров на клинические исходы у пациентов с нестабильной стенокардией. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016; 4:26–33. [Gelits L.G., Medvedeva E.A., Lazareva I.I. et al. The influence of cell and plasma hemostasis and biomarker levels on clinical outcomes in patients with unstable angina and resistance to antiplatelet agents. *Eurasian heart journal*. 2016;4:26–33. (in Russ.)].
2. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(8):151–226 [2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):151–226. (in Russ.)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.

3. Гелис Л.Г., Островский Ю.П., Медведева Е.А. и соавт. Клиническая оценка инвазивных технологий лечения пациентов с постинфарктной стенокардией. Евразийский кардиологический журнал. 2014;2:49–57. [Gelits L.G., Ostrovskiy Y.P., Medvedeva E.A. et al. Clinical assessment of invasive technology treatment of patients with post-infarction angina. Eurasian heart journal. 2014;2:49–57. (in Russ.)].
4. Ардашев В.Н., Михеев А.А., Ляпкина Н.Б. Постинфарктная стенокардия у больных пожилого возраста: результаты хирургического и медикаментозного лечения. Кардиология. 2002;42(11):21–24. [Ardashev V.N., Mikheev A.A., Lyapkina N.B. Postinfarction angina pectoris in elderly patients: results of surgical and medical treatment. Cardiology. 2002;42(11):21–24. (in Russ.)].
5. Островский Ю.П., Рубахов К.О., Севрукевич В.И. и соавт. Шунтирование коронарных артерий без использования искусственного кровообращения. Кардиология. 2004;44(8):51–54. [Ostrovsky YU.P., Rubakhov K.O., Sevryukevich V.I. et al. Coronary Artery Bypass Surgery Without Cardiopulmonary Bypass. Cardiology. 2004;44(8):51–54. (in Russ.)].
6. Руденко А.В. и соавт. Результаты коронарного шунтирования, выполненного по неотложным показаниям. // Экстренная кардиохирургия. Совместный национальный конгресс ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Украины и РФ: сб. материалов. Киев, 2005. С. 165–171. [Rudenko A.V. et al. The results of coronary bypass surgery performed according to emergency indications. Emergency cardiac surgery. Joint National Congress of the Association of Cardiovascular Surgeons of Ukraine and the Russian Federation: materials. Kiev, 2005. P. 165–171. (in Russ.)].
7. Башлакова Т. Ю. Роль искусственного кровообращения во время операций на сердце / Текст: непосредственный // Молодой ученый. 2016;1:74–76. URL: <https://moluch.ru/archive/105/24984>. [Bashlakova T. Yu. The role of cardiopulmonary bypass during heart surgery / Text: direct // Young scientist. 2016;1:74–76. URL: <https://moluch.ru/archive/105/24984>. (in Russ.)].
8. Deppe A.C., Arbash W., Kuhn E.W. et al. Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus on-pump: a systematic review with meta-analysis of over 16,900 patients investigated in randomized controlled trials. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2016;49(4), 1031–1041. DOI: 10.1093/ejcts/ezv268.
9. Cleveland J.C., Shroyer A.L., Chen A.Y. et al. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. Ann. Thorac. Surg. 2001;72(4):1282–1288. DOI: 10.1016/s0003-4975(01)03006-5.
10. Hart J.C., Spooner T.H., Pym J. et al. A review of 1,582 consecutive Octopus off-pump coronary bypass patients. Ann. Thorac. Surg. 2000;70(3):1017–1020. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)01799-9.
11. Lee P.Y., Chen W.H., Ng W. et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. Am. J. Med. 2005;118(7):723–727. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.03.041.
12. Trenk D., Stone G.W., Gawaz M. et al. A randomised trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 59(24):2159–2164. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.026.
13. Bonello L., Tantry U. S., Marcucci R. et al. Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 56(12):919–933. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.047.
14. Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008;4(2):23–29. [Ainetdinova D.H., Udovichenko A.E., Sulimov V.A. Antiplatelet therapy resistance in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2008;4(2):23–29. (in Russ.)].
15. Долгов В.В., Спирин П.В. Определение D-димеров. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.: Триада, 2005. С. 142–143. [Dolgov V.V., Spirin P.V. Determination of D-dimers. Laboratory diagnosis of hemostasis disorders. M.: Triad, 2005. P. 142–143. (in Russ.)].
16. Palareti G., Cosmi B., Legnani C. et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N. Engl. J. Med. 2006;355(17):1780–1789. DOI: 10.1056/NEJMoa054444.
17. Медведева Е.А., Гелис Л.Г., Полонецкий О.Л. и соавт. Клиническая и диагностическая значимость уровня биомаркеров атеротромбоза и нестабильности гемостаза у пациентов с нестабильной стенокардией. Кардиология в Беларуси. 2020;12(2):178–195. [Miadzvedzeva A., Gelits L., Polonetsky O. et al. Clinical and Diagnostic Significance of the Level of Biomarkers of Atherothrombosis and Hemostasis Instability in Patients with Unstable Angina. 2020;12(2):178–195. (in Russ.)]. DOI: 10.34883/PI.2020.12.2.004.
18. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N. Engl. J. Med. 2012; 366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277.

*Мулерова Т.А., Огарков М.Ю.

МЕЖЭТНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ПОВЫШЕННОЙ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ, КАК ФАКТОРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА. ЧАСТЬ 2: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, 650002, Российская Федерация

Сведения об авторах:

Огарков Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, вед. научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация, ogarmu@kemcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7252-4845>

***Автор, ответственный за связь с редакцией: Мулерова Татьяна Александровна**, д.м.н., доцент, вед. научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация, mulerova-77@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0657-4668>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить генетические аспекты повышенной частоты сердечных сокращений (ЧСС) у представителей различных этнических групп, проживающих на территории Горной Шории.

Материал и методы. В исследовании приняли участие жители поселков Горной Шории в возрасте от 18 лет и старше. Включено 901 человек – представители коренной национальности (шорцы), 408 человек – некоренной национальности. По полу и возрасту группы не различались. Анализ проводился в зависимости от повышенного уровня ЧСС (свыше 80 уд/мин). Типирование полиморфных сайтов генов *ACE* (I/D, rs4340), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a) проводили с помощью полимеразной цепной реакции. Об ассоциации разных генотипов с ЧСС свыше 80 уд/мин судили по величине отношения шансов в пяти моделях наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной), рассчитывали его 95% доверительный интервал.

Результаты. Установлены этнические особенности распространенности повышенной ЧСС в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов, участвующих в патогенезе артериальной гипертензии. У респондентов коренного этноса высокая вероятность развития тахикардии определялась носительством генотипа C/T гена *MTHFR*

по сверхдоминантному типу наследования [ОШ=2,46]. Аллель D гена *ACE* определял тенденцию к развитию указанной патологии по рецессивному типу наследования [ОШ=1,91]. Однако среди лиц молодого возраста и мужчин носительство прогностически неблагоприятного генотипа D/D данного гена было ассоциировано с высоким риском повышенной ЧСС [ОШ=3,34] и [ОШ=4,62], соответственно. В когорте некоренной национальности гетерозиготный генотип I/D гена *ACE* обуславливал вероятность появления тахикардии по сверхдоминантному типу наследования [ОШ=2,08].

Заключение. Большинство эпидемиологических исследований демонстрируют существенную разницу во вкладе исследуемых полиморфизмов в появление повышенной ЧСС для этнических групп. Для малочисленной популяции Горной Шории установлены генетические особенности развития тахикардии. В этой связи, целесообразным представляется при определении индивидуального риска учитывать национальные особенности, и персонифицировано подходить к программам коррекции.

Ключевые слова: этнос, частота сердечных сокращений, полиморфизм генов-кандидатов, ассоциативная связь

Отношения и деятельность: нет.

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

Вклад авторов в работу. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

✉ MULEROVA-77@MAIL.RU

Для цитирования: Мулерова Т.А., Огарков М.Ю. Межэтнические ассоциации повышенной частоты сердечных сокращений, как фактора сердечно-сосудистого риска. Часть 2: Генетические маркеры. Евразийский кардиологический журнал. 2021;(1):88-93, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-88-93>

Рукопись получена: 17.06.2020 | Рецензия получена: 23.01.2021 | Принята к публикации: 29.01.2021

© Мулерова Т.А., Огарков М.Ю.

*Tatyana A. Mulerova, Mihail YU. Ogarkov

INTERETHNIC ASSOCIATIONS OF INCREASED HEART RATE AS A FACTOR OF CARDIOVASCULAR RISK. PART 2: GENETIC MARKERS

FEDERAL STATE BUDGETARY INSTITUTION RESEARCH INSTITUTE FOR COMPLEX ISSUES OF
CARDIOVASCULAR DISEASES. KEMEROVO, 650002, RUSSIAN FEDERATION

Information about authors:

Mikhail Yu. Ogarkov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Researcher at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology in Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; ogarmu@kemcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7252-4845>

***Author responsible for communication with the editors: Tatyana A. Mulerova**, Dr. of Sci. (Med.), Researcher at the laboratory of cardiovascular disease epidemiology in Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; mulerova-77@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0657-4668>

ABSTRACT

Purpose. To study the genetic aspects of increased heart rate (HR) in representatives of various ethnic groups living in Mountain Shoria.

Material and Methods. The study involved residents of the villages of Mountain Shoria aged 18 years and older. Included are 901 people – representatives of indigenous nationality (Shors), 408 people – of non-indigenous nationality. The groups did not differ by gender and age. The analysis was carried out depending on the increased level of heart rate (over 80 beats/min). Typing of polymorphic sites of the *ACE* (I/D, rs4340), *ADRB1* (p.145A> G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (c.677C> T, Ala222Val, rs1801133) and *NOS3* (VNTR, 4b/4a) was carried out using polymerase chain reaction. The association of different genotypes with heart rates above 80 beats/min was judged by the odds ratio in five inheritance models (codominant, dominant, recessive, overdominant and log-additive), and its 95% confidence interval was calculated.

Results. Ethnic features of the prevalence of increased heart rate have been established depending on the polymorphism of candidate genes involved in the pathogenesis of arterial hypertension. The respondents of the indigenous ethnic group had a high probability of developing tachycardia determined by the carriage of the C/T genotype of the *MTHFR*

gene according to an overdominant type of inheritance [OR = 2.46]. Allele D of the *ACE* gene determined the tendency to the development of this pathology according to the recessive type of inheritance [OR = 1.91]. However, among young people and men, carriage of a prognostically unfavorable D/D genotype of this gene was associated with a high risk of increased heart rate [OR = 3.34] and [OR = 4.62], respectively. In a cohort of non-indigenous nationality, the heterozygous genotype I/D of the *ACE* gene determined the likelihood of tachycardia by an overdominant type of inheritance [OR = 2.08].

Conclusions. Most epidemiological studies show a significant difference in the contribution of the studied polymorphisms to the appearance of increased heart rate for various ethnic groups. For a small population of Mountain Shoria, genetic features of the development of tachycardia have been established. In this regard, it is advisable to take into account national characteristics when determining individual risk, and apply personalization to correction programs.

Key words: ethnos, heart rate, candidate gene polymorphism, associative connection

Relations and activities: no.

Conflict of Interest: All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Contribution of the authors. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

✉ MULOVA-77@MAIL.RU

For quotation: Tatyana A. Mulerova, Mihail YU. Ogarkov. Interethnic associations of increased heart rate as a factor of cardiovascular risk. Part 2: Genetic markers. Eurasian heart journal. 2021;(1):88-93 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-88-93>

Received: 17.06.2020 | Revision Received: 23.01.2021 | Accepted: 29.01.2021

© Tatyana A. Mulerova, Mihail YU. Ogarkov

ВВЕДЕНИЕ

В многочисленных эпидемиологических исследованиях было продемонстрировано неблагоприятное прогностическое значение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в отношении развития сердечно-сосудистой заболеваемости [1]. В Российской Федерации распространенность ЧСС более 80 уд/мин составила 20,1% среди мужчин и 21,1% среди женщин.

На частоту данного фактора риска оказывают влияние физиологические параметры. К таким, прежде всего, относят избыточную активацию симпатикоадреналовой системы (САС). Известно, что частота сердечных сокращений напрямую зависит от степени возбуждения указанной системы. Отрицательные воздействия чрезмерной продукции катехоламинов приводят, как к прямому кардиотоксическому воздействию, так и к нарушению чувствительности рецепторного аппарата сердца [2]. Повышенная ЧСС, вследствие избыточной концентрации норадреналина, приводит к спазму периферических и коронарных артерий, повышению тонуса венозных сосудов, усилению сократительной способности миокарда, появлению различных нарушений ритма и увеличению притока крови к сердцу [2]. При активации САС происходит повышение секреции ренина почками. В связи с этим определена роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в повышении ЧСС.

Функциональные регуляторные системы сердечного ритма генетически детерминированы [3]. Исследовано несколько полиморфизмов генов адренорецепторов, связанных с изменением ЧСС. В первую очередь, в регуляции данного фактора риска участвуют гены $\beta 1$ -адренорецептора (*ADRB1*) и $\alpha 2\beta$ -адренорецептора (*ADRA2B*). Кроме них в число значимых мутаций, влияющих на развитие тахикардии, определены изменения в генах, ответственных за баланс РААС и функцию эндотелия. Ключевым элементом РААС является ангиотензинпревращающий фермент, ген которого (*ACE*) ассоциирован с болезнями системы кровообращения. Значимыми генетическими маркерами указанной системы являются гены ангиотензиногена (*AGT*) и рецептора 1-го типа к ангиотензиногену II (*AGTR1*), которые определяют ренальную гемодинамику, водный и электролитный гомеостаз. Нарушение экспрессии гена NO-синтазы 3-го типа (*NOS3*) связано с уменьшением выработки оксида азота с последующим изменением механизмов регуляции сердечного ритма. Полиморфизм указанных генов в различной степени ассоциирован с ЧСС 80 уд/мин и выше, и эти ассоциации носят во многом автономный характер. Установление связи гена-кандидата с тахикардией и дальнейший анализ индивидуального генетического риска имеет существенное значение для разработки персонализированного подхода к профилактике, лечению самой патологии и ее осложнений. В связи с этим создание стратегии ранней диагностики и прогнозирования заболевания с включением молекулярно-генетического тестирования является одним из наиболее прогрессивных подходов в медицине.

В основе принципов формирования групп риска очень важна прогностическая ценность обнаруженных ассоциаций между генетическими маркерами и патологическими состояниями респондента. Положительные или отрицательные корреляции могут быть обусловлены характером распределения исследуемых полиморфных вариантов генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний в популяциях различного этнического происхождения, проживающих в различных географических регионах, имеющих особенности факторов популяционной динамики [4]. В связи с этим изучение генетических маркеров различных параметров кардиоваскулярных болезней у представителей различного этноса является приоритетным научным направлением.

Цель исследования – изучить генетические аспекты повышенной ЧСС у представителей различных этнических групп, проживающих на территории Горной Шории.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследование населения Горной Шории (2013 – 2017 гг.) было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ (г. Кемерово). Включали мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше сплошным методом в труднодоступных поселках (Ортон и Усть-Кабырза) и каждого второго (четного) элемента генеральной совокупности в поселке городского типа Шерегеш. В выборку вошли лица коренной национальности (шорцы) – 901 человек и представители не коренной национальности (97,5% русских) – 408 человек. Все жители подписывали информированное согласие на участие в научном исследовании. Этническая принадлежность определялась путем самоидентификации лиц и их родителей, анализа родословной до второго поколения.

Всем обследуемым измерялась ЧСС пальпаторно на лучевой артерии за 60 секунд, повышенный уровень регистрировался при значениях выше 80 уд/мин [5].

Для проведения генетического тестирования утром натощак забирали кровь из кубитальной вены в вакуумные пробирки с 0,1% ЭДТА в объеме 5 мл. После наполнения пробирки её аккуратно переворачивали 8-10 раз для обеспечения полного перемешивания реагента и крови. Геномную ДНК выделяли из крови методом фенол-хлороформной экстракции. В настоящем исследовании выбор генов-кандидатов определялся сведениями об ассоциации их полиморфизма с основными сердечно-сосудистыми заболеваниями. У обследованного населения Горной Шории определены генотипы по 7 вариантам однонуклеотидных полиморфизмов – *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *ADRB1*, *ADRA2B*, *MTHFR* и *NOS3*.

Типирование полиморфных сайтов генов *ACE* (I/D, rs4340), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a) проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с рестрикционным анализом. Полиморфизмы генов *AGT* (c.803T>C, rs699) и *AGTR1* (A1166C, rs5186) тестировали с помощью ПЦР в режиме реального времени. Для контроля качества 10% случайно выбранных образцов были подвергнуты повторному генотипированию. Подробное описание методик генетического тестирования и распространенность генотипов указанных полиморфизмов у населения Горной Шории представлена нами ранее в публикациях [6, 7].

Математическую обработку провели с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA) и SNPStats. Качественные значения отражены в виде абсолютных величин (n) и процентных долей (%). Значимость различий качественных данных оценивали с использованием критерия χ^2 Пирсона. С помощью многофакторного анализа с введением поправок на пол, возраст и модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска, устанавливали ассоциации разных генотипов с повышенной ЧСС. Вычислялись отношения шансов (ОШ) в пяти моделях наследования (кодоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной), рассчитывали его 95% доверительный интервал (ДИ). Каждая из этих моделей отражает различные варианты сравнения генотипов: отдельные сравнения гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным гомозиготным (кодоминантная), объединенное сравнение гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным гомозиготным (доминантная), объединенное сравнение гетерозиготного и референтного гомозиготного с вариантным гомозиготным (рецессивная), объединенное сравнение двух гомозиготных генотипов с гетерозиготным (сверхдоминантная) и отдельные сравнения одного и двух вариантных аллелей с референтным (лог-аддитивная). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Повышенная ЧСС у населения Горной Шории встречалась у 21,1% обследованных. Частота данной патологии оказалась ниже в когорте шорцев (19,3%) по сравнению с представителями некоренной принадлежности – 24,2% ($p=0,030$). Кроме этого, установлены этнические особенности распространенности тахикардии в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов, участвующих в патогенезе артериальной гипертензии (АГ). Так повышенная ЧСС встречалась реже у лиц коренного этноса, чем у респондентов некоренной национальности, являющихся носителями гетерозиготного генотипа I/D гена *ACE* (44,2% против 67,2%, $p=0,007$) и гомозиготного генотипа T/T гена *MTHFR* (2,3% против 11,1%, $p=0,037$), в то время как, у лиц с генотипом A/A гена *ADRB1*, наоборот, чаще наблюдалась у шорцев (64,9% против 36,7%, $p=0,012$).

В таблице 1 представлена распространенность повышенной ЧСС у лиц коренной и некоренной национальности в зависимости от полиморфизма изучаемых генов. Видно, что в когорте шорцев из генов-кандидатов РААС только у носителей гено-

типа D/D rs4340 гена *ACE* процент лиц с тахикардией оказался выше – 18,6% против 8,3% ($p=0,006$). Частота повышенной ЧСС в зависимости от остальных полиморфизмов системы РААС не достигала статистически значимых величин. Из генов-кандидатов САС у обследованных с генотипом G/G rs1801252 гена *ADRB1* тахикардии наблюдалась реже – 3,5% против 10,9% ($p=0,024$). При анализе распространенности увеличенной ЧСС в зависимости от полиморфизма генов, кодирующих функцию эндотелия, установлено, что у лиц с гомозиготными генотипами C/C и 4b/4b соответствующих генов *MTHFR* и *eNOS* данная патология отмечалась реже, в то время как у носителей гетерозиготных генотипов C/T и 4b/4a, наоборот – чаще. В когорте представителей некоренной национальности у носителей генотипа I/D гена *ACE* процент лиц с тахикардией оказался выше: 67,2% против 50,9% ($p=0,032$).

Установлены ассоциации с повышенной ЧСС генов *MTHFR* и *ACE* у шорцев и гена *ACE* у лиц некоренной национальности (табл. 2). У представителей коренного этноса высокая вероятность развития тахикардии определялась носительством гено-

Таблица 1. Распространенность повышенной частоты сердечных сокращений в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов

Table 1. Prevalence of increased heart rate depending on polymorphism of candidate genes

Генотип	Коренное население			Некоренное население			P 1 VS 3
	ЧСС >80 уд/мин n (%)	ЧСС ≤ 80 уд/мин n (%)	p	ЧСС >80 уд/мин n (%)	ЧСС ≤ 80 уд/мин n (%)	p	
	1	2		3	4		
Ген ACE, rs4340							
I/I	32(37,2)	45(46,3)	0,132	13(22,5)	39(33,3)	0,313	0,060
I/D	38(44,2)	142(45,4)	0,845	39(67,2)	59(50,9)	0,032	0,007
D/D	16(18,6)	26(8,3)	0,006	6(10,3)	19(15,8)	0,553	0,177
Ген AGT, rs699							
T/T	15(27,3)	67(25,7)	0,805	9(25,8)	33(35,1)	0,311	0,871
T/C	26(47,3)	122(46,7)	0,943	13(37,1)	38(40,4)	0,735	0,344
C/C	14(25,4)	72(27,6)	0,747	13(37,1)	23(24,5)	0,154	0,238
Ген AGTR1, rs5186							
A/A	37(64,9)	185(69,6)	0,493	11(36,7)	45(51,7)	0,155	0,012
A/C	16(28,1)	70(26,3)	0,786	13(43,3)	33(37,9)	0,601	0,151
C/C	4(7,0)	11(4,1)	0,348	6(20,0)	9(10,4)	0,173	0,071
Ген ADRB1, rs1801252							
A/A	44(51,8)	163(52,2)	0,938	37(68,5)	78(72,2)	0,624	0,051
A/G	38(44,7)	115(36,9)	0,186	16(29,6)	26(24,1)	0,447	0,075
G/G	3(3,5)	34(10,9)	0,024	1(1,9)	4(3,7)	0,459	0,494
Ген ADRA2B, rs28365031							
I/I	22(26,2)	91(29,2)	0,592	22(40,7)	53(49,1)	0,316	0,073
I/D	42(50,0)	147(47,1)	0,638	22(40,7)	40(37,0)	0,648	0,287
D/D	20(23,8)	74(23,7)	0,986	10(18,6)	15(13,9)	0,442	0,462
Ген MTHFR, rs1801133							
C/C	54(62,8)	250(79,9)	0,001	34(63,0)	62(57,4)	0,498	0,984
C/T	30(34,9)	56(17,9)	0,001	14(25,9)	37(34,3)	0,282	0,266
T/T	2(2,3)	7(2,2)	0,612	6(11,1)	9(8,3)	0,565	0,037
Ген NOS3, VNTR, 4b/4a							
4b/4b	56(65,9)	253(80,8)	0,003	36(64,3)	69(61,6)	0,735	0,846
4b/4a	27(31,8)	57(18,2)	0,007	16(28,6)	33(29,5)	0,904	0,690
4a/4a	2(2,3)	3(1,0)	0,290	4(7,1)	10(8,9)	0,472	0,170

типа С/Т гена *MTHFR* по сверхдоминантному типу наследования [ОШ=2,46; 95% ДИ (1,37-4,42), $p=0,003$] При этом более высокий риск появления ЧСС 80 уд/мин и выше характерен для женщин [ОШ=3,09; 95% ДИ (1,38-6,88)], для обследованных с АГ [ОШ=3,57; 95% ДИ (1,68-7,57)] и нарушениями липидного обмена [ОШ=2,83; 95% ДИ (1,40-5,71)]. Аллель D гена *ACE* определял тенденцию к развитию тахикардии по рецессивному типу наследования [ОШ=1,91; 95% ДИ (0,91-4,02), $p=0,093$]. Однако среди лиц молодого возраста и мужчин носительство прогностически неблагоприятного генотипа D/D указанного гена было ассоциировано с высоким риском появления увеличенной ЧСС [ОШ=3,34; 95% ДИ (1,35-8,27)] и [ОШ=4,62; 95% ДИ (1,28-16,73)], соответственно.

В когорте некоренного этноса гетерозиготный генотип I/D гена *ACE* ассоциировался с тахикардией по сверхдоминантному типу наследования [ОШ=2,08; 95% ДИ (1,02-4,16), $p=0,048$] (табл. 3). При этом рискованный эффект возрастал у обследованных с ожирением [ОШ=15,07; 95% ДИ (1,58-144,14)].

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе описаны клинические маркеры повышения ЧСС, такие как ожирение и его абдоминальный тип, АГ, нарушения углеводного и липидного обмена. Однако роль таких факторов в стратификации риска у пациентов без выявленной кардиальной патологии невелика. Существенный вклад в появление отдельных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний вносят генетические маркеры (полиморфизмы и мутации). В области медицинской генетики научные результаты позволяют оценивать значимость полиморфных вариантов генов-кандидатов и прогнозировать риск развития кардиальной патологии у конкретного пациента. Существует ряд генов, связанных с увеличением ЧСС в покое – прежде всего, гены адренорецепторов, ответственные за функцию эндотелия, активацию ренинового каскада. Исследования дизайна случай-контроль и в настоящее время остаются популярными. Данные научные эксперименты проверяют сопоставимость ассоциативных связей с повышенной ЧСС отдельно взятых полиморфизмов с известным в литературе вкладом генов в развитие указанной нозологии. Причем данные исследования проводятся в разных половозрастных и этнических группах, что важно для определения особенностей влияния полиморфизма на развитие патологии.

Таблица 2. Ассоциативные связи генотипов гена-кандидата *MTHFR* с повышенной частотой сердечных сокращений в когорте шорцев

Table 2. Associative relationships of the genotypes of the candidate gene *MTHFR* with an increased heart rate in the Shor cohort

Модель наследования	Генотип	ОШ (95%ДИ)	p
Кодоминантный	C/C	1,00	0,011
	C/T	2,49 (1,38-4,48)	
	T/T	1,40	
Доминантный	C/C	1,00	0,004
	C/T-T/T	2,36 (1,34-4,17)	
Рецессивный	C/C-C/T	1,00	0,900
	T/T	1,12 (0,12-6,04)	
Сверхдоминантный	C/C-T/T	1,00	0,003
	C/T	2,46 (1,37-4,42)	
Лог-аддитивный	---	1,92 (1,18-3,13)	0,010

В различных мировых популяциях ассоциации генетических полиморфизмов с той или иной патологией носят, порой, противоположный характер. Возможно, это обусловлено влиянием средовых факторов (образ жизни, характер питания, физическая активность, место проживания, уровень урбанизации), модифицирующих эффект данного полиморфизма [8]. Это, в первую очередь, свидетельствует о генетических особенностях респондента как о важном факторе, определяющем тяжесть патологического процесса в организме и его персонифицированный ответ.

В настоящем исследовании аллель D гена *ACE* ассоциировался с повышенной ЧСС у лиц, как коренной, так и некоренной национальности Горной Шории. Во многих популяциях мира гомозиготный генотип D/D полиморфного маркера гена *ACE* указывает на повышенный риск развития болезней системы кровообращения. Большая часть научных работ демонстрирует ассоциативные связи аллеля D указанного гена с развитием тахикардии на фоне фибрилляции предсердий [9-11]. При обследовании спортсменов республики Карелии установило, что аллель I можно считать маркером выносливости, так как у данной категории респондентов минимальная ЧСС, тогда как у носителей генотипа D/D были зарегистрированы максимальные цифры ЧСС [12]. Аналогичные данные были получены X. Zhang et al. (2008 г.) при обследовании китайских респондентов с хроническими болезнями легких [13].

Уровень гомоцистеина является сильным предиктором риска развития сердечно-сосудистых событий. Влияние однонуклеотидного полиморфизма метаболизма указанной аминокислоты на ЧСС остается спорным. В работе C. Bickel et al. (2017 г.) данной взаимосвязи не выявлено [14]. Результаты настоящего исследования в Горной Шории свидетельствуют о том, что носительство гетерозиготного генотипа C/T гена *MTHFR* в когорте шорцев сопряжено с высоким риском развития тахикардии.

Регуляция активности CAC имеет немаловажное значение для успешного ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Влияние катехоламинов опосредовано главным образом через β 1-адренорецепторы. В этой связи появилась гипотеза о том, что в качестве маркера наиболее существенно поражения миокарда в условиях избыточной активности CAC является аллель 49Ser полиморфного гена *ADRB1*, и, соответственно, может определять предрасположенность к повышен-

Таблица 3. Ассоциативные связи генотипов гена-кандидата *ACE* с повышенной частотой сердечных сокращений в когорте некоренного этноса

Table 3. Associative relationships of genotypes of the candidate *ACE* gene with an increased heart rate in the cohort of a non-indigenous ethnic group

Модель наследования	Генотип	ОШ (95%ДИ)	p
Кодоминантный	I/I	1,00	0,078
	I/D	1,60 (0,67-3,83)	
	D/D	0,51 (0,15-1,77)	
Доминантный	I/I	1,00	0,570
	I/D-D/D	1,28 (0,54-3,01)	
Рецессивный	I/I-I/D	1,00	0,046
	D/D	0,36 (0,13-1,04)	
Сверхдоминантный	I/I-D/D	1,00	0,048
	I/D	2,08 (1,02-4,16)	
Лог-аддитивный	---	0,80 (0,46-1,40)	0,430

ной ЧСС [15]. С большей частотой возникновения острых коронарных событий, таких как, смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный нефатальный инфаркт миокарда, госпитализация по поводу прогрессирующей стенокардии в течение года после перенесенного инфаркта миокарда ассоциировано носительство аллеля Ser; аллель Gly и генотип GlyGly связаны с благоприятным течением однолетнего постинфарктного периода [15]. Информация о влиянии полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1* на ЧСС противоречива: существуют данные об ассоциации генотипа Gly49Gly с тахикардией [16], в другом источнике, напротив, у лиц с генотипом Ser49Ser – ЧСС выше [17]. Однако в нашем исследовании ни среди шорцев, ни среди представителей некоренной национальности не установлено связи между полиморфизмом гена *ADRB1* и тахикардией. Аналогичные результаты были получены при проведении открытого одноцентрового сравнительного исследования поперечного среза, выполнено в г. Омске: в зависимости от полиморфизма указанного гена не зависела ЧСС, и не было выявлено его влияния на эффективность лечения β -адреноблокаторами [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство эпидемиологических исследований демонстрируют существенную разницу во вкладе исследуемых полиморфизмов в появлении ЧСС 80 уд/мин и выше для этнических групп. Настоящее исследование также установило национальные различия в генетике развития тахикардии. Среди шорцев с повышенной ЧСС ассоциировались генотип C/T гена *MTNFR* и генотип D/D гена *ACE* у лиц молодого возраста и мужчин, среди лиц некоренной национальности – генотип I/D гена *ACE*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шальнова С.А., Деев Д.А., Белова О.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13(6):819–826. [Shalnova S.A., Deev D.A., Belova O.A. et al. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Heart rate and its association with the main risk factors in the population of men and women of working age. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2017; 13(6):819–826 (In Russ.)] Doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-819-826
2. Дудченко И.А., Приступа Л.Н., Атаман А.В., Гарбузова В.Ю. Генетическая детерминированность артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела. Вестник РАМН. 2014; 5-6: 40–46. [Dudchenko I.A., Pristupa L.N., Ataman A.V., Garbuzova V.Yu. Genetic dependency of blood pressure and heart rate in patients with arterial hypertension and obesity. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 5-6: 40–46 (In Russ.)]
3. Понасенко А.В., Цепочкина А.В., Тхоренко Б.А. и др. Изменчивость митохондриальной ДНК в развитии атеросклероза и инфаркта миокарда (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7(4S): 75–85. [Ponassenko A.V., Tsepokina A.V., Tkhorenko B.A. et al. Variability of mitochondrial DNA in the development of atherosclerosis and myocardial infarction (a review). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7(4S): 75–85 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4S-75-85>.
4. Фомченко Н.Е., Воробаев Е.В., Саливончик С.П. Молекулярно-генетические аспекты в изучении сердечно-сосудистой патологии. Проблемы здоровья и экологии. 2009; 2(20): 42–48. [Fomchenko N.E., Voropaev E.V., Salivonchik S.P. Molecular and genetic aspects in studying of cardiovascular pathology. Health and environmental issues. 2009; 2(20): 42–48 (In Russ.)]
5. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16(1): 6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16(1): 6–31 (In Russ.)] Doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
6. Барбараш О.Л., Воевода М.И., Артамонова Г.В. и др. Генетические детерминанты артериальной гипертензии в двух национальных когортах Горной Шории. Терапевтический архив. 2017; 89(9): 68–77. [Barbarash O.L., Voevoda M.I., Artamonova G.V. et al. Genetic determinants of hypertension in two national cohorts of Mountain Shoria. Therapeutic Archive. 2017; 89(9):68–77 (In Russ.)] Doi: 10.17116/terarkh201789968-77
7. Мулерова Т.А., Понасенко А.В., Цепочкина А.В. и др. Ассоциации полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT, rs699) с артериальной гипертензией и ее факторами риска у жителей Горной Шории. Российский кардиологический журнал. 2017; 10: 85–92. [Mulerova T.A., Ponassenko A.V., Tsepokina A.V. et al. Associations of angiotensinogen gene polymorphism (AGT, rs699) with arterial hypertension and its risk factors in residents of Mountain Shoria. Russian Journal of Cardiology. 2017; 10: 85–92 (In Russ.)] Doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-85-92
8. Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р., Имаева Э.Б. и др. Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2015; 21(3): 259–266. [Timasheva Ya.R., Nasibullin T.R., Imaeva E.B. et al. Beta-adrenoreceptor gene polymorphisms and the risk of essential hypertension. Arterial Hypertension. 2015; 21(3): 259–266 (In Russ.)] Doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-259-266.
9. Ueberham L., Bollmann A., Shoemaker M.B. et al. Genetic ACE I/D polymorphism and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013; 6(4): 732–737. <http://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000253>.
10. Feng W., Sun L., Qu X.F. Association of AGTR1 and ACE2 gene polymorphisms with structural atrial fibrillation in a Chinese Han population. Pharmazie. 2017; 72(1): 17–21. <http://doi.org/10.1691/ph.2017.6752>.
11. Ma R., Li X., Su G. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms associated with risk of atrial fibrillation: A meta-analysis of 23 case-control studies. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015; 16(4): 793–800. <http://doi.org/10.1177/1470320315587179>.
12. Коломейчук С.Н. Алексеев Р.В., Путилов А.А., Мейгал А.Ю. Ассоциация полиморфных вариантов генов ACE и BDKRB2 с параметрами вариабельности сердечного ритма у спортсменов республики Карелии. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2017; 4: 50–58. [Kolomeichuk S.N., Alekseev R.V., Putilov A.A., Meigal A.Yu. Association of polymorphic variants of ACE and BDKRB2 with heart rate variability in athletes of the republic Karelia. Bulletin of the Russian state medical university. 2017; 4: 50–58 (In Russ.)]
13. Zhang X., Wang C., Dai H. et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and exercise performance in patients with COPD. Respirology. 2008; 13(5): 683–688.
14. Bickel C., Schnabel R.B., Zengin E. et al. Homocysteine concentration in coronary artery disease: Influence of three common single nucleotide polymorphisms. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017; 27(2): 168–175. <http://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.09.005>.
15. Якушин С.С., Солодун М.В. Полиморфизм гена β 1-адренорецептора, постинфарктное ремоделирование миокарда и сердечно-сосудистый риск: есть ли взаимосвязь? Медицинский Совет. 2018; 5: 42–46. [Yakushin S.S., Solodun M.V. The gene polymorphism of beta1-adrenoreceptor, postinfarction myocardial remodeling and cardiovascular risk: is there any correlation? Medical Council. 2018; 5: 42–46 (In Russ.)] Doi: 10.21518/2079-701X-2018-5-42-46
16. Аляви Б.А., Турсунов Р.Р., Исхаков Ш.А. и др. Клиническая эффективность бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от типа полиморфного маркера гена *ADRB-1*. Буковинский медицинский вестник. 2014; 18(1): 7–11. [Alyavi B.A., Tursunov R.R., Iskhakov Sh.A. et al. Clinical efficacy of bisoprolol in patients with coronary heart disease depending on the type of polymorphic marker of the ADRB-1 gene. Bukovinian Medical Bulletin. 2014; 18(1): 7–11 (In Russ.)]
17. White H.L., de Boer R.A., Maqbool A. et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study. Eur. J. Heart Failure. 2003; 5(4): 463–468.
18. Замахина О.В., Бунова С.С., Николаев Н.А., Нелидова А.В. Влияние полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1* на эффективность лечения бисопрололом у больных стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. РМЖ «Медицинское обозрение». 2018; 11: 30–34. [Zamakhina O.V., Bunova S.S., Nikolaev N.A., Nelidova A.V. The effect of Arg389Gly and Ser49Gly polymorphisms of the ADRB1 gene on the effectiveness of treatment with bisoprolol in patients with stable angina pectoris who had myocardial infarction. RMJ. «Medical Review». 2018; 11: 30–34 (In Russ.)]

*Цыренов Д.Д.^{1,2}, Акчури Р.С.¹, Мершин К.В.¹, Табакьян Е.А.¹,
Власова Э.Е.¹, Газизов В.В.¹, Курбанов С.К.¹, Старостин И.В.³

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ТРОМБЭНДАРТЕКТОМИИ ИЗ ВЕТВЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

¹ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, 121552, г. Москва, улица 3-я Черепковская, 15А.

²ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ
ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24.

³ООО «КЛИНИКА ТРИ ПОКОЛЕНИЯ», 129164, г. Москва, Ярославская улица, 4, корп. 2

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за связь с редакцией: Дамба Дамдинович Цыренов, с 2015 по 2018 гг. аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л. Мясникова; врач-кардиолог отделения функциональной диагностики Института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, tsyrenov.damba@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1723-0780>, адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24.

Ренат Сулейманович Акчури, академик РАН, д.м.н., профессор, зам. ген. директора по хирургии, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л. Мясникова, Rsakchurin@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>.

Кирилл Вячеславович Мершин, к.м.н., врач сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л. Мясникова, kirill_mershin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7256-0563>.

Евгений Аведикович Табакьян, к.м.н., науч. сотр. лаборатории искусственного и вспомогательного кровообращения отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л. Мясникова, tabakyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9400-6651>.

Элина Евгеньевна Власова, к.м.н., врач-кардиолог, ст. науч. сотр. отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л. Мясникова, docelina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2925-244X>.

Вильнур Винерович Газизов, врач сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л. Мясникова, gaz-is-off@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1028-7848>.

Саид Курбанович Курбанов, врач-кардиолог, мл. науч. сотр. отдела сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л. Мясникова, kurbanov_said_93@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7767-1695>.

Иван Васильевич Старостин, к.м.н., врач-кардиолог, заместитель главного врача по поликлинике, ivs_01@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4974-6500>.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести анализ факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом тромбэндартектomie из ветвей легочной артерии и осложнениями госпитального послеоперационного периода; на основании этого анализа оптимизировать терапевтическое сопровождение операции.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 47 больных с операбельной ХТЭЛГ, которым в период с 2010 г. по 2018 г. в отделе сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ кардиологии выполнена тромбэндартектomie из ветвей легочной артерии. Больные наблюдались в течение внутригоспитального периода, всем проводилась оценка клинических, инструментальных, гемодинамических, лабораторных параметров и их взаимосвязь с развитием осложнений.

Результаты. При комплексной оценке параметров выявлено, что возраст старше 50 лет, наличие доказанного антифосфолипидного синдрома (АФС) независимо ассоциированы с большей частотой развития неблагоприятных исходов операций и осложнений в госпитальном периоде. С большей вероятностью развития реперфузионного отека легких независимо ассоциированы больший возраст, курение в анамнезе. С вероятностью развития преходящих неврологических

осложнений независимо ассоциированы большая продолжительность глубоких гипотермических циркуляторных арестов и повышенный уровень д-димера. С вероятностью развития острого повреждения почек независимо ассоциированы больший возраст и большая длительность ИВЛ. С вероятностью потребности в продленной ИВЛ независимо ассоциированы больший уровень антитромбина III и наличие АФС.

Заключение. При отборе кандидатов на операцию помимо общепринятых клиническо-инструментальных параметров необходимо учитывать курение в анамнезе, повышение Д-димера, наличие АФС. Пациенты с АФС нуждаются в более тщательной оценке риска, коррекции целевых уровней АЧТВ, АВС и в дальнейшей разработке стандартов периоперационного сопровождения. Основным принципом кардиологического сопровождения операции является максимально ранняя диагностика всех известных периоперационных осложнений и быстрое начало их лечения. В послеоперационном периоде показан ранний переход с ИВЛ на самостоятельное дыхание для профилактики ассоциированных осложнений, в том числе ОПП.

Ключевые слова: легочная тромбэндартектomie, реперфузионный отек легких, острое повреждение почек, антифосфолипидный синдром

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов в работу: все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE.

Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования: Исследование было выполнено в соответствии со стандартами

належащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом клинического центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

✉ TSYRENOV.DAMBA@YANDEX.RU

Для цитирования: Цыренов Д.Д., Акчури Р.С., Мершин К.В., Табакьян Е.А., Власова Э.Е., Газизов В.В., Курбанов С.К., Старостин И.В. Кардиологические аспекты периоперационного ведения больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией при тромбэндартектomie из ветвей легочной артерии. Евразийский кардиологический журнал. 2021;(1):94-104, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-94-104>

Рукопись получена: 14.01.2021 | Рецензия получена: 21.01.2021 | Принята к публикации: 02.02.2021

© Цыренов Д.Д., Акчури Р.С., Мершин К.В., Табакьян Е.А., Власова Э.Е., Газизов В.В., Курбанов С.К., Старостин И.В.

*Damba D. Tsyrenov^{1,2}, Renat S. Akchurin¹, Kirill V. Mershin¹, Evgeny A. Tabakyan¹,
Elina E. Vlasova¹, Vilnur V. Gazizov¹, Said K. Kurbanov¹, Ivan V. Starostin³

CARDIOLOGICAL ASPECTS OF THE PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION FOR PULMONARY THROMBOENDARTERECTOMY

¹FEDERAL STATE BUDGETARY INSTITUTION «NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY» OF THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE RUSSIAN FEDERATION, 3D CHEREPKOVSKAYA ST., 15A, MOSCOW, 121552;

²FEDERAL STATE BUDGETARY INSTITUTION «NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF ONCOLOGY NAMED AFTER N.N. BLOKHIN» OF THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE RUSSIAN FEDERATION, MOSCOW, KASHIRSKOE HIGHWAY 24, 115478;

³ООО «THREE GENERATIONS» MOSCOW, YAROSLAVSKAYA STREET, 4-2, 129164

Information about authors:

Damba D. Tsyrenov, postgraduate of the department of cardiovascular surgery of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov in 2015-2018; cardiologist of the functional diagnostics department of the Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Moscow, Kashirskoe highway 24, 115478, tsyrenov.damba@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1723-0780>

Renat S. Akchurin, Academician of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Deputy General Director for Surgery, Head of the Department of Cardiovascular Surgery of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Rsakchurin@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>.

Kirill V. Mershin, Cand. of Sci. (Med.), surgeon of the Department of Cardiovascular Surgery of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, kirill_mershin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7256-0563>.

Evgeny A. Tabakyan, Cand. of Sci. (Med.), researcher of artificial and circulatory support laboratory of the Department of Cardiovascular Surgery of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, tabakyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9400-6651>.

Elina E. Vlasova, Cand. of Sci. (Med.), cardiologist, senior researcher of the Department of Cardiovascular Surgery of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, docelina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2925-244X>.

Vilnur V. Gazizov, surgeon of the Department of Cardiovascular Surgery of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, gaz-is-off@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1028-7848>.

Said K. Kurbanov, cardiologist, junior researcher of the Department of Cardiovascular Surgery of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, kurbanov_said_93@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7767-1695>.

Ivan V. Starostin, Cand. of Sci. (Med.), cardiologist, Deputy Chief Physician for outpatient, ivs_01@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4974-6500>.

ABSTRACT

Aim. To analyze the factors associated with a poor outcome of pulmonary thromboendarterectomy (PTE) and complications of the hospital postoperative period; on the basis of this analysis to optimize preoperative preparation and therapeutic support of the operation.

Materials and methods. The study included 47 patients with operable CTEPH, who underwent PTE in the Department of cardiovascular surgery of the national medical research center of cardiology from 2010 to 2018. Patients were observed during the intrahospital period, all were evaluated for clinical, instrumental, hemodynamic, and laboratory parameters. Diagnosis and treatment of complications, assessment of the relationship of factors associated with the development of these pathological conditions were carried out.

Results. A comprehensive assessment of the parameters revealed that age over 50 years, the presence of proven antiphospholipid syndrome (AFS) were independently associated with a higher frequency of adverse surgical outcomes and in-hospital complications. Older age and a history of smoking were independently associated with a greater likelihood of developing reperfusion pulmonary edema. The probability of developing transient neurological complications is independently associated with a long duration of deep hypothermic circulatory arrest (DHCA), an increased

level of D-dimer. A greater age and longer duration of ventilation are independently associated with the likelihood of developing acute kidney injury (AKI). A higher level of antithrombin III and the presence of AFS were independently associated with the likelihood of developing prolonged ventilation.

Conclusion. When selecting candidates for surgery, in addition to the generally accepted clinical and instrumental parameters, it is necessary to take into account a history of Smoking, an increase in d-dimer, and the presence of AFS. Patients with this pathology need a more thorough risk assessment, correction of target levels of activated partial thromboplastin time (aPTT), activated clotting time (ACT) due to their falsely inflated indicators, and further development of standards for perioperative support. The main principle of cardiological support of the operation is the earliest possible diagnosis of all known perioperative complications and the rapid start of their treatment, which ensures the stabilization of the patient's condition in 85% of cases in the hospital period. In the postoperative period, an early transition from ventilator to independent breathing is indicated for the prevention of associated complications, including AKI.

Keywords: pulmonary thromboendarterectomy, reperfusion pulmonary edema, acute kidney injury, antiphospholipid syndrome.

Conflict of Interest: No conflict of interest to declare.

Contribution of the authors: All authors meet the ICMJE criteria for authorship.

Information and Ethical Compliance in Research: The study was carried

out in accordance with Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the clinical center. Written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment.

✉ TSYRENOV.DAMBA@YANDEX.RU

For quotation: Damba D. Tsyrenov, Renat S. Akchurin, Kirill V. Mershin, Evgeny A. Tabakyan, Elina E. Vlasova, Vilnur V. Gazizov, Said K. Kurbanov, Ivan V. Starostin. Cardiological aspects of the perioperative management of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary thromboendarterectomy. Eurasian heart journal. 2021;(1):94-104 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-94-104>

Received: 14.01.2021 | **Revision Received:** 21.01.2021 | **Accepted:** 02.02.2021

© Damba D. Tsyrenov, Renat S. Akchurin, Kirill V. Mershin, Evgeny A. Tabakyan, Elina E. Vlasova, Vilnur V. Gazizov, Said K. Kurbanov, Ivan V. Starostin

ВВЕДЕНИЕ

Методом выбора в лечении больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией является легочная тромбэндартерэктомия (ТЭЭ) [1]. Вместе с тем, как и при любой операции, после ТЭЭ возможно развитие некоторых осложнений, в том числе специфических для данного вмешательства: реперфузионный отек легких (РОЛ), резидуальная легочная гипертензия (РЛГ), правожелудочковая сердечная недостаточность (ПЖСН), легочное кровотечение, преходящие неврологические нарушения. Следует обратить внимание, что под резидуальной ЛГ авторы понимают повышение ЛСС более 400-500 дин·с·см⁻⁵ [2-4].

В нашей стране метод ТЭЭ внедрен относительно недавно [5-8]. В некоторых зарубежных и российских источниках выделены предикторы госпитальной и отдаленной смертности, в то время как, попытки прогнозирования конкретных осложнений встречаются в единичных исследованиях [3,9-11]. Актуальны вопросы поиска факторов, ассоциированных с вероятностью развития как неблагоприятного исхода в целом, так и отдельных патологических состояний, а также пути оптимизации периоперационного ведения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2010 по 2018 гг. на базе ИКК им. А.Л. Мясникова 52 пациентам с ХТЭЛГ выполнена ТЭЭ, в 5 случаях в сочетании с коронарным шунтированием, что явилось критерием исключения по причине возможного влияния на функцию левого желудочка и посткапиллярную легочную гипертензию.

В исследование было включено 47 больных. Больные наблюдались в течение внутригоспитального периода, всем проводилась оценка клинических, инструментальных, гемодинамических, лабораторных параметров.

Общая группа (n=47) представлена 29 мужчинами (61,7%), 18 женщинами (38,3%). Средний возраст больных составил 50,7±13,3 лет, минимальный – 26, максимальный – 74. Количество больных со 2 ф.к. составило 9 (19,1%), 3 ф.к. – 26 (55,4%), 4 ф.к. – 12 (25,5%). Подробная характеристика клинико-инструментальных и лабораторных параметров больных представлена в таблице 1.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения функционального класса всем пациентам проводился тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) по стандартному

Таблица 1. Исходные клинико-инструментальные и лабораторные параметры общей группы больных
Table 1. Initial clinical, instrumental and laboratory parameters of the general group of patients

параметр	$\mu \pm \sigma$	M [p25: p75]	min	max	n
возраст, лет	50,7 ±13,3	54 [37:59]	26	74	47
имт, кг/м ²	27,5 ±4,4	27 [24:31]	20	36	47
ппт, м ²	2,0 ±0,2	1,99 [1,82: 2,07]	1,56	2,33	47
анамнез лг до операции, лет	5,5±5,2	5 [2:6]	0,5	30	47
фк_воз	3,1 ±0,7	3 [3:4]	2	4	47
т6мх, м	267,0 ±123,5	250 [163: 346]	94	554	47
одышка_Борг, балл	5,4 ±1,8	6 [4:7]	0,5	8	47
BNP, пг/мл	347,0±294,0	357 [112: 448]	11	1574	47
жел_вдох, % от должного	100,5±15,6	98 [90:109]	67	144	47
офв1/фжел	3,8±14,8	0,77 [0,74: 0,81]	0,59	80	47
офв1, % от должного	99,0±15,7	97 [89:110]	62	138	47
пор_сегм_артер_прав	6,8±1,5	7 [6:8]	3	9	47
пор_сегм_артер_лев	5,4±1,4	5 [5:6]	3	8	47
сдла_эхо, мм рт.ст.	86,7±20,6	86 [73:100]	35	130	47
размер ла, мм	32,4±4,1	32 [30:34]	25	42	47
площадь пп, см ²	27,7±8,9	26 [20:33]	13	54	47
кдр_лж, мм	44,8±5,1	46 [41:48]	30	52	47
баз.р. пж, мм	49,8±7,9	48 [45:53]	30	68	47
TAPSE, см	1,4±0,4	1,4 [1,1:1,5]	0,7	2,5	47
сатур_арт.крови, %	92,9±3,7	93 [90:96]	86	99	47
сатур_вен.крови, %	56,7±7,8	58 [53:62]	35	68	47
сдла_кпос, мм рт.ст.	85,8±17,4	85 [72:99]	48	128	47
ср_дла_кпос, мм рт.ст.	48,8±9,8	47 [41:55]	31	80	47
ср_дпп, мм рт.ст.	9,1±5,1	8 [6:11]	2	27	47
св, л/мин	3,7±0,9	3,5 [3:4,3]	1,9	6,1	47
си, л/мин/м ²	1,9±0,5	1,8 [1,6:2,2]	0,9	3,8	47
лсс, дин·сек/см ⁵	958,4±317,9	889 [742:1188]	388	1642	47

Примечание: μ – среднее значение, σ – стандартное отклонение, M – медиана, p25 – 25-й процентиль; p75 – 75-й процентиль, min – минимальное значение, max – максимальное значение, n – количество наблюдений.

Note: μ – mean, σ – standard deviation, M – median, p25 is the 25th percentile; p75 – 75th percentile, min – minimum value, max – maximum value, n is the number of cases.

протоколу с оценкой выраженности одышки по 10-балльной шкале Борга, насыщения артериальной крови кислородом (SpO₂) с помощью пульсоксиметра.

Электрокардиографическое, рентгенологическое исследование, спирометрия проводились по стандартным протоколам. Трансторакальная комплексная эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась с оценкой следующих показателей: конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) по Симпсону; базальный переднезадний размер правого желудочка (ПЗР ПЖ), диаметр ствола ЛА; площадь правого предсердия, степень трикуспидальной регургитации, систолическое давление легочной артерии (СДЛА). Оценка сократительной функции правого желудочка выполнялась с помощью показателя систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE).

Всем пациентам проводилась катетеризация правых отделов сердца (КПОС) с целью определения гемодинамических и расчетных показателей (систолическое, диастолическое, среднее давление в легочной артерии (срДЛА), давление в правом предсердии, правом желудочке, давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), сердечный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), сатурация кислорода в артериальной и смешанной венозной крови).

ЛСС рассчитывалось по формуле: $ЛСС = (срДЛА - ДЗЛА) \times 80 / СВ$. При необходимости проводился расчет отношения системного кровотока к легочному для определения наличия и направления сброса крови.

Одномоментно выполнялась инвазивная ангиопульмонография в режиме субтракции в прямой и боковой проекциях для выявления поражения легочного сосудистого русла.

Мультиспиральная компьютерная томография в режиме ангиопульмонографии (МСКТ-АПГ). Исследование проводилось на мультиспиральном (64-срезовом) компьютерном томографе «Aquilion» (Toshiba, Япония) с контрастированием, ЭКГ-синхронизацией.

С целью детальной топографической оценки обструктивного поражения, выполнялось сопоставление данных инвазивной ангиопульмонографии и МСКТ-АПГ. При МСКТ-АПГ также проводился поиск значимой патологии легких.

Пациентам старше 45 лет выполнялась коронарография с целью исключения гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий.

Всем больным проводились исследования клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы: в том числе МНО, АЧТВ, Д-димера, фибриногена (ACL TOP IL, USA), активированного времени свертывания (ACT Plus Medtronic, США), BNP (Architect i1000 Abbot), антифосфолипидных антител (наборы для ИФА Anti-Cardiolipin IgG/IgM Orgentec, Germany), антитромбина III (STA-compact Diagnostica Stago, Франция), мутаций протромбина и фактора свертывания V и других врожденных тромбофилий. Оценка риска госпитальной смерти также проводилась по общепризнанной шкале Euroscore II [12].

Перед операцией большинство пациентов получали ЛАГ-специфическую терапию, диуретические препараты, антикоагулянты.

Операция ТЭЭ проводилась в отделе сердечно-сосудистой хирургии (Руководитель: д.м.н. профессор, академик РАН Акчури Р.С.). Для обеспечения «сухого» операционного поля выполнялись глубокие гипотермические циркуляторные аресты (ГГЦА) со снижением температуры тела до 19-22°C. Между ГГЦА проводилась реперфузия от 12 до 20 минут.

Критерии выявления осложнений

Для выявления реперфузионного отека легких (РОЛ) использованы следующие критерии: появление новых альвеолярных/интерстициальных инфильтратов на рентгенограмме органов грудной клетки и/или гипоксемии, которую невозможно было объяснить другими причинами. Критерий гипоксемии: сатурация крови кислородом (SpO₂) ≤ 90 % и/или парциальное давление кислорода в артериальной крови PaO₂ ≤ 60 мм рт. ст.

Критерием резидуальной ЛГ явилось повышение ЛСС более 400 дин·с·см⁻⁵ в раннем послеоперационном периоде. Для выявления таких осложнений, как ПЖСН, кровотечение из послеоперационной раны, использованы общепризнанные критерии. ПЖСН выставилась в случаях повышения центрального венозного давления (ЦВД) более 14 мм рт.ст. при ДЗЛА менее 15 мм рт.ст. в сочетании со снижением сократительной способности ПЖ по Эхо-КГ, требующего применения допамина/добутамина или адреналина для компенсации состояния.

Критерий хирургического кровотечения: скорость отделяемого по дренажам, равная 200 мл в час в течении 3 часов или 300 мл в час в течение 2 часов, либо более 1000 мл кровопотери в сутки. Критерий продленной ИВЛ – продолжительность более 48 часов. ОПП выставилось согласно международной классификации RIFLE.

Неврологические осложнения подтверждались специалистом неврологом, выставившим собственное заключение после осмотра, при необходимости назначались КТ, МРТ головного мозга.

Лечение в отделении реанимации

Лечение в отделении реанимации проводилось не менее двух суток. Осуществлялся контроль параметров гемодинамики до стабилизации состояния пациентов с помощью катетера Свана-Ганца, особое внимание уделялось контролю наполнения ПЖ. Осуществлялся контроль газового состава артериальной и венозной крови, клинического и биохимического анализов крови, АЧТВ, АВС, ЭКГ. Проводился контроль рентгенограмм органов грудной. После прекращения оттока геморрагического отделяемого по дренажам, начиналась постоянная внутривенная инфузия НФГ с исходной скоростью 100 ед/час, далее осуществлялось ее постепенное увеличение до 500-800 ед/час под контролем АЧТВ, АВС.

ИВЛ продолжалась до стабилизации состояния больных, показателей гемодинамики, газового состава артериальной и венозной крови. При неосложненном течении экстубация проводилась к 16-24 часу после операции.

Лечение в отделении ССХ в раннем послеоперационном периоде

В отделении сердечно-сосудистой хирургии продолжалась антикоагулянтная терапия, для достижения целевого уровня АЧТВ 60-80 с проводилось постепенное увеличение скорости инфузии НФГ до 1000 ед/час (24000 ед/сутки) и более. К 4-5 суткам выполнялся переход с НФГ на НМГ, контроль рентгенографии ОГК и Эхо-КГ для исключения наличия воздуха, патологического количества жидкости в перикардимальной и плевральных полостях. В дальнейшем начиналась терапия Варфарином. При достижении нижней границы целевого для данной категории больных уровня МНО, равного 2,5, прекращались инъекции НМГ.

Также проводилась антибактериальная терапия, по показаниям назначались диуретические, ЛАГ-специфические препараты. Выполнялась дыхательная гимнастика, активизация больных с ежедневным увеличением объема движений, дистанции ходьбы. Проводился контроль клинического, биохимического анализов крови, коагулограммы, BNP, клинического анализа мочи, рентгенографии ОГК, ЭКГ, ЭхоКГ в динамике, в некоторых случаях МСКТ-ангиопульмонография.

Статистическая обработка полученных результатов

Анализ проводился с использованием компьютерного статистического пакета «Stata, версия 15» (StataCorporation, США) с дополнительными модулями. При нормальном типе распределения количественные переменные из двух независимых групп сравнивались методом t-критерия для независимых выборок (и t-тест для зависимых выборок, соответственно). При ненормальном распределении использованы критерии Манна-Уитни для двух групп, Краскелла-Уоллиса для трех и более групп. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2), точного теста Фишера (при $n \leq 5$ в одной из подгрупп). Корреляции между переменными анализировались по методу Пирсона (при нормальном распределении) и по методу Спирмена в иных случаях. В однофакторном анализе за уровень статистической значимости тестов принято $\alpha = 5\%$ ($p < 0.05$).

Все факторы в многофакторных моделях проверены на возможную нелинейность связи с зависимой переменной. Результаты множественных логистических регрессионных моделей представлены в виде отношений шансов, 95% доверительного интервала, уровня статистической значимости p . Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась с использованием теста согласия Хосмера-Лемешова. Использован стандартный анализ ROC-кривых, поиск порогового значения диагностического показателя. В многофакторных логистических моделях за уровень статистической значимости принято $\alpha = 0.05$ ($p < 0.05$).

Многофакторный анализ взаимосвязи параметров с развитием осложнений

В многофакторном анализе использованы следующие дооперационные параметры пациентов: возраст, пол, рост, вес, площадь поверхности тела (ППТ), анамнез ХТЭЛГ до ТЭЭ, курение в анамнезе, дистанция в тбмх, класс одышки по боргу, фк ХТЭЛГ согласно ВОЗ, уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP), креатинина, наличие ХБП, ЖЕЛ вдоха, ОФВ1 сек/ФЖЕЛ, ОФВ1 сек, количество пораженных сегментарных артерий в каждом легком, эхокардиографические параметры (СДЛА, диаметр ЛА, площадь ПП, степень трикуспидальной регургитации, КДР ЛЖ, базальный размер ПЖ, выраженность систолической экскурсии кольца ТК, наличие перикардального выпота, ФВ ЛЖ по Симпсону, гемодинамические параметры (среднее давление в правом предсердии, среднее давление в легочной артерии, сердечный выброс, сердечный индекс, ЛСС, индекс ЛСС), сатурация артериальной крови, сатурация венозной крови, продолжительность искусственного кровообращения, пережатия аорты, ГГЦА, количество ГГЦА, прием терапии до госпитализации (ЛАГ-специфической терапии, петлевых диуретиков, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, антагонистов кальция).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группу 1 ($n=20$) внесены пациенты, у которых развилось одно или несколько из перечисленных осложнений: реперфу-

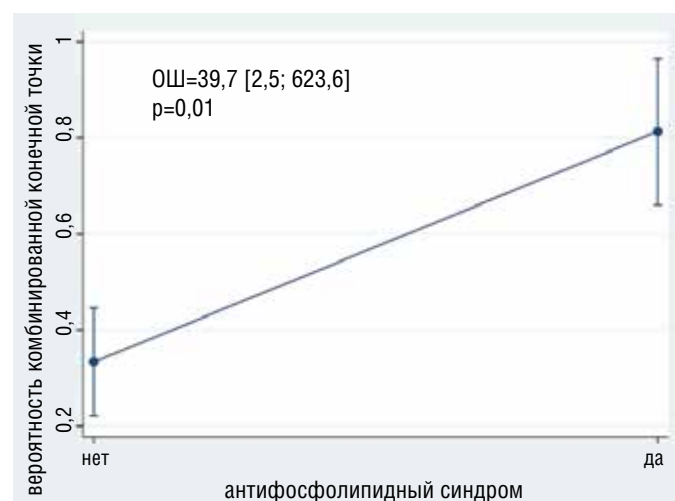
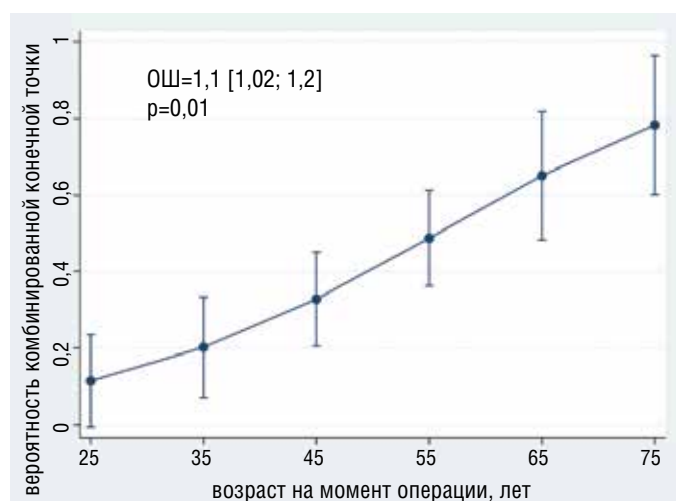


Рисунок 1. Ассоциация возраста и АФС с вероятностью развития ККТ

Figure 1. Association of age and AFS with the probability of developing a composite endpoint

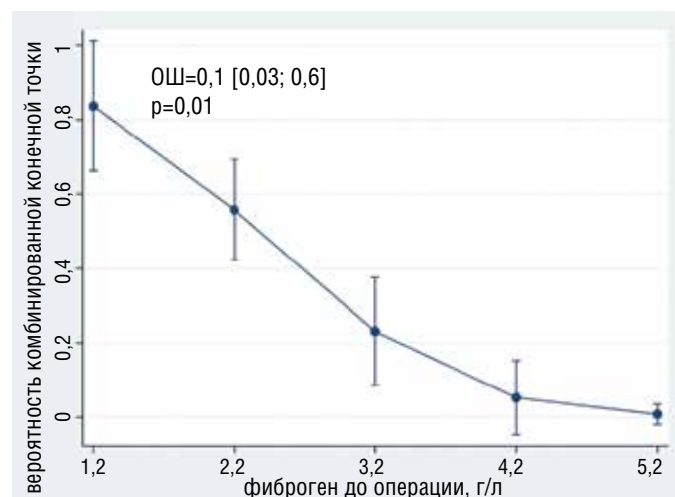
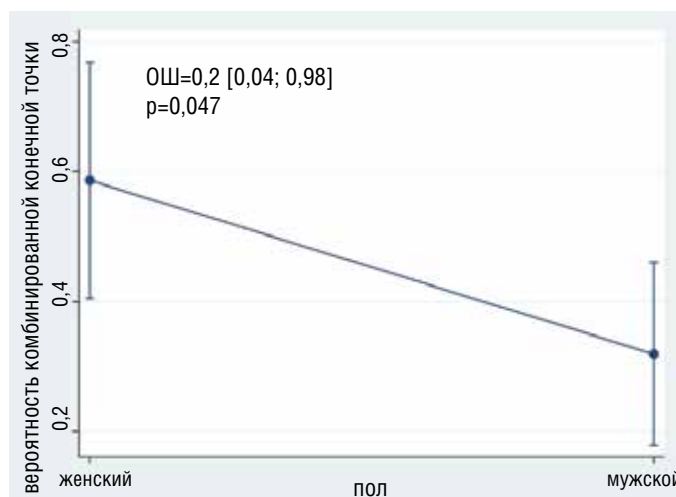


Рисунок 2. Ассоциация пола и уровня фибриногена с вероятностью развития ККТ

Figure 2. Association of gender and fibrinogen level with the probability of developing a composite endpoint

зионный отек легких ($n=8$ или 17%), резидуальная легочная гипертензия ($n=3$ или 6,4%), правожелудочковая сердечная недостаточность ($n=1$ или 2,1%), острое повреждение почек ($n=10$ или 21,2%), неврологические осложнения ($n=8$ или 17%), кровотечения из послеоперационной раны ($n=3$ или 6,4%), случаи внутригоспитальной смерти ($n=2$ или 4,2%). Пациенты с данными осложнениями ($n=20$), в том числе 2 случая (4,2%) внутригоспитальной смерти объединены нами в комбинированную конечную точку (ККТ).

Следует отметить, что 2 случая внутригоспитальной смерти развились в первой выборке пяти пациентов. В одном случае летальный исход наступил в результате интраоперационного легочного кровотечения, во втором – в связи с развитием катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС) в виде массивного тромбоза артерий внутренних органов и прогрессирующей полиорганной недостаточности.

У 8 пациентов было выявлено одновременное развитие нескольких осложнений. Следует подчеркнуть, что степень выраженности каждого патологического состояния варьировалась от легкой до тяжелой. Несколько случаев РОЛ были представлены лишь рентгенологическими изменениями, без значимого влияния на гемодинамические и показатели газового состава крови. Продленная ИВЛ потребовалась в 14 случаях (29,8%).

В группу 2 ($n=27$) вошли пациенты с неосложненным «гладким» послеоперационным течением.

В результате многофакторного логистического анализа выявлено, что с большей вероятностью развития ККТ независимо ассоциированы больший возраст ($ОШ=1.1$, 95% ДИ [1,02-1,2], $p=0,01$) и наличие у больного АФС ($ОШ=39.7$, 95% ДИ [2,5-623,6], $p=0,01$) (рис. 1); с меньшей вероятностью развития ККТ независимо ассоциированы мужской пол ($ОШ=0,19$, 95% ДИ [0,04-0,98], $p=0,047$), больший уровень фибриногена ($ОШ=0,13$, 95% ДИ [0,03-0,61], $p=0,01$) (рис. 2). Общая статистика анализа хи-квадрат (4) = 18,0, $p=0,001$, псевдокоэффициент детерминации $R^2 = 0,281$.

На графике представлена кривая ROC для данного анализа, площадь под кривой = 0,8389 (рис. 3), отражающая качество классификации. Наибольшая корректность анализа (72,3%) достигнута при значении отрезной точки, равной 0,4, при этом чувствительность составила 70%, специфичность – 74%, положительная предсказательная способность – 66,67%, отрицательная предсказательная способность – 76,9%.

В результате анализа выявлено, что с большей вероятностью развития реперфузионного отека легких (РОЛ) независимо ассоциированы больший возраст ($ОШ=1.2$, 95% ДИ [1,05-1,4], $p=0,009$), курение в анамнезе ($ОШ= 16.5$, 95% ДИ [0,94-289], $p=0,05$) (рис. 4).

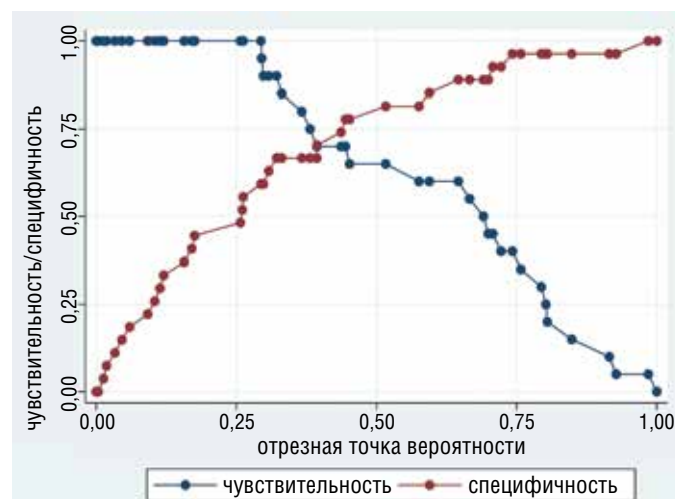
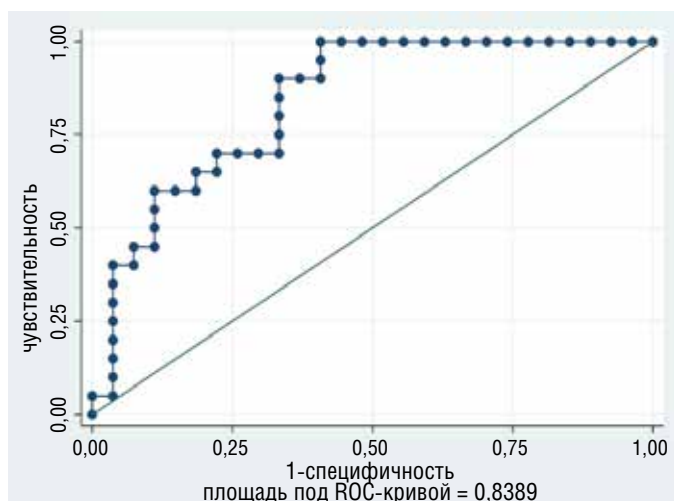


Рисунок 3. Кривая ROC анализа ККТ, чувствительность и специфичность для разных величин отрезной точки анализа ККТ
Figure 3. ROC curve of analysis, sensitivity and specificity for different values of the cut-off point of the composite endpoint analysis

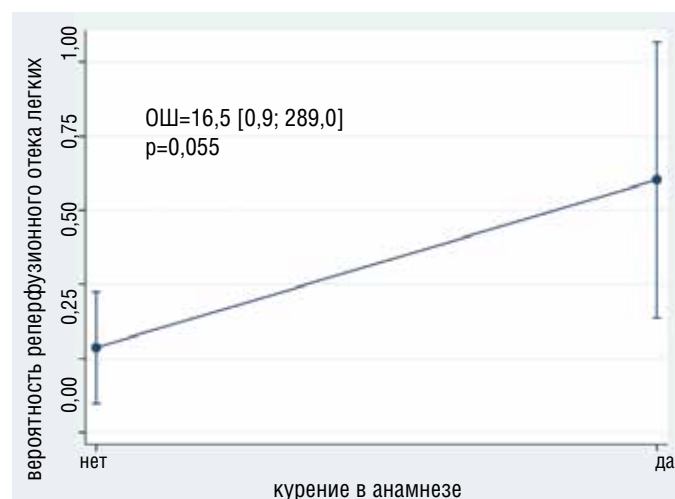
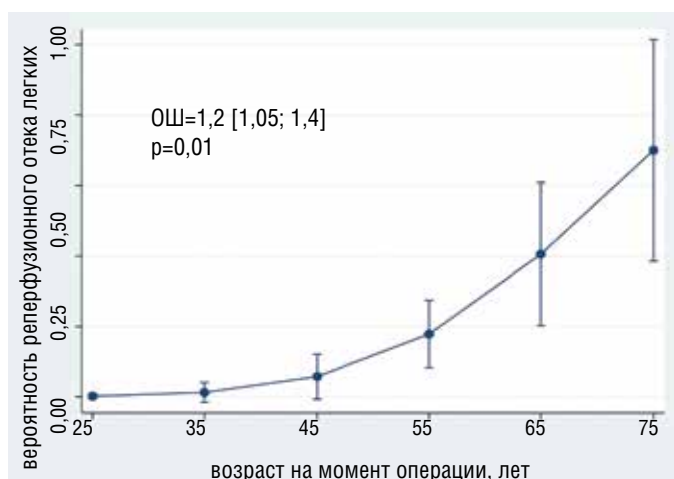


Рисунок 4. Ассоциация возраста и курения с вероятностью развития реперфузионного отека легких
Figure 4. Association of age and smoking with the probability of developing reperfusion pulmonary edema

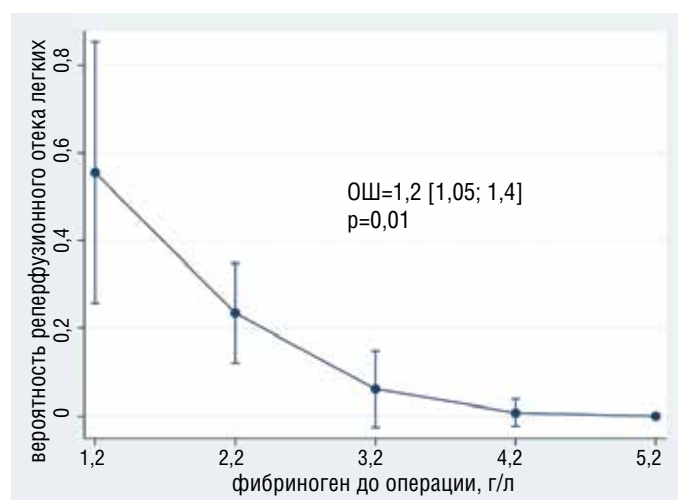


Рисунок 5. Ассоциация уровня фибриногена с вероятностью развития реперфузионного отека легких
Figure 5. Association of fibrinogen levels with the probability of developing reperfusion pulmonary edema

Площадь под ROC-кривой = 0,923. Наибольшая корректность анализа (89,4%) достигнута при значении отрезной точки большей или равной 0,3; при этом чувствительность составила – 70%, специфичность – 74%, положительная предсказательная способность – 66,67%, отрицательная предсказательная способность – 76,9%.

В результате многофакторного логистического анализа выявлено, что с большей вероятностью развития ОПП независимо ассоциированы больший возраст (ОШ=1.27, 95% ДИ [1,04-1,65], $p=0,018$) и большая длительность ИВЛ (ОШ=1.03, 95% ДИ [1,002-1,05], $p=0,032$) (рис. 6). Общая статистика модели хи-квадрат = 28,55, $p<0,0005$, псевдокоэффициент детерминации $R^2 = 0,5927$. Наибольшая корректность анализа (86,9%) достигнута при значении отрезной точки большей или равной 0,35; при этом чувствительность составила – 80%, специфичность – 88,9%, положительная предсказательная способность – 66,7%, отрицательная предсказательная способность – 94,1%.

В результате многофакторного логистического моделирования выявлено, что с большей вероятностью развития переходящих неврологических осложнений независимо ассоциированы большее общее время ГГЦА (ОШ=1.2, 95% ДИ [1,03-1,32], $p=0,02$), больший уровень д-димера (ОШ=6.64, 95% ДИ [1,12-39,37], $p=0,037$) (рис. 7), больший уровень ОФВ1 (ОШ=1.2, 95% ДИ [1,03-1,3], $p=0,01$) (рис. 8); с меньшей вероятностью раз-

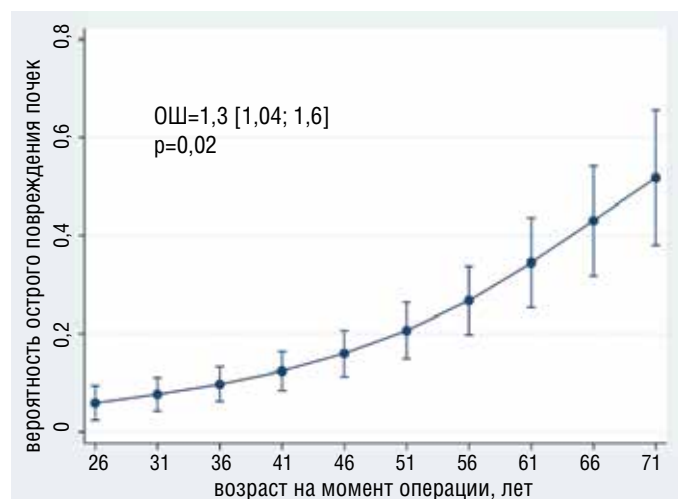


Рисунок 6. Ассоциация возраста и продленной ИВЛ с вероятностью развития ОПП
Figure 6. Association of age and prolonged mechanical ventilation with the probability of AKI development

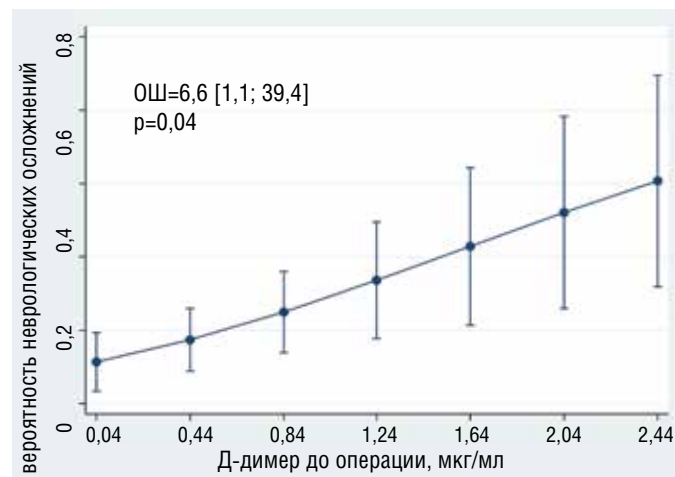
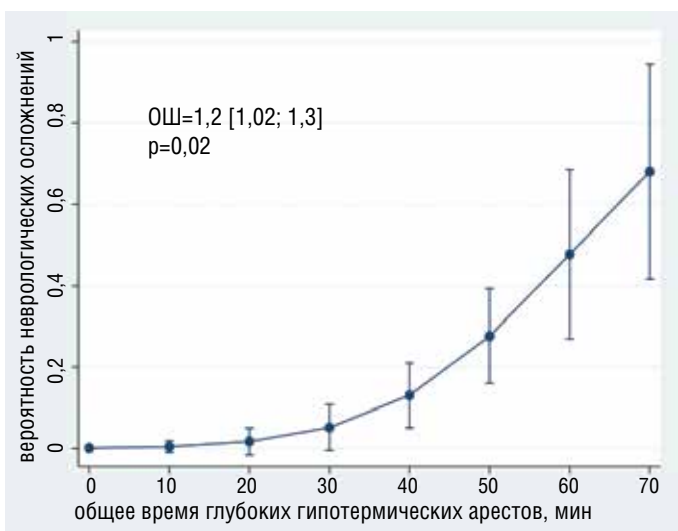
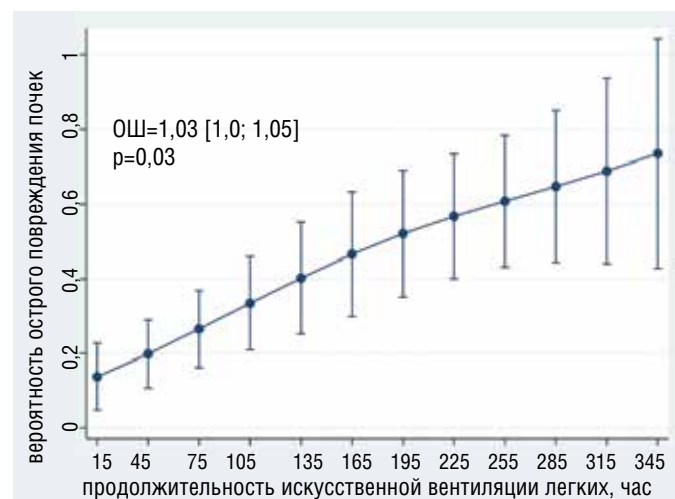


Рисунок 7. Ассоциация общего времени ГГЦА и д-димера с вероятностью развития переходящих неврологических осложнений
Figure 7. Association of the total time of deep hypothermic circulatory arrest and d-dimer with the probability of developing transient neurological complications

вития преходящих неврологических осложнений независимо ассоциирован больший возраст ($ОШ=0,9$, 95% ДИ $[0,8-0,99]$, $p=0,03$) (рис. 8).

Общая статистика модели хи-квадрат = 14,83, $p<0,0005$, псевдокоэффициент детерминации $R^2 = 0,3458$. С увеличением возраста, согласно анализу, наблюдается заметное снижение вероятности развития преходящих неврологических осложне-

ний. Наибольшая корректность анализа (83%) достигнута при значении отрезной точки большей или равной 0,37; при этом чувствительность составила – 75%, специфичность – 84,6%, положительная предсказательная способность – 50%, отрицательная предсказательная способность – 94,3%.

В результате многофакторного логистического моделирования выявлено, что с большей вероятностью развития продленной (бо-

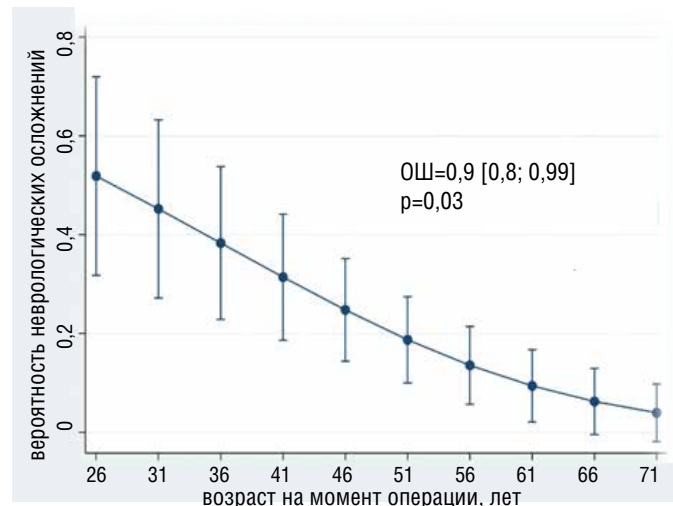
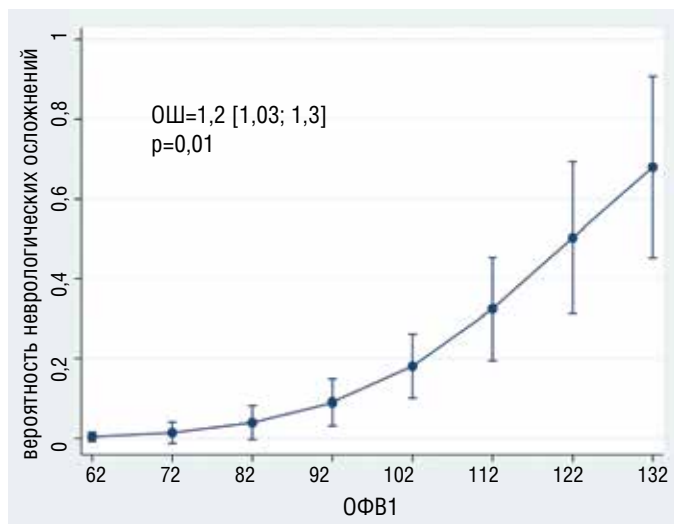


Рисунок 8. Ассоциация ОФВ1 и возраста с вероятностью развития преходящих неврологических осложнений

Figure 8. Association of FEV1 and age with the probability of developing transient neurological complications

Примечание: ОФВ1 отражено в процентах от должного, Note: FEV1 is reflected as a percentage of due

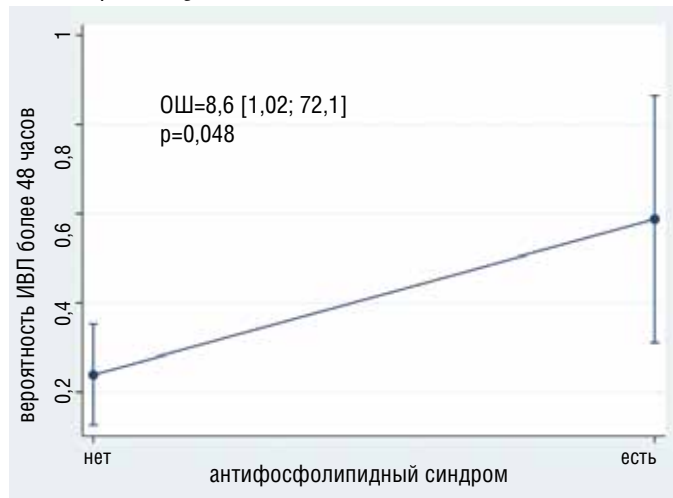
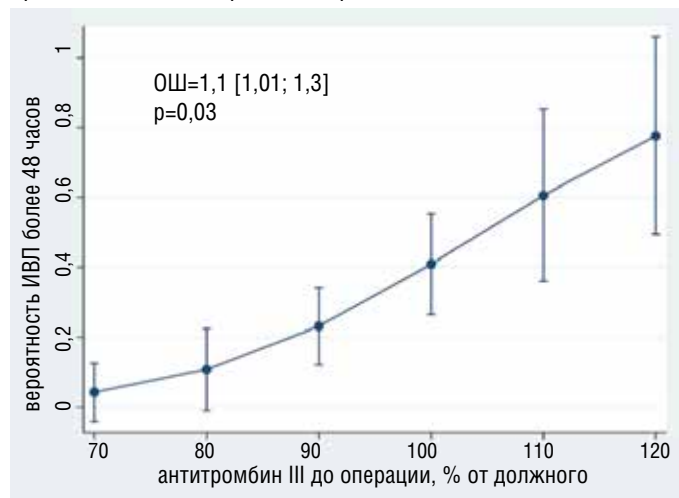


Рисунок 9. Ассоциация антиромбина III и АФС с вероятностью продленной ИВЛ

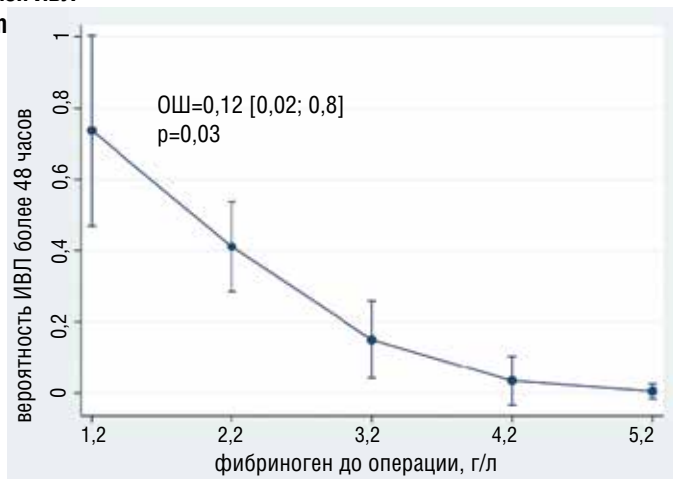
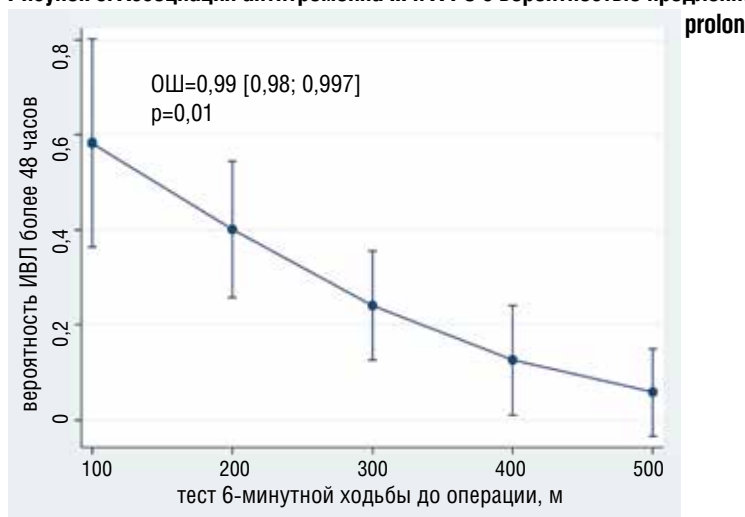


Рисунок 10. Ассоциация дистанции Т6МХ и уровня фибриногена с вероятностью продленной ИВЛ

Figure 10. Association of Six Minute Walk Test distance and fibrinogen level with probability of prolonged mechanical ventilation

лее 48 часов) ИВЛ независимо ассоциированы больший уровень антитромбина 3 (ОШ=1.13, 95% ДИ [1,01-1,25], $p=0,0026$), наличие антифосфолипидного синдрома (ОШ=8.5, 95% ДИ [1,01-72], $p=0,048$) (рис. 9); с меньшей вероятностью развития продленной ИВЛ независимо ассоциированы большая дистанция в Т6МХ (ОШ=0.98, 95% ДИ [0,98-0,99], $p=0,014$), больший уровень фибриногена (ОШ=0.11, 95% ДИ [0,018-0,78], $p=0,027$) (рис. 10). Общая статистика анализа хи-квадрат (4) = 14,59, $p=0,0056$, псевдокоэффициент детерминации $R^2 = 0,2549$.

Оценка эффективности операции

ТЭЭ у больных обеих групп

В задачи данного исследования не входила количественная и качественная оценка изменений легочного сосудистого русла у пациентов после ТЭЭ в раннем послеоперационном

периоде, селективная ангиопульмонография или МСКТ-ангиопульмонография рутинно не проводились. В собственном исследовании оценка результата ТЭЭ выполнялась по гемодинамическим (табл. 2), эхокардиографическим (табл. 3), клиническим параметрам и по лабораторным показателям.

В группе с неосложненным послеоперационным течением к окончанию 1 суток наблюдалась нормализация значений ср.ДЛА, СВ (рис. 11) и СИ. ЛСС и индекс ЛСС приблизились к норме (рис. 11).

В обеих группах по результатам Эхо-КГ наблюдалось значительное снижение СДЛА, обратное ремоделирование правых камер сердца, улучшение сократимости ПЖ.

Во внутригоспитальном периоде к 9-12 суткам зарегистрировано значительное снижение концентрации BNP в обеих груп-

Таблица 2. Изменение гемодинамических показателей к окончанию первых послеоперационных суток по сравнению с дооперационными

Table 2. Changes in hemodynamic parameters by the end of the first postoperative day compared to preoperative ones

Параметр	Группа 1 (n=19)*	Группа 2 (n=27)	p
Δ Ср.ДЛА, мм рт.ст.	$-19,1 \pm 9,1$	$-24,07 \pm 9,$	0,06
Δ СВ, л/мин	$1,07 \pm 1,04$	$1,9 \pm 1,35$	0,03
Δ СИ, л/мин/м ²	$0,63 \pm 0,56$	$1,0 \pm 0,74$	0,06
Δ ЛСС, дин*сек/см ⁵	$-571,9 \pm 225,9$	$-721,2 \pm 345$	0,08

Примечание: * – один случай интраоперационной смерти исключен из анализа

Note: * – one case of intraoperative death was excluded from the analysis

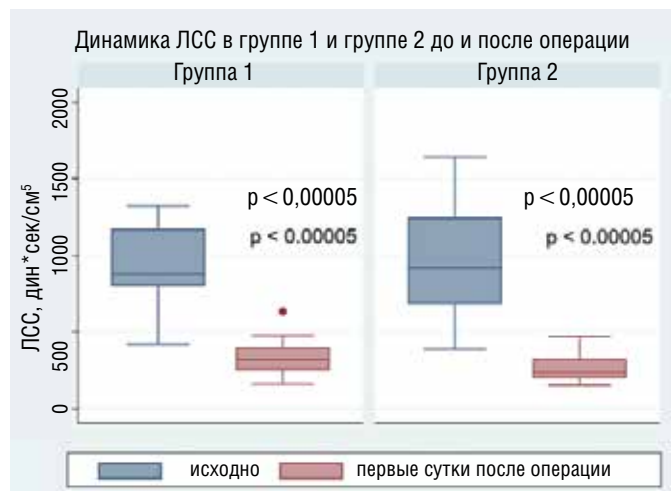
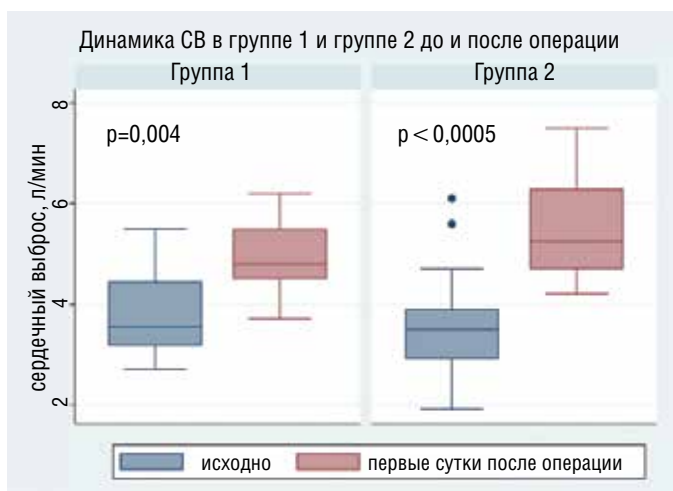


Рисунок 11. Динамика сердечного выброса и ЛСС в обеих группах

Figure 11. Dynamics of cardiac output and pulmonary vascular resistance in both groups

Таблица 3. Сравнение динамики эхокардиографических показателей в обеих группах

Table 3. Comparison of the dynamics of echocardiographic parameters in both groups

Параметры ЭхоКГ	Группа 1 (n=18)*	Группа 2 (n=27)	p
Δ СДЛА, мм рт.ст.	$-39,8 \pm 17,7$	$-54,8 \pm 5,3$	<0,05
Δ Размер ЛА, мм	$-4,1 \pm 3,1$	$-3,3 \pm 2,2$	>0,05
Δ S ПП, см ²	$-7,1 \pm 6,3$	$-6,8 \pm 4,4$	>0,05
Δ БР ПЖ, мм	$-8 \pm 5,9$	$-7,2 \pm 7,0$	>0,05
Δ TAPSE, см	$0,21 \pm 0,18$	$0,24 \pm 0,21$	>0,05

* – два летальных случая исключены из анализа динамики

* – two fatal cases were excluded from the analysis of the dynamics

пах: с 372 [111:568] до 85 [68:152] ($p=0,06$) и с 361 [151:412] до 78 [46:97] пг/мл ($p<0,00005$) соответственно, что указывает на уменьшение выраженности или на регрессирование сердечной недостаточности после ТЭЭ (рис. 12). При межгрупповом анализе исходного значения BNP уровень статистической значимости составил $p=0,89$.

Ко дню выписки из стационара у пациентов обеих групп отмечалось выраженное, статистически значимое увеличение дистанции в Т6МХ с 209 [166:324] до 472 [407:538] и с 293 [173:345] до 480 [456:529] метров соответственно. При межгрупповом анализе исходной дистанции Т6МХ уровень статистической значимости составил $p=0,767$, для послеоперационной дистанции Т6МХ $p=0,381$, при внутригрупповом анализе $p<0,001$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Реперфузионный отек легких или реперфузионное повреждение легких является одним из наиболее частых (от 10 до 40%) послеоперационных осложнений, повышающих риск смерти [13]. Тяжесть РОЛ варьирует от легкого и кратковременного до тяжелого и продолжительного. Наличие гипоксемии, связанной с образованием инфильтрата в легочной паренхиме, служит признаком выраженного РОЛ [13]. По собственным результатам РОЛ зарегистрирован в 8 случаях (17%), однако, в 7 из них осложнение носило легкое течение, выявленное только рентгенологически, без значимого изменения газового состава крови. Все случаи РОЛ были купированы в течение 1-2 суток.

В настоящем исследовании с повышением возраста более 55 лет значимо возрастала ассоциация с вероятностью развития РОЛ в раннем послеоперационном периоде, что может быть обусловлено снижением компенсаторных резервов у данной категории пациентов. Курение, вероятно, увеличивает риск проницаемости стенки легочных артерий, что создает предпосылки для РОЛ. Связь большего уровня фибриногена со сниженным риском развития РОЛ, возможно, обусловлена лучшей синтетической способностью печени без застойной ПЖСН по сравнению с таковой на фоне застойной ПЖСН. Данный вопрос требует дальнейшего изучения на более широкой выборке пациентов.

Резидуальная легочная гипертензия (РЛГ), по данным одних авторов развивается у 5%-35%, по результатам других – у 10-14% пациентов, является одной из наиболее частых причин смертности [2-5,10]. Основным фактором, влияющим на развитие данного осложнения, является полноценность тромбэндартерэктомии. Вместе с тем, в поддержание РЛГ может вносить вклад патология микрососудистого русла [2-5,10]. В собственном исследовании РЛГ была выявлена в 6,4% случаев. Данным пациентам проводилась ЛАГ-специфическая терапия ингаляционным илопростом, продленная ИВЛ, диуретическая терапия. При выписке состояние пациентов расценено как удовлетворительное, были даны рекомендации продолжить ЛАГ-специфическую терапию (илопрост, риоцигуат), выполнить контрольную КПОС через 3-6 месяцев. В связи с небольшим количеством наблюдений многофакторный анализ отдельно для РЛГ, ПЖСН провести не удалось, однако данные состояния наряду с другими осложнениями и летальными исходами внесены в комбинированную конечную точку.

Особенностями операции ТЭЭ являются длительное ИК, ГГЦА, продолжительный этап согревания, что может повышать риск развития ОПП и неврологических осложнений. На рисунке 28 отражено заметное нарастание вероятности развития последних при превышении 40 минут ГГЦА. Полученные результаты анализа факторов, независимо ассоциированных с развитием ОПП, вероятно, можно объяснить ухудшением

фильтрационной функции почек с возрастом. Продленная ИВЛ нередко требуется пациентам со сниженным сердечным выбросом, соответствующей сниженной перфузией почек, что, в свою очередь, обуславливает повышение риска ОПП. Однако в собственной работе не удалось получить статистически значимой взаимосвязи между СВ, СИ, продолжительностью ГГЦА и риском развития ОПП.

Согласно результатам международного регистра ХТЭЛГ ($n=679$), в когорте оперированных больных ($n=386$) неврологические осложнения разной тяжести зарегистрированы в 11% случаев [3]. В рандомизированном контролируемом исследовании REACOG при сравнении группы антеградной перфузии головного мозга ($n=39$) с группой ГГЦА ($n=35$) частота развития неврологической патологии после ТЭЭ соответственно составила: тремор 12,8% и 11,4%, спутанное сознание и изменение настроения – у 10,2% и 14,2%, транзиторная ишемическая атака – 2% и 2,8% [14]. В собственном исследовании зарегистрировано 8 случаев (17%) преходящих неврологических осложнений. Характер осложнений включал постгипоксическую энцефалопатию, проявляющуюся преимущественно развитием экстрапирамидных хореоподобных гиперкинезов. С помощью визуализирующих методов диагностики (мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография) были исключены ишемические и геморрагические инсульты.

D'Armini с соавт. в проспективном исследовании ($n=184$) выявили влияние высокого титра антифосфолипидных антител на более частое развитие транзиторных неврологических осложнений (хорея, делирий, когнитивные дефекты) после ТЭЭ, без такого влияния на другие значимые осложнения и конечные точки [15]. В собственном исследовании подобных изменений при МРТ не выявлено, среди 8 пациентов с неврологическими нарушениями у 2 (25%) был ранее диагностирован АФС, тем не менее, получить статистической значимой взаимосвязи наличия АФС с вероятностью развития постгипоксической энцефалопатии не удалось.

Наличие АФС у пациента может быть ассоциировано с более частым развитием осложнений в раннем послеоперационном периоде, среди таких патологий: РОЛ, ОПП, полиорганная недостаточность, тромбоцитопения, неврологические осложнения. Указанный факт может вызвать у некоторых врачей мысль о внесении АФС в список противопоказаний к операции ТЭЭ. Такое утверждение, на наш взгляд, ошибочно. Собственный опыт и данные литературы доказывают, что у указанной категории больных можно добиться успешных результатов хирургического лечения при грамотном периоперационном ведении.

В нашем отделе осуществлялся тщательный контроль параметров свертывающей системы крови, особенно у пациентов с АФС. Известно, что при АФС часто показатели АЧТВ и АВС нередко оказываются ложно-повышенными. Также с АФС нередко ассоциирована тромбоцитопения. После плазмофильтрации во время ИК в сосудистом русле снижается уровень белков, в том числе антифосфолипидных антител. Кроме того, всем пациентам во время ИК вводился дексаметазон с целью профилактики аллергических реакций, что также снижает уровень антител.

Пациентам с ХТЭЛГ показано назначение лечебных доз антикоагулянтных препаратов, что повышает риск потенциальных кровотечений, особенно при тромбоцитопении. Грозное патологическое состояние, значительно ограничивающее выбор антикоагулянтных препаратов – это гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). В собственном исследовании наблюдалось 2 случая ГИТ. При развитии данной патологии у паци-

ентов проводилась замена в/в инфузии НФГ препаратом бивалирудин, НМГ – на фондапаринукс натрия в лечебной дозе, соответствующей массе тела.

С целью снижения риска развития ОПП исключалось проведение контрастных исследований за 3–4 суток до операции, строго соблюдался общепринятый протокол перфузии во время ИК, выполнялся контроль СИ, водного баланса и доз диуретических препаратов в периоперационном периоде.

Все пациенты с неврологическими осложнениями курировались совместно с врачами-неврологами. Нарушения были купированы применением малых нейролептиков, в частности, хлорпротиксеном, блокирующим дофаминовые рецепторы ЦНС, а также М-холиноблокатором бипериденом, блокирующим центральные н-холинорецепторы и периферическую м-холинергическую передачу возбуждения.

Несмотря на отягощенное течение раннего послеоперационного периода у пациентов в 1 группе (n=20), у 18 пациентов удалось стабилизировать состояние и добиться успешных результатов во внутригоспитальном периоде. Данный факт указывает на возможности медикаментозной периоперационной терапии, позволяющей купировать возможные осложнения.

В настоящем исследовании развилось 2 случая (4,2%) госпитальной смерти, что соответствует общемировым показателям госпитальной летальности, приближающимся к 5% [2-4,10,11].

Таким образом, несмотря на достаточно тяжелое исходное состояние кандидатов на ТЭЭ в собственном исследовании, удалось достичь удовлетворительных клинико-гемодинамических результатов лечения и снижения госпитальной летальности до значений, сопоставимых с таковыми в ведущих экспертных центрах мира.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При отборе кандидатов на операцию помимо общепринятых клинико-инструментальных параметров необходимо учитывать курение в анамнезе, повышение д-димера, наличие АФС. Пациенты с АФС нуждаются в более тщательной оценке риска, коррекции целевых уровней АЧТВ, АВС и в дальнейшей разработке стандартов периоперационного сопровождения. Основным принципом кардиологического сопровождения операции является максимально ранняя диагностика всех известных периоперационных осложнений и быстрое начало их лечения. В послеоперационном периоде показан ранний переход с ИВЛ на самостоятельное дыхание для профилактики ассоциированных осложнений, в том числе ОПП.

Коллектив авторов благодарит руководителей и всех сотрудников диагностических подразделений ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). (I часть). *Терапевтический архив* 2016; 9: 90–101. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(9):90-101 (in Russ.)] DOI:10.17116/terarkh201688990-101
2. Jenkins D., Madani M., Fadel E. et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 1601-1611. <https://doi.org/10.1183/16000617.0111-2016>
3. Mayer E., Jenkins D., Lindner J. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702–710. DOI:10.1016/j.jtcvs.2010.11.024

4. Kramm T., Eberle B., Guth S., Mayer E. Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28(6):882-888. DOI:10.1016/j.ejcts.2005.09.007
5. Акчурун Р.С., Мершин К.В., Лепилин М.Г. и соавт. Операции тромбэндартектomie из легочной артерии: состояние проблемы. *Consilium medicum* 2016; 5: 62-66. [Akchurin R.S., Mershin K.V., Lepilin M.G. et al. Pulmonary thromboendarterectomy: state of the problem. *Consilium medicum* 2016; 5: 62-66 (in Russ.)] DOI:10.26442/2075-1753_2016.5.62-66
6. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Чернявский М.А. и соавт. Хирургические технологии в лечении больных с хронической постэмболической легочной гипертензией. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016; 6:38-43. [Chernyavsky A.M., Edemsky, A.G., Chernyavsky M.A. et al. Surgical techniques in treatment of patients with chronic postembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery* 2016; 6:38-43(in Russ.)] DOI:10.17116/kardio20169638-43
7. Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Рахмонов К.Х. и соавт. Достижения и новые направления в хирургии легочной гипертензии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018; 60 (5): 384-389. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Rakhmonov K.H. et al. Achievements and new directions in the surgery of pulmonary hypertension. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2018; 60 (5): 384-389 (in Russ.)] DOI: 10.24022/0236-2791-2018-60-5-384-389
8. Симакова М.А., Карпова Д.В., Моисеева О.М. и соавт. Тромбэндартектomie из ветвей легочной артерии у пациента с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в условиях длительного циркуляторного ареста. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;3:63-69. [Simakova M.A., Karpova D.V., Moiseeva O.M. et al. Pulmonary endarterectomy under prolonged circulatory arrest in patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery* 2018;3:63-69 (in Russ.)] <https://doi.org/10.17116/kardio201811363>
9. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J. et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2016; 133: 859–871. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522
10. Madani M., Auger W.R., Pretorius V. et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97–103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.004>
11. Kunihiro T., Gerds J., Groesdonk H. et al. Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients. *Eur J of Cardiothorac Surg*. 2011; 40: 154-161. DOI:10.1016/j.ejcts.2010.10.043
12. Nashef S.A., Roques F., Sharples L.D. et al. EuroSCORE II. *Eur J of Cardiothorac Surg*.2012;41: 734–745. DOI: 10.1093/ejcts/ezs043.
13. Kerr K.M., Auger W.R., Marsh J. et al. Efficacy of Methylprednisolone in Preventing Lung Injury Following Pulmonary Thromboendarterectomy. *Chest*. 2012 Jan; 141(1): 27–35. DOI: 10.1378/chest.10-2639
14. Vuylsteke A., Sharples L., Charman G. et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2011. № 378. P. 1379-1387. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61144-6.
15. D'Armini A.M., Totaro P., Nicolardi S. et al. Impact of high titre of antiphospholipid antibodies on postoperative outcome following pulmonary endarterectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10: 418-22. DOI: 10.1510/icvts.2009.221630

*Абдуллаев А.А.¹, Абдуллаева Г.Ж.², Юсупова Х.Ф.²

МЕТАБОЛОМНЫЕ ПОДХОДЫ В ИЗУЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹Центр Передовых Технологий при Министерстве инновационного развития Республики
Узбекистан, ул. Талабалар шаҳарчаси, 3А. 100174, г. Ташкент, Узбекистан

²Республиканский специализированный научно-практический центр кардиологии при Министерстве
здравоохранения Республики Узбекистан, ул. Осие 4, 100052, г. Ташкент, Узбекистан

Сведения об авторах:

Абдуллаева Гузаль Жалолиддиновна, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии. Ташкент, Республика Узбекистан, лаборатория артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0003-3840-5233

Юсупова Хафиза Фуркатовна, младший научный сотрудник, Центр передовых технологий и Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии. Ташкент, Республика Узбекистан, лаборатория артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0003-2266-7431

***Автор, ответственный за связь с редакцией: Абдуллаев Алишер Абдумавлянович**, заместитель директора, доктор биологических наук, Центр передовых технологий. Адрес: 100000, Узбекистан, Ташкент. Мирзо-улугбековский район, ул. Исмоилий, 2-23. e-mail: abdullaev_alisher@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-8268-7699

Работа выполнена в Центре передовых технологий Ташкент, Республика Узбекистан.

АННОТАЦИЯ

Современные научные достижения дают клиницистам преимущество в использовании дополнительных инструментов и методов оказания помощи в клинической оценке и расширения их возможностей для классификации пациентов по факторам риска сердечно-сосудистых осложнений. Биомаркеры – это простой инструмент, позволяющий идентифицировать и классифицировать людей с различной степенью риска, быстро и точно диагностировать состояние болезни, эффективно прогнозировать и контролировать лечение. Следовательно, изучение биомаркеров является серьезным и перспективным подходом к пониманию и лечению ССЗ. Среди них особое место занимают генетические и биохимические маркеры. Кардио-метаболизм является

новой наукой, которая позволяет исследователям изучать изменения в метаболизме и метаболических сетях, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, чтобы лучше понять их патофизиологический механизм. Таким образом, изучение метаболизма может дать важную информацию о патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, а также предложить возможность выявления новых биомаркеров ССЗ.

Ключевые слова: биомаркеры, метаболизм, омикс, сердечно-сосудистые заболевания, гипертрофия сердечной мышцы, сердечная недостаточность

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ ABDULLAEV_ALISHER@YAHOO.COM

Для цитирования: Абдуллаев А.А., Абдуллаева Г.Ж., Юсупова Х.Ф. Метаболомные подходы в изучении сердечно-сосудистых заболеваний. Евразийский кардиологический журнал. 2021;(1):106-117, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-106-117>

Рукопись получена: 12.05.2020 | **Рецензия получена:** 20.08.2020 | **Принята к публикации:** 29.01.2021

© Абдуллаев А.А., Абдуллаева Г.Ж., Юсупова Х.Ф.

*A.A. Abdullaev¹, G.J. Abdullaeva², Kh.F. Usupova²

METABOLOMIC APPROACHES IN STUDYING OF CARDIOVASCULAR DISEASES

¹CENTER FOR ADVANCED TECHNOLOGIES, MINISTRY OF INNOVATIVE DEVELOPMENT OF UZBEKISTAN. TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN, 100174;

²REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY AT MINISTRY OF HEALTH, TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN, 100052

Information about authors:

Guzal J. Abdullaeva, Cand. of Sci. (Med.), Arterial Hypertension Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. Osie 4 street, 100052, Tashkent, Uzbekistan, ORCID: 0000-0003-3840-5233

Hafiza F. Usupova, MSc., Center for Advanced Technologies and Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. Tashkent, Uzbekistan, ORCID: 0000-0003-2266-7431

***Author, responsible for communication with the editors: Alisher A. Abdullaev**, Prof., Dr. of Sci. (Bio.), Biotechnology Laboratory, Center for Advanced Technologies, Ministry of Innovative Development of Uzbekistan, deputy director. Talabalar shaharchasi street 3A, 100174, Tashkent, Uzbekistan, email: abdullaev_alisher@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-8268-7699

ANNOTATION

Modern scientific approaches give clinicians an advantage in using additional tools and methods for assisting in clinical assessment and expanding their capabilities for classifying patients according to risk factors for cardiovascular complications. Biomarkers are a simple tool that allows to identify and classify people with different risk degree, quickly and accurately diagnose the condition of the disease, effectively predict and control treatment. Therefore, the identification and study of biomarkers is a serious and promising approach to understanding and treating cardiovascular diseases (CVD). Among a wide range of biomarkers, the genetic and metabolic markers is of high importance.

Cardio-metabolomics is a new direction in cardiovascular science that allows researchers to study changes in metabolome and metabolic networks in diseases of the cardiovascular system in order to better understand their pathophysiological mechanism. Thus, the study of metabolome can provide important information about the pathogenesis of CVDs, as well as offer the possibility of identifying new CVD biomarkers.

Keywords: biomarkers, metabolomics, omics, cardiovascular diseases, cardiac muscle hypertrophy, heart failure

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. The author declares no conflict of interest.

✉ **ABDULLAEV_ALISHER@YAHOO.COM**

For quotation: Alisher A. Abdullaev, Guzal J. Abdullaeva, Hafiza F. Usupova. Metabolomic approaches in studying of cardiovascular diseases. Eurasian heart journal. 2021;(1):106-117 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-106-117>

Received: 12.05.2020 | **Revision Received:** 20.08.2020 | **Accepted:** 29.01.2021

© Alisher A. Abdullaev, Guzal J. Abdullaeva, Hafiza F. Usupova

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая патология является серьезной проблемой для здоровья, затрагивающей миллионы людей во всем мире, характеризующаяся высоким уровнем смертности, особенно у пожилых людей, сложным прогнозом и ухудшением качества жизни больных. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют тенденцию переходить в хроническую форму и приводить к осложнениям, влияющим на такие жизненно важные органы, такие как сердце, мозг и почки. По данным ВОЗ ССЗ во всем мире идут первыми в списке причин смерти: каждый год от ССЗ умирает больше людей, чем от любой другой причины (в 2016 году зафиксировано 17,9 миллиона смертей или свыше 31% всех смертей в мире), причем четыре из 5 смертей от ССЗ вызваны инфарктом или инсультом, а одна треть смертей приходится на людей младше 70 лет [1].

Известно, что клиническое обследование является основой при работе с пациентами, однако такое обследование имеет определенные ограничения [2, 3]. Современные научные достижения дают клиницистам преимущество в использовании дополнительных инструментов и методов оказания помощи в клинической оценке и расширения их возможностей для классификации пациентов по степени их уязвимости к ССЗ [4]. Биомаркеры – это простой инструмент, позволяющий идентифицировать и классифицировать людей с различной степенью риска, быстро и точно диагностировать состояние болезни, эффективно прогнозировать и контролировать лечение. Следовательно, изучение биомаркеров является серьезным и перспективным подходом к пониманию и лечению ССЗ.

Метаболомика – новая зра в кардиологии

К биомаркерам относится широкий спектр характеристик, который используется в качестве индикатора состояния всего организма. Среди них особое место занимают генетические и биохимические маркеры. Согласно Базе-данных метаболома человека HMDB (The Human Metabolome Database, <https://hmdb.ca>), по крайней мере 114190 низкомолекулярных биохимических маркеров – метаболитов существуют у людей, и эти метаболиты

играют различные важные роли в биологических системах в дополнение к белкам и генам [5]. Совокупность всех метаболитов в клетке, ткани, органе или целом организме является конечным продуктом клеточных процессов и представляет собой метаболом. Направление науки, занимающееся систематическим изучением профилей (профилирование) низкомолекулярных метаболитов в связи со специфическими клеточными процессами называется Метаболомикой.

Метаболомика является одной из новейших наук, входящих в систему «омикс» (название происходит от окончаний их названий на английском языке – genomics, proteomics, metabolomics и т.д.) (рис. 1). До широкого применения метаболомики ученые пытались исследовать метаболические изменения как физиологических, так и патологических состояний, при помощи протеомики или транскриптомики, но эти методы имеют ряд ограничений. Например, в случае возникновения заболевания изменение в протеоме или транскриптоме происходит значительно медленнее, чем изменения в метаболоме [6]. Данные об экспрессии генов посредством мРНК и протеомный анализ не всегда рассказывают о том, что происходит в клетке. Профилирование метаболитов, в свою очередь, показывает изменения как в протеоме, так и в геноме, и представляет собой более точное приближение к фенотипу организма в норме и при патологии. Схематическое представление взаимосвязей генома, транскриптома, протеома и метаболома представлено на рисунке 1.

Небольшие биохимические вещества являются конечным результатом всей цепи регуляторных изменений, возникающих в ответ на физиологические стрессоры, болезненные процессы или лекарственную терапию.

Профилирование низкомолекулярных метаболитов особенно актуально для изучения патофизиологии ССЗ. Помимо использования в качестве биомаркеров, циркулирующие метаболиты могут сами участвовать в качестве регуляторных сигналов, таких как контроль артериального давления.

Метаболом как понятие впервые было предложено в 1998 году [7]. С тех пор количество работ в области исследования

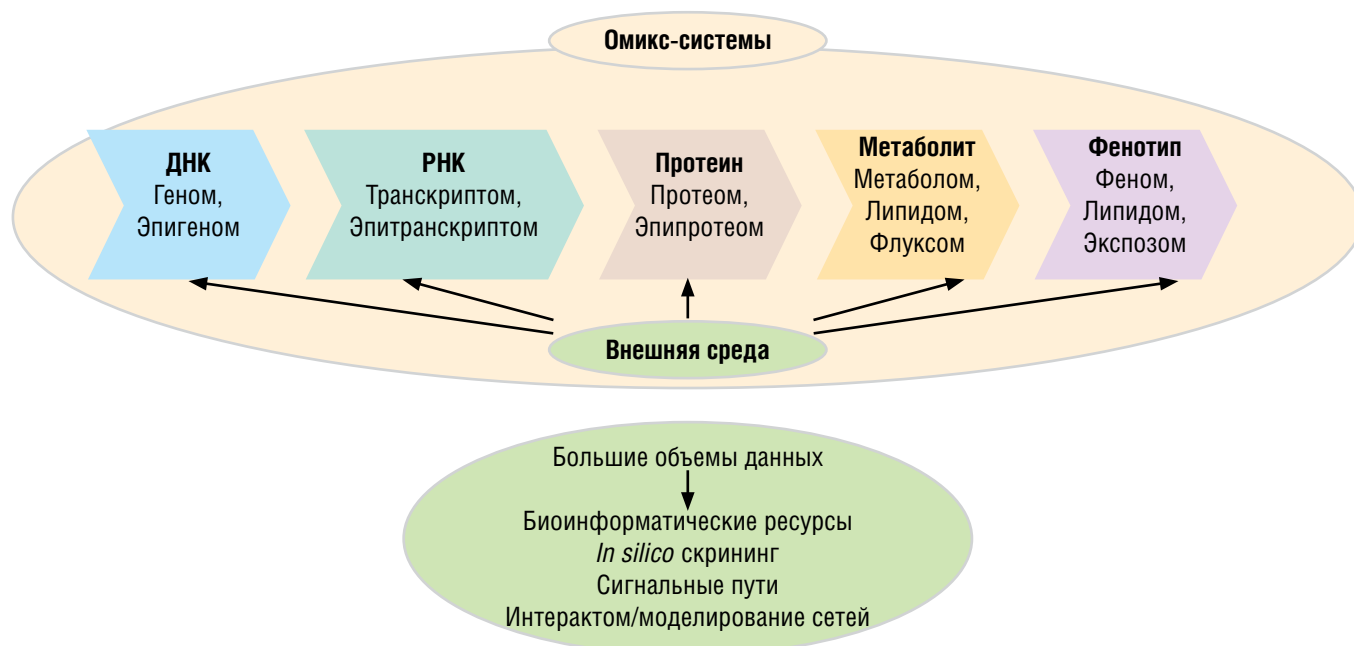


Рисунок 1. Омикс-системы. Постгеномная зра ознаменована появлением других омикс-систем, нацеленных на выявление, изучение и изменение клеточных компонентов, их путей и взаимодействий при различных состояниях, в том числе патологических
Figure 1. Omics. The post-genomic era was marked by the emergence of other omics-systems aimed at identifying, studying and changing cellular components, their pathways and interactions in various conditions, including pathological ones

метаболизма и метаболомики в целом достигло несколько десятков тысяч.

Первая работа, где упоминается метаболомный анализ как метод идентификации определенного метаболитного профиля в связи с сердечно-сосудистым заболеванием человека, была опубликована в 2005 году [8]. Если внести в поиск по базе данных PubMed два ключевых слова «metabolomics» и «cardiovascular», то становится видно, что за последние десять лет количество публикаций в этой области выросло более чем в 10 раз – с 34 в 2010 году до 362 в 2019 году (рис. 3). Таким образом, видно, что интерес ученых и клиницистов в изучении метаболизма в связи с различными аспектами сердечно-сосудистых заболеваний неуклонно растет.

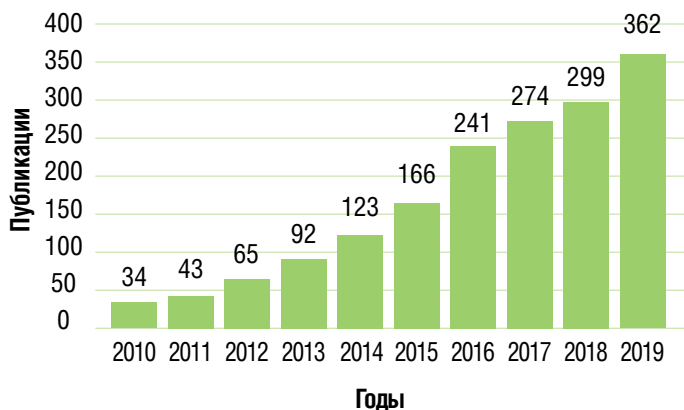


Рисунок 3. Результаты поиска в базе данных PubMed работ по метаболомике сердечно-сосудистых заболеваний
Figure 3. PubMed search results of studies on metabolomics of cardiovascular diseases

Кардио-метаболомика является новой наукой, которая позволяет исследователям изучать метаболические сети, участвующие в заболеваниях сердца, чтобы лучше понять их патофизиологический механизм. Griffin et al. подчеркнул, как классические методы исследования, используемые в метаболомике могут быть применены в кардиологии. Такие методы как спектроскопия ядерно-магнитного резонанса высокого разрешения (ЯМР) и масс-спектрометрия (МС) чрезвычайно полезны для получения информации о процессах, происходящих при сердечных заболеваниях, так как оба метода являются высокоточными для ряда патологических процессов, от ишемии (стенокардия и инфаркт миокарда) до сердечной недостаточности [9]. Важно, что для этих

методов можно использовать не только сердечную ткань, но и биологические жидкости, такие как кровь, слюна и моча.

Раньше считалось, что количество метаболитов относительно мало по сравнению с другими молекулярными составляющими, но по мере развития технологий метаболомики широта измеряемых метаболитов экспоненциально расширяется [10]. Хотя генетические различия в популяциях существуют при рождении, профилирование метаболизма обеспечивает исследователя достаточными данными для интеграции геномных, эпигеномных, транскриптомных и протеомных вариаций, более того метаболом реагирует на такие внешние факторы, как потребление пищи, изменение кишечной микробиоты, физическая активность и воздействие окружающей среды (Рис.1). Таким образом, изучение метаболизма может дать важную информацию о патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, а также предложить возможность выявления новых биомаркеров ССЗ.

Американская Кардиологическая Ассоциация (АНА) выпустила релиз, обобщающий клиническое применение метаболомики при сердечно-сосудистых заболеваниях [11]. Помимо возможности измерения изменений концентрации метаболитов в крови и органах, метаболомика может дать комплексное представление о метаболических нарушениях всего тела при различных болезненных состояниях, обеспечивая, таким образом, ключевое понимание патофизиологии ССЗ. Кроме того, путем сочетания и интеграции метаболомных данных с данными других «омик», можно выяснить функциональные последствия и молекулярную основу метаболических нарушений, связанных с ССЗ.

Гипертрофия сердечной мышцы

Поскольку сердце при многих ССЗ подвержено гипертрофии, оно должно изменить свой метаболизм, чтобы поддержать процесс роста сердечной мышцы. Метаболомные исследования выявили, что этот процесс значительно варьируется в зависимости от физиологических условий. Например, гипертрофия сердца возникает в ответ на регулярные физические нагрузки (физиологическая гипертрофия), а также в результате хронических гемодинамических стрессов (патологическая гипертрофия). Хотя структура сердца очень похожа при этих двух состояниях, но имеет различные молекулярные и метаболические профили, которые запускают основные программы роста сердечной мышцы. Так, исследования продемонстрировали ускоренный гликолиз при патологической гипертрофии сердца, который с тех пор стал отличительным признаком метаболического ремоделирования в этом состоянии [12]. Ускоренный гликолиз сопровождается низкими показателями окисления жирных кислот с длинной цепью,

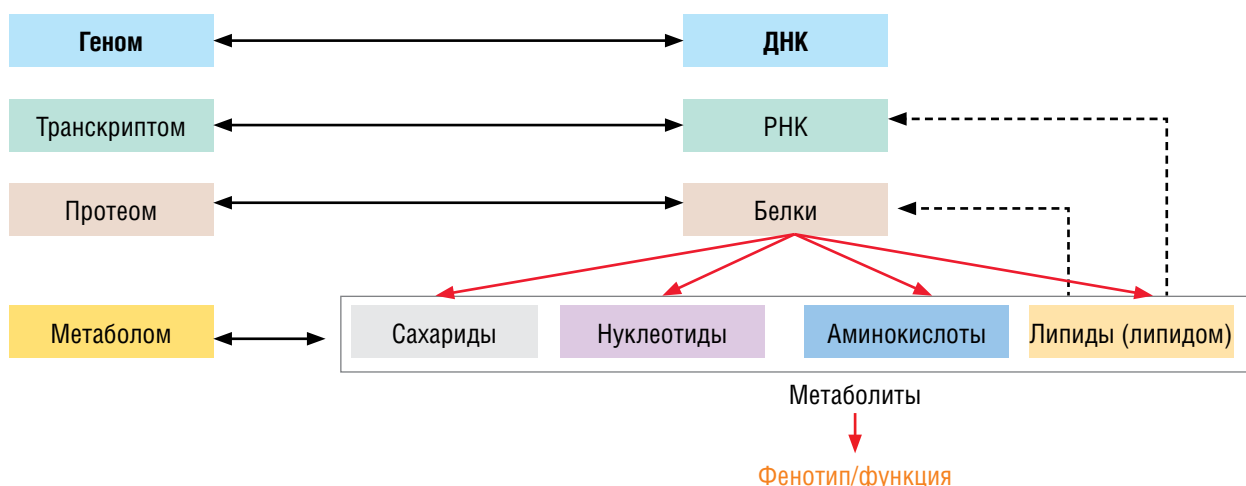


Рисунок 2. Общая схема взаимосвязей генома, транскриптома, протеома и метаболома
Figure 2. General scheme of interrelationships between genome, transcriptome, proteome and metabolome.

тогда как скорости окисления жирных кислот со средней длиной цепи не снижаются. В отличие от патологической гипертрофии сердца, в физиологически гипертрофированной мышце сердца окисление длинноцепочечных жирных кислот и скорость окисления глюкозы увеличиваются, а показатели гликозилирования снижены [13].

Например, у мышей 8-недельная программа тренировок на основе ночного бега на колесах привела к 10% увеличению биовентрикулярного веса по сравнению с контрольной группой без физической нагрузки. При этом, минимальные различия были замечены в профилях экспрессии генов, в сердцах тренированных и контрольных животных. Тем не менее, были отмечены значительные изменения в профилях метаболитов, которые измерялись целевым количественным методом ЖХ-МС/МС, включая снижение ацилкарнитинов, сукцината и лактата, что свидетельствует об увеличении потока углерода через окислительные метаболические пути [14]. Отсутствие изменений экспрессии генов и различия в метаболитах, вероятно, отражают различия в посттрансляционной модификации или аллостерической регуляции ключевых метаболических ферментов. В том же исследовании патологическая гипертрофия сердца была достигнута с за счет аортального стеноза (АС) у мышей. Мыши с АС претерпели перепрограммирование генов, с усилением экспрессии генов, отвечающих за гипертрофический рост и воспаление, и выключением генов транспорта и окисления жирных кислот. Аналогичная картина в изменении экспрессии генов наблюдается при инфаркте.

Другое исследование аналогичным образом использовало профилирование экспрессии генов и метаболомику для характеристики метаболических изменений, которые происходят во время перехода от сердечной гипертрофии к сердечной недостаточности у крыс, чувствительных к соли [15]. Хотя крысы, получавшие рацион с высоким содержанием соли, показали увеличение потребления глюкозы в сердце по сравнению с контролем не было значительных изменений в экспрессии генов гликолиза, окисления жирных кислот, цикла АС, метаболизма нуклеотидов или генов метаболизма аминокислот. Однако после перехода к сердечной недостаточности произошло значительное подавление генов окисления жирных кислот и генов-регуляторов транскрипции окисления жирных кислот и митохондриальной функции, таких как PPAR α (альфа-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом) и гамма-коактиватор, активируемый пролифератором пероксисом 1-альфа. Более того, метаболомика показала, что в сердечной мышце с нарушенной функцией сердца наблюдается снижение интермедиатов цикла АС и активация связанного с гликолизом пентозофосфатного пути, который регулирует окислительно-восстановительное состояние клеток путем поддержания пониженных уровней глутатиона.

Хотя более ранние исследования также показали положительную регуляцию пентозофосфатного пути при патологической гипертрофии сердца [16, 17], поздние исследования не смогли продемонстрировать изменение ферментов, связанных с пентозофосфатным путем в гипертрофированных сердцах [18, 19], поэтому точная роль этого пути, который обеспечивает альтернативную судьбу гликолитических интермедиатов остается неизвестной [20].

Сердечная недостаточность

Число пациентов с сердечной недостаточностью (СН) неуклонно растет, и во многих странах это заболевание стало серьезной проблемой здравоохранения. Патогенез СН сложен, и простыми методами невозможно описать всю картину, однако в патогенезе СН сердечный метаболизм является одним из наиболее важных факторов [21]. Сердце – это уникальный орган, предназначенный для непрерывной работы в качестве «насоса», снабжающего организм кровью. Чтобы удовлетворить эту потребность, миокард

использует огромное количество АТФ. Сообщается, что полный оборот пула АТФ миокарда происходит в течение 10 секунд, что приводит к циркуляции примерно 6 кг АТФ в день, и сердце проявляет метаболическую гибкость для удовлетворения этой чрезвычайно высокой потребности в энергии [22]. В нормальных условиях более 95% АТФ, потребляемого в сердце, генерируется окислительным фосфорилированием в митохондриях, в то время как гликолиз ответственен приблизительно за 5%, а цикл трикарбоновых кислот – за остаток. Таким образом, метаболизм жирных кислот генерирует большую часть АТФ, необходимого для сердца, а остальное вырабатывается окислением глюкозы, лактата, кетонных тел и аминокислот [23]. Хорошо известно, что использование жирных кислот снижается при СН и происходит метаболический сдвиг к образованию АТФ из глюкозы. Такое метаболическое ремоделирование считается разумным, потому что СН связана с гипоксией, и выработка АТФ на атом кислорода более эффективна при потреблении глюкозы по сравнению с жирными кислотами. У пациентов с прогрессирующей СН сердце не может использовать ни один из метаболитов и, в результате, заканчивается «топливо» [24]. Сообщается, что уровень АТФ приблизительно на 30% ниже при СН по сравнению с нормой [25].

Патологическое структурное ремоделирование, такое как гипертрофия сердечной мышцы приводит к хорошо описанному перепрограммированию метаболических путей сердца, и, как следствие, к общей повышенной зависимости от метаболизма глюкозы (повышенное поглощение глюкозы и гликолиз) с уменьшением окисления жирных кислот. На уровне транскрипции изменения экспрессии метаболических генов в гипертрофированном сердце напоминают изменение метаболического созревания, которое происходит при переходе от сердца плода к взрослому сердцу. Таким образом, многие описывают метаболические изменения, возникающие при гипертрофии сердца и, в конечном счете, СН, как возврат к метаболической программе плода. Важно отметить, что эти метаболические изменения часто предшествуют структурным изменениям сердца при сердечной недостаточности, что позволяет предположить, что метаболическое перепрограммирование представляет собой раннее событие в патогенезе сердечной недостаточности [26].

Хотя переход от окисления жирных кислот к утилизации глюкозы может облегчить гипертрофию сердечной мышцы и обеспечить раннюю адаптацию сердца к гемодинамическим стрессам, длительная зависимость от глюкозы, вероятно, приводит к конечному состоянию истощения АТФ и биоэнергетического голодания, поскольку гипертрофия сердца развивается до выраженной сердечной недостаточности [12, 24].

Более того, во время перехода от гипертрофии сердца к СН количество и функция митохондрий постепенно снижается, что приводит к общему снижению окислительного метаболизма большинства видов энергии клетки и распространению энергетического дефицита [27]. Это было продемонстрировано в работе, которая включала исследование экспрессии генов и белков в сочетании с анализом метаболома в тканях пациентов с конечной стадией СН и с кардиостимулятором левого желудочка. По сравнению с сердечной мышцей людей, не страдающих СН, миокард больных с СН показал общее снижение окисления субстрата и митохондриальной функции. Эти молекулярные изменения были частично приведены в исходное состояние после 55-дневной разгрузки желудочков при поддержке стимулятора левого желудочка [28].

В течение последних нескольких десятилетий исследования метаболических изменений, происходящих во время сердечной недостаточности, были в основном сосредоточены на изменениях метаболизма жирных кислот и глюкозы. Учитывая, что эти 2 субстрата обеспечивают сердцу большую часть энергии у здо-

ровых и больных, на них было сконцентрировано основное внимание. Тем не менее, данный подход, основанный на гипотезах, не учитывал другие метаболические пути в ослабевшем сердце. Молекулярное профилирование дает более глобальный взгляд на изменения, происходящие при СН, и позволяет обнаружить неоцененные ранее биологические пути, которые способствуют патогенезу заболевания. Таким образом, метаболомика недавно помогла выяснить новые основные патофизиологические механизмы при СН. На рисунке 4 представлены метаболические пути и метаболиты, концентрация которых увеличивается или уменьшается в сердце или в кровотоке при СН.

В другом исследовании использовалась комбинация методов ЖХ-МС / МС и ГХ-МС для обеспечения объективной оценки метаболических изменений при АС и инфаркт-ассоциированной сердечной недостаточности у мышей [29]. Они обнаружили, что оба состояния приводили к значительным изменениям (до 40%) 288 измеренных метаболитов. Отмечалось временное снижение уровня некоторых метаболитов, таких как пурины, ацилкарнитины, жирные кислоты и сфинголипиды, что указывает на масштабный эффект энергетического обмена с сопутствующим увеличением маркеров окислительного стресса. Кроме того, отмечено накопление аминокислот с разветвленной цепью (BCAA) в сердцах с нарушениями, что было связано с резистентностью миокарда к инсулину. После этого, в нескольких дополнительных исследованиях использовались интегрированные метаболомные подходы для оценки вклада сердечного метаболизма BCAA в СН.

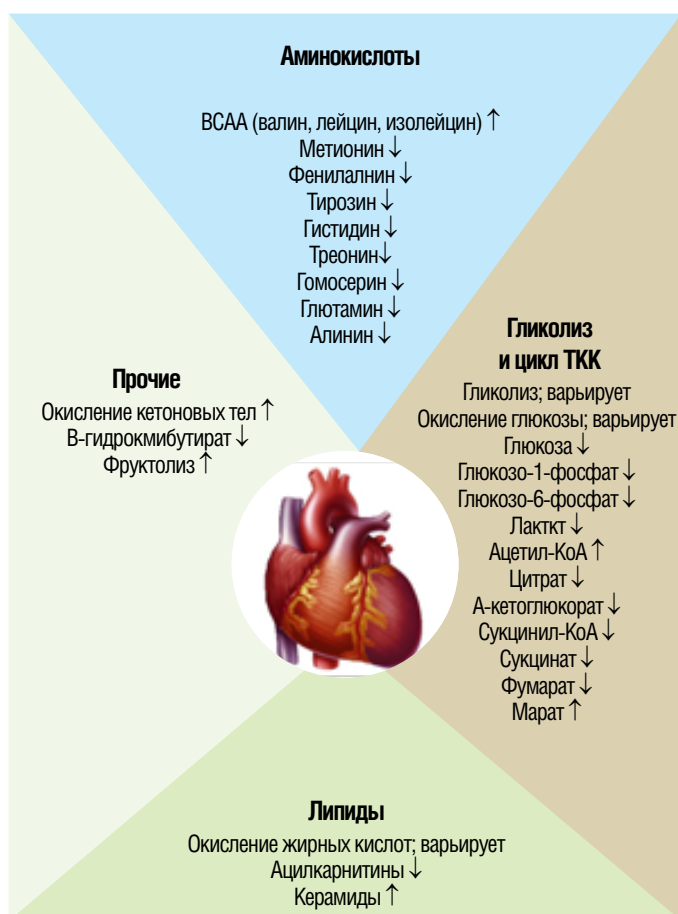


Рисунок 4. Метаболические пути и метаболиты, концентрация которых увеличивается или уменьшается в сердце или кровотоке при СН. BCAA – аминокислоты с разветвленной цепью, ТКК – трикарбоновые кислоты
Figure 4. Metabolic pathways and metabolites, the concentration of which increases or decreases in the heart or bloodstream in HF. BCAA – branched-chain amino acids, TCA – tricarboxylic acids

Например, транскриптомику и метаболомику на основе ЖХ-МС / МС и ГХ-МС применили к модели, АС-индуцированной СН у мышей, чтобы выявить скоординированное подавление катаболического пути BCAA при СН, с соответствующим накоплением в ткани и кровотоке BCAA и α -кетокислоты с разветвленной цепью [30].

Подобные изменения транскрипции и метаболитов наблюдались в тканях сердца и плазме у пациентов с СН. Фармакологическое лечение для усиления катаболизма BCAA в сердце приводило к задержке прогрессирования СН у мышей с АС, что свидетельствует о том, что подавление сердечного пути BCAA может способствовать патогенезу СН. С тех пор аналогичные результаты были продемонстрированы на моделях мышей с СН индуцированной инфарктом миокарда (ИМ). В дополнение к возрастающей роли BCAA в метаболизме при СН, в недавних исследованиях использовали стратегию метаболомики и других «омикс» для демонстрации роли метаболизма кетонов при СН. Протеомный подход на модельных мышках с патологической гипертрофией (АС) и СН (АС плюс ИМ) показал, что в дополнение к ожидаемой понижающей регуляции белков, участвующих в окислении жирных кислот, была одновременная активация ключевых ферментов, участвующих в окислении кетонов [31].

В отдельном исследовании сердечной недостаточности у человека, использовали метод несмещенного липидного профилирования и целевой количественной метаболомики для исследования миокарда пациентов с СН на конечной стадии [32]. Это исследование также представило свидетельства нарушения окисления жирных кислот в миокарде с увеличением метаболитов образующихся после окисления кетонов, с одновременной активацией ключевых ферментов, вовлеченных в механизм окисления кетонов. Однако не ясно, является ли повышенная зависимость от кетонов для получения энергии при сердечной недостаточности адаптивным или неадаптивным процессом [33].

В связи с трудностями, связанными с получением образцов ткани миокарда, в исследованиях метаболизма людей с СН, обычно анализируются метаболиты в сыворотке или плазме [34]. Таким образом, результаты отражают общий системный метаболизм при СН, а не сердечный метаболизм как таковой. Поскольку СН вызывает широко распространенные изменения в системном метаболизме, изменения циркулирующих метаболитов при СН часто отражают метаболические изменения в периферических тканях в дополнение к тем, которые происходят в сердце [34]. Действительно, вызванные при СН изменения в периферическом метаболизме считаются неотъемлемой частью патогенеза СН и прогрессирования болезни [35]. Несколько метаболомных исследований выявили важность циркулирующих длинноцепочечных ацилкарнитинатов как метаболитных маркеров при сердечной недостаточности. Например, используя количественный метаболомный анализ при помощи ЖХ-МС / МС, было выявлено, что длинноцепочечные ацилкарнитины в значительной степени связаны с сердечно-сосудистыми исходами в клиническом исследовании у людей с СН со сниженной фракцией выброса. [36].

Более того, эти виды ацилкарнитина были также значительно увеличены в кровотоке у людей с конечной стадией СН со сниженной фракцией выброса и уменьшились после разгрузки желудочков с имплантацией вспомогательного устройства левого желудочка [36]. Хотя для выявления причин, вызывающих образование в кровотоке этих видов ацилкарнитина необходимо провести дополнительные исследования, считается, что они отражают возможные системные нарушения окисления жирных кислот и митохондриальную дисфункцию.

Липидомика – это раздел метаболомики (рис. 2.), который изучает различные виды липидных молекул, а также представляет

ценную информацию о биомаркерах и патогенезе заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ и сердечно-сосудистых заболеваний [37]. Например, благодаря липидомике было выявлено, что кардиолипид, являющийся важным липидным компонентом внутренней мембраны митохондрий и обеспечивающий функционирование многих митохондриальных белков, активно ремоделируется во время прогрессирования ССЗ, таких как СН [38, 39]. Кардиолипид, вероятно, имеет огромное значение при сердечной дисфункции, связанной с сахарным диабетом. Анализ липидома сердечной мышцы у мышей с диабетом, показал истощение кардиолипидов и его предшественников, а также ферментов в метаболическом пути кардиолипидов, что может привести к митохондриальной дисфункции, наблюдаемой в диабетическом миокарде [40]. Кроме того, делеция гена, кодирующего фермент, который ремоделирует кардиолипид, предотвращает возникновение ожирения, вызванного диетой, и улучшает функцию митохондрий печени и окисление липидов у мышей [41].

Ишемия и инфаркт миокарда

Внезапное снижение содержания кислорода и питательных веществ, наблюдаемое при ишемии миокарда и инфаркте, приводит к хорошо описанным изменениям сердечного метаболизма, в частности, при окислении жирных кислот и глюкозы [42, 43, 44]. Кроме того, внезапное повторное введение кислорода и питательных веществ во время реперфузии приводит к образованию в митохондриях активных форм кислорода, которые могут привести к окислительному повреждению и, в конечном итоге, к гибели клеток. В результате метаболомных исследований выявлено, что продукция активных форм кислорода в митохондриях, ранее считавшейся неспецифическим ответом на реперфузию в ишемической ткани, регулируется с помощью уровней сукцината в тканях [45]. Использование сравнительной метаболомики *in vivo* на мышцах со смоделированным ишемически-реперфузионным повреждением (в мозге, почках, сердце и печени) обнаружило, что сукцинат накапливается в каждой ишемической ткани, а окисление сукцината во время реперфузии приводит к накоплению активных форм кислорода в митохондриях и их повреждению. Таким образом, модуляция метаболизма сукцината во время реперфузии может предложить действенный подход к снижению ишемии-реперфузионного повреждения.

Метаболомные исследования применяли при изучении сердечного метаболизма ВСАА в энергетике миокарда и ишемическо-реперфузионном повреждении. Генетически сконструированная мышьяная модель с нарушенным катаболизмом ВСАА во всем организме (нокаут фермента PPM1K) показала снижение окисления глюкозы примерно на 50% и обратное увеличение окисления жирных кислот в перфузированных сердцах (в сердечной мышце после реперфузии). Эти изменения в выборе топлива были связаны со снижением поглощения глюкозы в сердце, а также с предполагаемым ВСАА-опосредованным ингибированием пируватдегидрогеназы, которая контролирует поступление пирувата в митохондрии и, таким образом, регулирует окисление глюкозы. Кроме того, сердечная мышца у нокаутированных животных имела обостренное ишемически-реперфузионное повреждение по сравнению с контрольной группой, которое было смягчено либо усиленным катаболизмом ВСАА, либо усиленным окислением глюкозы [46]. Хотя эти данные свидетельствуют о прямом взаимодействии ВСАА и метаболизма глюкозы, необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять предполагаемые механизмы, вовлеченные в этот процесс.

В дополнение к новому пониманию метаболического контроля ишемии и реперфузионного повреждения на животных моделях, метаболомика также использовалась для описания метаболических изменений при ишемии и инфаркте миокарда у людей. Ме-

таболомный анализ на основе ЖХ-МС/МС проводили на плазме у 36 человек до и после стрессовой физической нагрузки, у 18 из которых была индуцированная ишемия, а у 18 – нет. Анализ путей 173 измеренных метаболитов выявил значительные изменения 6 метаболитов, связанных с циклом лимонной кислоты, у лиц с индуцированной ишемией. Затем исследователи разработали критерии оценки риска метаболической ишемии с использованием этих 6 метаболитов и показали, что они могут надежно различать лиц с индуцибельной ишемией [8]. Эта же группа исследователей пыталась выявить новые метаболитные маркеры повреждения миокарда у 36 человек, перенесших спонтанный инфаркт миокарда, развивающийся при проведении процедуры иссечения межжелудочковой перегородки для лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии. Образцы крови отбирали как с периферии, так и из коронарного синуса во время процедуры. Пациенты, которым проводилась диагностическая катетеризация сердца, и пациенты со спонтанным инфарктом миокарда были использованы в качестве отрицательного и положительного контролей соответственно. В результате, изменения в некоторых метаболитах, включая определенные аминокислоты, продукты метаболизма пиримидина и пентозофосфатного пути, наблюдались уже через 10 минут после развития инфаркта как в коронарном синусе, так и в периферической крови. Эти метаболиты были впоследствии использованы для дифференциации с высокой точностью лиц, направляемых на коронароангиографию для выявления риска спонтанного инфаркта миокарда у тех, кто будет проходить эту диагностическую процедуру.

Как известно, коронарный атеросклероз (КАС) лежит в основе патогенеза ишемической болезни сердца. Это заболевание не всегда выявляется на ранних стадиях, пока у пациента не возникнет серьезная закупорка сосудов. Таким образом, новые биомаркеры для надлежащей и своевременной диагностики ранних стадий КАС необходимы для скрининга и своевременного начала терапии. В исследовании, проведенном китайскими специалистами, использовали нецелевой метаболомный подход для выявления потенциальных биомаркеров, которые могли бы обеспечить высокочувствительное и специфическое обнаружение КАС. Было показано, что по сравнению с контрольной группой отмечена значительная метаболическая дисфункция в метаболизме фосфолипидов, сфинголипидов и жирных кислот. Кроме того, из 24 выявленных метаболитов, 9 могут быть использованы в качестве комбинаторного биомаркера для клинической диагностики, чтобы отличить пациентов с ранней стадией КАС [47].

Кардиометаболические нарушения

Неудивительно, что за последнее десятилетие метаболомика значительно продвинулась в понимании некоторых метаболических нарушений [48]. Одним из наиболее важных наблюдений была связь ВСАА и родственных метаболитов (включая катаболические интермедиаты ВСАА и ароматические аминокислоты (фенилаланин и тирозин) с резистентностью к инсулину и сахарным диабетом 2 типа. Хотя связь ВСАА и ожирения, и секреции инсулина была впервые описана в 1960-х годах [49], метаболомика позволила гораздо глубже понять эти ассоциации. Например, при использовании таргетного подхода МС/МС метаболитный фактор ВСАА способен лучше различать худых и страдающих ожирением индивидуумов, а также он более тесно связан с маркерами инсулинорезистентности, чем метаболиты, связанные с липидами, которые ранее считались движущими факторами ожирения при гомеостазе глюкозы [50]. Кроме того, диета с высоким содержанием жиров и ВСАА способствовало резистентности к инсулину у крыс, независимо от увеличения массы тела, предполагая причинный эффект ВСАА в опосредовании этого процесса [50], тогда как ограничение ВСАА у генетически измененных модельных

мышей с ожирением улучшало чувствительность к инсулину [51]. Это открытие подвигло исследователей провести несколько дополнительных исследований с использованием различных метаболомных платформ среди разных когорт людей. В результате этих исследований, ученые не только подтвердили связь ВСАА с инсулинорезистентностью [52, 53, 54, 55], но также показали, что ВСАА прогнозирует развитие сахарного диабета [56] (Wang et al., 2011) и предсказывает улучшение чувствительности к инсулину с потерей веса [57, 58]. Механизмы, лежащие в основе ассоциации ВСАА с метаболическими нарушениями, связанными с ожирением, остаются неясными. Тем не менее, продолжающиеся фундаментальные научные исследования начинают раскрывать сложное взаимодействие между ВСАА, глюкозой и липидным обменом, которые могут способствовать системным метаболическим нарушениям [56, 51, 59].

Прогнозирование риска сердечно-сосудистых заболеваний

Применение метаболомных исследований иллюстрирует пользу этой технологии в раскрытии основных метаболических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний. Не менее важная роль метаболомики заключается в идентификации биомаркеров для прогнозирования риска ССЗ [11, 60, 61]. Например, таргетная метаболомика на основе ЖХ-МС/МС была использована для демонстрации прогностической ценности фактора ВСАА при стенозирующем коронарном атеросклерозе у лиц, подвергшихся диагностической коронарной ангиографии [62]. В этой же группе базовые уровни метаболита, содержащего дикарбоксилацилкарнитин с короткой цепью (SCDA), строго предсказывают смерть / инфаркт миокарда в моделях с множественной регрессией [62]. Было показано, что у лиц, перенесших аорто-коронарное шунтирование [62], метаболитный фактор SCDA, предсказывает совокупный исход инфаркта миокарда, необходимость вмешательства и повторного шунтирования коронарной артерии, и смерть [60]. Кроме того, этот метаболитный фактор значительно улучшил реклассификацию и оценку риска смертности при добавлении к клиническим моделям, содержащим стандартные факторы риска [59].

Одной из очень быстро развивающихся областей метаболомики в прогнозировании сердечно-сосудистого риска является роль кишечного микробиома в определении уровней метаболитов в крови.

Недавнее исследование продемонстрировало связь состава кишечной микробиоты с концентрациями циркулирующего ВСАА [63]. Другим примером является метаболит триметиламин N-оксид (ТМАО). В оригинальном исследовании, использовали метод ЖХ-МС/МС в когортах людей с высоким риском ССЗ, для идентификации новых маркеров будущих сердечно-сосудистых событий. Три метаболита пищевого липидного фосфатидилхолина (обнаружены в красном мясе) – холин, ТМАО и бетаин – независимо предсказывали сердечно-сосудистый риск. Последующее исследование продемонстрировало, что кормление мышей рационом, дополненным холином или ТМАО, способствует атеросклерозу. Однако этот эффект пропадал при использовании мышей без микробов в кишечнике.

Очень интересное исследование было выполнено Feng et al. в котором комплексный метаболомный и метагеномный анализ плазмы и мочи позволил выявить метаболиты микробного происхождения при ишемической болезни сердца [64]. Эти молекулы, маннит и N-ацетил-D-глюкозамин-6-фосфат среди других, связаны с определенными видами бактерий *Clostridium spp.* или *Streptococcus spp.*, указывающие на возможную роль дисбактериоза в возникновении этой патологии. В 2016 году был опубликован обзор Йонссона и Баххеда, посвященный публикациям о роли кишечной микробиоты в развитии атеросклероза [65].

Они заявили, что специфический класс бактерий, Proteobacteria, может быть найден в атеросклеротической бляшке. Этот класс включает в себя роды *Helicobacter* и *Chryseomonas*, и он является наиболее распространенным в зубном налете. Актинобактерии также могут быть обнаружены в бляшке, в то время как у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) количество Bacteroidetes уменьшается по сравнению с контролем, а соотношение Firmicutes / Bacteroidetes увеличивается. Они также предложили 3 возможных механизма, с помощью которых микробиота может влиять на развитие атеросклеротической бляшки. Первый: бактериальная инфекция активирует иммунную систему, вызывая чрезмерную воспалительную реакцию, которая может оказаться опасной, независимо от места инвазии. Последующий проатерогенный ответ может быть опосредован Toll-подобным рецептором 4, экспрессируемым в макрофагах. Второе: производство ТМАО может инициировать активацию тромбоцитов и пенистых клеток. Третье: производство вредных молекул, таких как ранее упомянутые ТМАО, связано с питанием и метаболизмом микробиоты кишечника [65].

Кроме того, подавление микрофлоры кишечника защищало от атеросклероза мышей с диетически-холин-индуцированным атеросклерозом, что подтвердило роль кишечной микробиоты в опосредовании эффекта ТМАО в кровообращении [66]. Дальнейшие исследования на людях подтвердили связь между потреблением холина с пищей, кишечной микробиотой и уровнем циркулирующего ТМАО [67]. Кроме того, исследования подтвердили первоначальные результаты повышения ТМАО и повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в различных популяциях, включая лиц, подвергавшихся коронарной ангиографии, и лиц со стабильной ишемической болезнью, острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью, хронической почечной недостаточностью, заболеваниями периферических артерий и сахарным диабетом [67-73].

Важно отметить, что доклинические исследования с использованием соединения, которое ингибирует выработку триметиламина в кишечнике, снижало уровни ТМАО у мышей, склонных к атеросклерозу, диета которых имела высокое содержание холина и сопровождалась ингибированием образования атеросклеротических бляшек, что предполагает разработку потенциальных терапевтических вариантов лечения людей в будущем [74].

Будущие исследования

Интеграция различных молекулярных данных представляет собой мощный и бурно развивающийся подход в получении более полного представления о сложных механизмах, лежащих в основе сердечно-сосудистых и кардиометаболических расстройств. За последнее десятилетие несколько исследовательских групп объединили данные GWAS (полногеномных ассоциативных исследований) и данные метаболомики, чтобы описать вклад генетической изменчивости в концентрации циркулирующего метаболита [75-79]. Подобные исследования также недавно были проведены с объединением эпигенетических и метаболомных исследований [80]. Такие метаболомные исследования локусов количественных признаков могут быть использованы для проверки гипотез. Например, исследования метаболомных локусов количественных признаков позволили продемонстрировать, что 2 члена семейства флавиноммонооксигеназ окисляют триметиламин до ТМАО и что варианты в гене FMO3 непосредственно влияют на уровни циркулирующего ТМАО в крови и повышают восприимчивость к атеросклерозу у мышей [81]. Метаболомные исследования локусов количественных признаков позволяют заглянуть внутрь функциональных механизмов лежащих в основе генетических вариантов. Например, интеграция вариантов в гене TCF7L2, которые ранее были идентифицированы как локусы риска для сахарного диа-

бета 2 типа, с метаболомикой выявила изменения в метаболизме фосфолипидов в ответ на тестирование толерантности к глюкозе у людей с аллелью риска, это позволяет предположить, что метаболические изменения могут быть ранними маркерами еще до развития сахарного диабета. Метаболомный анализ локусов количественных признаков также может быть мощным методом для генерации гипотез. Интеграция метаболомики, транскриптомики и генетики в исследовании образцов печени у F2 поколения мышей, полученных от скрещивания устойчивых и чувствительных к сахарному диабету штаммов мышей, позволила выявить определенные геномные области, которые были ответственны за метаболические и транскрипционные вариации. Расширенный биоинформатический анализ набора данных позволил построить сеть, которая связывает изменение уровня глутамата с регуляцией ключевого глюконеогенного фермента.

В дополнение к демонстрации генетических основ метаболической изменчивости среди людей, подходы интегративной системной биологии помогают идентифицировать ранее недооцененные связи между биологическими путями. В качестве примера, чтобы

получить представление о молекулярных основах кластера метаболитов SCDA, упомянутых выше, данные по метаболому были интегрированы с генетическими, эпигенетическими и транскриптомными данными 3512 человек. Полногеномный анализ выявил связь уровней SCDA с вариантами генов, регулирующих компоненты стресса эндоплазматического ретикула. Важно отметить, что эти конкретные варианты также независимо позволяли предсказывать сердечно-сосудистые события. Кроме того, связь профилей метилирования по всему геному с уровнями SCDA позволила идентифицировать 2 гена стресса эндоплазматического ретикула, которые были метилированы. Анализ экспрессии генетических вариантов локусов количественных признаков, связанных с SCDA методом GWAS, также идентифицировал пути стресса эндоплазматического ретикула, особенно убиквитин-протеасомный [82]. Таким образом, благодаря интеграции множества молекулярных данных начали раскрываться патофизиологические истоки этого нового метаболического маркера. Благодаря общей технологии МС и тому факту, что многие метаболиты, такие как ацетил-КоА, участвуют в посттрансляционной

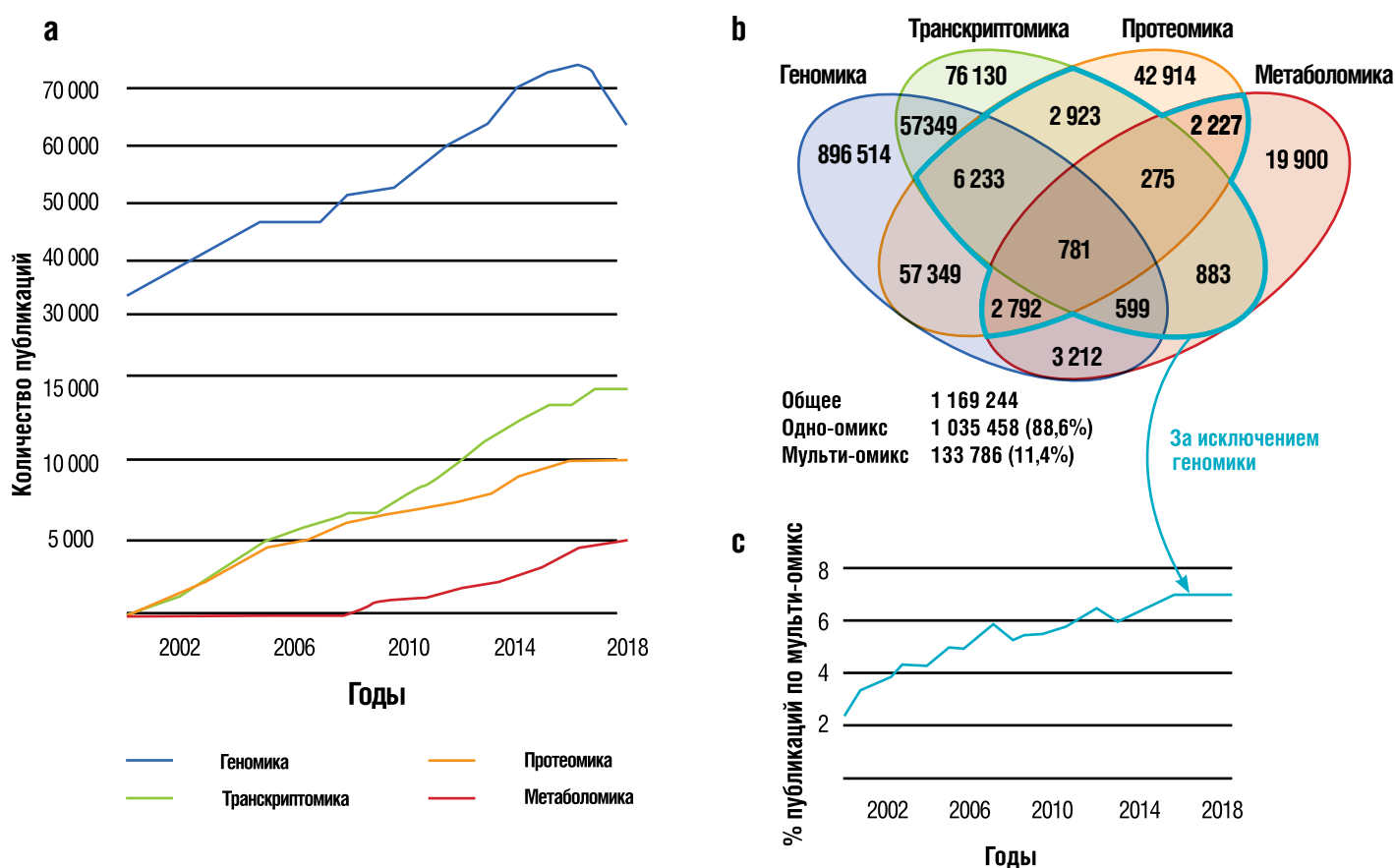


Рисунок 5. Разбивка публикаций в международной базе научных публикаций PubMed, в которых использовалось одно или несколько омикс исследований (согласно Noor et al., 2019)

(а) Общее количество статей, публикуемых в год по тематике с 2000 года. В поиск по базе были включены четыре основных омикс (например, помимо *metabolomics* так же в поиск были включены ключевые слова *metabolome* и *metabolomic*). Количество статей по транскриптомике может быть недооценено, так как термин транскриптомика часто заменяется термином геномная экспрессия. (б) диаграмма Венна, показывающая перекрытие научных публикаций, которые включают один или несколько омикс, опубликованных в период с 2000 по 2018 годы. Мульти-омикс определяется как публикация, включающая более одного типа омикс исследований. (в) Процент публикаций по мульти-омикс (без учета геномики) включает, по крайней мере, две из трех: транскриптомика, протеомика и метаболомика. Геномика была опущена, чтобы не смещать результаты, потому что термин геном часто используется в других контекстах, не имеющих отношения к реальным геномным исследованиям.

Figure 5. Publications types found in PubMed that used one or more omics studies (according to Noor et al., 2019)

(a) The total number of articles published per year on a topic since 2000. Four main omics were included in the database search (for example, in addition to *metabolomics*, the keywords *metabolome* and *metabolomic* were also included in the search). The number of articles on transcriptomics can be underestimated as the term *transcriptomics* is often replaced by the term *gene expression*. (b) Venn diagram showing the overlap of publications that include one or more omics published between 2000 and 2018. A multi-omics is defined as a publication that includes more than one type of omics research.

модификации, интеграция метаболомики и протеомики также явилась способом понимания механизмов метаболической регуляции важных клеточных процессов в связи с патологией сердечно-сосудистых заболеваний [83]. Например, сравнение протеома и метаболома протеинкиназы C (PKC) δ +/- и PKC δ -/- сердца выявило важную роль PKC δ в регуляции метаболизма глюкозы сердца в период предшемического состояния [84, 85], другие исследования также показывают аналогичную роль у других изоформ PKC [86]. Интеграция протеомики и метаболомики метаболомики также расширила понимание метаболических механизмов атеросклероза у мышей с нокаутированным геном apoE [87].

Существуют многочисленные преграды для применения и интеграции методов «омикс», особенно при использовании общедоступных наборов данных, где отсутствует критическая информация, такая как методы подготовки образцов, методы работы прибора и методы контроля качества. Кроме того, поиск данных сам по себе является сложной задачей. Предпринимаются усилия для решения этих проблем и облегчения работы исследователям. Одним из примеров является OmicsDI (www.omicsdi.org), платформа с открытым исходным кодом, которая находится в свободном доступе для обнаружения и распространения массивов данных «омикс» [88]. Эта платформа хранит биологические и технические метаданные из нескольких репозиториях и индексирует информацию в соответствии с происхождением молекулярного объекта (например, ген, транскрипт, белок, метаболит), источник данных (ткань, вид) и состояние заболевания. Благодаря тому, что такие ресурсы становятся все более доступными, пользователи могут получить доступ к наборам «мульти-омиксных» данных для экспериментов и новых интерпретаций. Проведенные недавно исследования показали существенный рост интегративных исследований [89]. На сегодняшний день наиболее распространенными перекрывающимися мульти-омикс исследованиями являются геномика + протеомика и геномика + транскриптомика, которые в совокупности составляют более 10% всех статей по «омикс» (рис. 5).

Конечная цель комплексного подхода «омикс» в области метаболизма заключается в разработке моделей метаболизма в масштабе генома для представляющих интерес болезненных состояний. Этот подход системной биологии учитывает молекулярные вариации (геномика, транскриптомика, протеомика) наряду с движением по метаболическим путям, чтобы построить карты метаболических сетей в физиологических системах, таких как ткани, органы или даже целые организмы [90]. Ранние попытки воссоздания масштабных метаболических сетей в рамках всего генома показали, что они способны дать представление о реакциях метаболома на изменения как внутри, так и вне клетки [91]. В отношении ССЗ в исследовании CardioNet использовалась системная биология для реконструкции метаболической сети кардиомиоцитов человека, а затем использовался анализ баланса потока (математический метод для моделирования метаболизма и скорости реакции в метаболической сети), чтобы показать способность сети реагировать на различные условия подачи энергетических веществ [92].

Эта сеть впоследствии была использована для моделирования скорости потока субстратов метаболизма в функционирующих сердцах при различных условиях [93]. Интегрированный анализ «омикс» может раскрыть механизмы, лежащие в основе молекулярного ремоделирования при болезненных состояниях. Такие подходы для измерения *in vivo* потока субстратов в тканях при различных сердечно-сосудистых заболеваниях будут расширять возможности по переводу статических результатов метаболомики в динамические модели для проверки метаболомной гипотезы болезни.

Хотя интегрированные подходы омики предлагают захватывающее и мощное представление о молекулярных основах болезни, они также испытывают серьезные вычислительные проблемы. Статистические и аналитические возможности для обработки и интеграции разнообразных наборов молекулярных данных отстают от технологии генерации данных. Поэтому дальнейшие достижения в этой области, прежде всего, потребуют более сложных статистических подходов, чтобы в полной мере воспользоваться широкими возможностями, предлагаемыми интегрированной системной биологией [94].

Заключение

Постгеномная эра дает возможность лучше понять риск сердечно-сосудистых заболеваний и патогенез. Поскольку большинство ССЗ имеют нарушения в сердечном метаболизме, метаболомика, в частности, продвинула понимание молекулярных основ этих событий. В отличие от других технологий омикс, метаболомика обеспечивает функциональную интеграцию генетических, транскриптомных и протеомных вариаций, а также воздействия окружающей среды, отражая тем самым молекулярные процессы, более близкие к болезненным состояниям. Новые технологии расширяют нашу способность описывать метаболом и количественно определять поток в метаболических путях, чтобы отследить судьбы метаболических субстратов. Параллельно должна продолжаться разработка сложных вычислительных и биоинформатических подходов, позволяющих интегрировать множественные данные омикс, чтобы обеспечить более полное представление о молекулярной основе ССЗ. Поскольку понимание фундаментальных метаболических основ сердечно-сосудистых заболеваний продолжает расти, метаболомика останется на переднем плане научных открытий в этой области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. World Health Organization. 2020. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1
2. Panju A.A., Hemmelgarn B.R., Guyatt G.H. et al. Is this patient having a myocardial infarction? JAMA. 1996; 280 (14): 1256–1263.
3. Pope J.H., Aufderheide T.P., Ruthazer R. et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. N. Engl. J. Med. 2000; 342 (16): 1163–1170.
4. Naghavi M., Libby P., Falk E. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. Circulation. 2003; 108 (15): 1772–1778.
5. Wishart D.S., Feunang Y.D., Marcu A. et al. HMDB 4.0 — The Human Metabolome Database for 2018. Nucleic Acids Res. 2018. Jan 4; 46(D1): D 608–17. 29140435.
6. Ellis D. I., Dunn W. B., Griffin J. L. et al. “Metabolic fingerprinting as a diagnostic tool”. Pharmacogenomics. 2007; vol. 8, № 9: 1243–1266.
7. Tweeddale H., Notley-McRobb L., Ferenci T. Effect of slow growth on metabolism of *Escherichia coli*, as revealed by global metabolite pool («metabolome») analysis. J. Bacteriol. 1998; 180(19):5109–16.
8. Sabatine M.S., Liu E., Morrow D.A. et al. Metabolomic identification of novel biomarkers of myocardial ischemia. Circulation. 2005; 112: 3868–3875. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.569137.
9. Griffin J. L., Atherton H., Shockcor J. et al. “Metabolomics as a tool for cardiac research”. Nature Reviews Cardiology. 2011; vol. 8, no. 11: 630–643.
10. Wishart D.S., Jewison T, Guo A.C. et al. HMDB 3.0—the human metabolome database in 2013. Nucleic Acids Res. 2013; 41: 801–807.
11. Cheng S., Shah S.H., Corwin E.J., et al. Potential impact and study considerations of metabolomics in cardiovascular health and disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circ. Cardiovasc. Genet. 2017; 10: e000032.
12. Allard M.F., Schönekeß B.O., Henning S.L. et al. Contribution of oxidative metabolism and glycolysis to ATP production in hypertrophied hearts. Am. J. Physiol. 1994; 267: 742–750.
13. Burelle Y., Wambolt R.B., Grist M. et al. Regular exercise is associated with a protective metabolic phenotype in the rat heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004; 287: 1055–1063.

14. Lai L., Leone T.C., Keller M.P. et al. Energy metabolic reprogramming in the hypertrophied and early stage failing heart: a multisystems approach. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7: 1022–1031.
15. Kato T., Niizuma S., Inuzuka Y. et al. Analysis of metabolic remodeling in compensated left ventricular hypertrophy and heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3: 420–430.
16. Meerson F.Z., Spiritchev V.B., Pshennikova M.G. et al. The role of the pentose-phosphate pathway in adjustment of the heart to a high load and the development of myocardial hypertrophy. *Experientia.* 1967; 23: 530–532.
17. Zimmer H.G., Ibel H., Steinkopff G. Studies on the hexose monophosphate shunt in the myocardium during development of hypertrophy. *Adv. Myocardiol.* 1980; 1: 487–492.
18. Leong H.S., Grist M., Parsons H. et al. Accelerated rates of glycolysis in the hypertrophied heart: are they a methodological artifact? *Am J Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002; 282: 1039–1045.
19. Young M.E., Yan J., Razeghi P. et al. Proposed regulation of gene expression by glucose in rodent heart. *Gene Regul. Syst. Bio.* 2007; 1: 251–262.
20. Kolwicz S.C.Jr., Tian R. Glucose metabolism and cardiac hypertrophy. *Cardiovasc. Res.* 2011; 90: 194–201.
21. Doenst T., Nguyen T.D., Abel E.D. Cardiac metabolism in heart failure: Implications beyond ATP production. *Circ Res.* 2013; 113: 709–724.
22. Ussher J.R., Elmariah S., Gerszten R.E. et al. The emerging role of metabolomics in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68: 2850–2870.
23. De Jong K.A., Lopaschuk G.D. Complex energy metabolic changes in heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. *Can. J. Cardiol.* 2017; 33: 860–871.
24. Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1140–1151.
25. Nascimben L., Ingwall J.S., Pauletto P. et al. Creatine kinase system in failing and nonfailing human myocardium. *Circulation.* 1996; 94: 1894–1901.
26. van Bilsen M., van Nieuwenhoven F.A., van der Vusse G.J. Metabolic remodelling of the failing heart: beneficial or detrimental? *Cardiovasc. Res.* 2009; 81: 420–428.
27. Scheubel R.J., Tostlebe M., Simm A. et al. Dysfunction of mitochondrial respiratory chain complex I in human failing myocardium is not due to disturbed mitochondrial gene expression. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 2174–2181.
28. Gupta A.A., Hamilton D.J., Cordero-Reyes A.M. et al. Mechanical unloading promotes myocardial energy recovery in human heart failure. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2014; 7: 266–276.
29. Sansbury B.E., DeMartino A.M., Xie Z. et al. Metabolomic analysis of pressure-overloaded and infarcted mouse hearts. *Circ. Heart. Fail.* 2014; 7: 634–642.
30. Sun H., Olson K.C., Gao C. et al. Catabolic defect of branched-chain amino acids promotes heart failure. *Circulation.* 2016; 133: 2038–2049. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020226.
31. Aubert G., Martin O.J., Horton J.L. et al. The failing heart relies on ketone bodies as a fuel. *Circulation.* 2016; 133: CIRCULATIONAHA.115.017355.
32. Bedi K.C. Jr., Snyder N.W., Brandimarto J. et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure. *Circulation.* 2016; 133: 706–716. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017545.
33. Ferrara C.T., Wang P., Neto E.C. et al. Genetic networks of liver metabolism revealed by integration of metabolic and transcriptional profiling. *PLoS Genet.* 2008. doi: 10.1371/journal.pgen.1000034.
34. Hunter W.G., Kelly J.P., McGarrah R.W. III. et al. Metabolic dysfunction in heart failure: diagnostic, prognostic, and pathophysiologic insights from metabolomic profiling. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2016; 13: 119–131. doi: 10.1007/s11897-016-0289-5.
35. Doehner W., Frenneaux M., Anker S.D. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 1388–1400. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.083.
36. Ahmad T., Kelly J.P., McGarrah R.W. et al. Prognostic implications of long-chain acylcarnitines in heart failure and reversibility with mechanical circulatory support. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67: 291–299. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.079.
37. Hinterwirth H., Stegmann C., Mayr M. Lipidomics: quest for molecular lipid biomarkers in cardiovascular disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2014; 7: 941–954. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000550.
38. Sparagna G.C., Lesnfsky E.J. Cardiolipin remodeling in the heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2009; 53: 290–301. doi: 10.1097/FJC.0b013e31819b5461.
39. Saini-Chohan H.K., Holmes M.G., Chicco A.J. et al. Cardiolipin biosynthesis and remodeling enzymes are altered during development of heart failure. *J. Lipid Res.* 2009; 50: 1600–1608. doi: 10.1194/jlr.M800561-JLR200.
40. Han X., Yang J., Cheng H. et al. Shotgun lipidomics identifies cardiolipin depletion in diabetic myocardium linking altered substrate utilization with mitochondrial dysfunction. *Biochemistry.* 2005; 44: 16684–16694. doi: 10.1021/bi051908a.
41. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135: 146–603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
42. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol. Rev.* 2005; 85: 1093–1129. doi: 10.1152/physrev.00006.2004.
43. Lopaschuk G. Regulation of carbohydrate metabolism in ischemia and reperfusion. *Am. Heart J.* 2000; 139: 115–119.
44. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D. et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010; 90: 207–258. doi: 10.1152/physrev.00015.2009.
45. Chouchani E.T., Pell V.R., Gaude E. et al. Ischemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature.* 2014; 515: 431–435. doi: 10.1038/nature13909.
46. Li T., Zhang Z., Kolwicz S.C.Jr. et al. Defective branched-chain amino acid catabolism disrupts glucose metabolism and sensitizes the heart to ischemia-reperfusion injury. *Cell Metab.* 2017; 25: 374–385. doi: 10.1016/j.cmet.2016.11.005.
47. Gao X., Ke C., Liu H. et al. Large-scale Metabolomic Analysis Reveals Potential Biomarkers for Early Stage Coronary Atherosclerosis. *Sci. Rep.* 2017; 7: 11817. https://doi.org/10.1038/s41598-017-12254-1
48. Newgard C.B. Metabolomics and metabolic diseases: where do we stand? *Cell Metab.* 2017; 25: 43–56. doi: 10.1016/j.cmet.2016.09.018.
49. Felig P., Marliss E., Cahill G.F. Jr. Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity. *N Engl. J. Med.* 1969; 281: 811–816. doi: 10.1056/NEJM196910092811503.
50. Newgard C.B., An J., Bain J.R. et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab.* 2009; 9: 311–326. doi: 10.1016/j.cmet.2009.02.002.
51. White P.J., Lapworth A.L., An J. et al. Branched-chain amino acid restriction in Zucker-fatty rats improves muscle insulin sensitivity by enhancing efficiency of fatty acid oxidation and acyl-glycine export. *Mol. Metab.* 2016; 5: 538–551. doi: 10.1016/j.molmet.2016.04.006.
52. Shaham O., Wei R., Wang T.J. et al. Metabolic profiling of the human response to a glucose challenge reveals distinct axes of insulin sensitivity. *Mol. Syst. Biol.* 2008; 4: 214. doi: 10.1038/msb.2008.50.
53. Huffman K.M., Shah S.H., Stevens R.D. et al. Relationships between circulating metabolic intermediates and insulin action in overweight to obese, inactive men and women. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1678–1683. doi: 10.2337/dc08-2075.
54. Tai E.S., Tan M.L., Stevens R.D. et al. Insulin resistance is associated with a metabolic profile of altered protein metabolism in Chinese and Asian-Indian men. *Diabetologia.* 2010; 53: 757–767. doi: 10.1007/s00125-009-1637-8.
55. Batch B.C., Shah S.H., Newgard C.B. et al. Branched chain amino acids are novel biomarkers for discrimination of metabolic wellness. *Metabolism.* 2013; 62: 961–969. doi: 10.1016/j.metabol.2013.01.007.
56. Wang T.J., Larson M.G., Vasan R.S. et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat. Med.* 2011; 17: 448–453. doi: 10.1038/nm.2307.
57. Shah S.H., Crosslin D.R., Haynes C.S. et al. Branched-chain amino acid levels are associated with improvement in insulin resistance with weight loss. *Diabetologia.* 2012; 55: 321–330. doi: 10.1007/s00125-011-2356-5.
58. Laferrière B., Reilly D., Arias S. et al. Differential metabolic impact of gastric bypass surgery versus dietary intervention in obese diabetic subjects despite identical weight loss. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3: 80re2. doi: 10.1126/scitranslmed.3002043.
59. Newgard C.B. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metab.* 2012; 15: 606–614. doi: 10.1016/j.cmet.2012.01.024.

60. Shah S.H., Newgard C.B. Integrated metabolomics and genomics: systems approaches to biomarkers and mechanisms of cardiovascular disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2015; 8: 410–419. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000223.
61. Shah S.H., Kraus W.E., Newgard C.B.. Metabolomic profiling for the identification of novel biomarkers and mechanisms related to common cardiovascular diseases: form and function. *Circulation.* 2012; 126: 1110–1120. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060368.
62. Shah S.H., Bain J.R., Muehlbauer M.J. et al. Association of a peripheral blood metabolic profile with coronary artery disease and risk of subsequent cardiovascular events. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010; 3: 207–214. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.852814.
63. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013; 341: 1241214. doi: 10.1126/science.1241214.
64. Feng Q., Liu Z., Zhong S. et al. “Integrated metabolomics and metagenomics analysis of plasma and urine identified microbial metabolites associated with coronary heart disease”. *Scientific Reports* vol. 2016; 6: Article ID 22525.
65. Jonsson A. L. and F. Backhed, “Role of gut microbiota in “atherosclerosis,” *Nature Reviews Cardiology.* 2016; vol. 14, no. 2: 79–87.
66. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011; 472: 57–63. doi: 10.1038/nature09922.
67. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl. J. Med.* 2013; 368: 1575–1584. doi:10.1056/NEJMoa1109400.
68. Senthong V., Wang Z., Fan Y. et al. Trimethylamine N -oxide and mortality risk in patients with peripheral artery disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5: e004237.
69. Tang W.H., Wang Z., Fan Y. et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 1908–1914. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.617.
70. Tang W.H., Wang Z., Kennedy D.J. et al. Gut microbiota-dependent trimethylamineN-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ. Res.* 2015; 116: 448–455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360.
71. Organ C.L., Otsuka H., Bhushan S. et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure. *Circ. Hear. Fail.* 2016; 9: e 002314.
72. Senthong V., Wang Z., Li X.S. et al. Intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide and 5-year mortality risk in stable coronary artery disease: the contributory role of intestinal microbiota in a COURAGE-like patient cohort. *J. Am.Heart Assoc.* 2016; 5: e002816.
73. Undurti A., Huang Y., Lupica J.A. et al. Modification of high density lipoprotein by myeloperoxidase generates a pro-inflammatory particle. *J. Biol. Chem.* 2009; 284: 30825–30835. doi:10.1074/jbc.M109.047605.
74. Wang Z., Roberts A.B., Buffa J.A. et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell.* 2015; 163: 1585–1595. doi: 10.1016/j.cell.2015.11.055.
75. Gieger C., Geistlinger L., Altmaier E. et al. Genetics meets metabolomics: a genome-wide association study of metabolite profiles in human serum. *PLoS Genet.* 2008; 4: e1000282. doi: 10.1371/journal.pgen.1000282.
76. Illig T., Gieger C., Zhai G. et al. A genome-wide perspective of genetic variation in human metabolism. *Nat. Genet.* 2010; 42: 137–141. doi:10.1038/ng.507.
77. Suhre K., Shin S.Y., Petersen A.K. et al. CARDIoGRAM. Human metabolic individuality in biomedical and pharmaceutical research. *Nature.* 2011; 477: 54–60. doi: 10.1038/nature10354.
78. Rhee E.P., Ho J.E., Chen M.H. et al. A genome-wide association study of the human metabolome in a community-based cohort. *Cell Metab.* 2013; 18: 130–143. doi: 10.1016/j.cmet.2013.06.013.
79. Draisma H.H.M., Pool R., Kobl M. et al. Genome-wide association study identifies novel genetic variants contributing to variation in blood metabolite levels. *Nat Commun.* 2015; 6: 7208. doi: 10.1038/ncomms8208.
81. Bennett B.J., de Aguiar Vallim T.Q., Wang Z. et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab.* 2013; 17: 49–60. doi: 10.1016/j.cmet.2012.12.011.
82. Kraus W.E., Muoio D.M., Stevens R. et al. Metabolomic quantitative trait loci (mQTL) mapping implicates the ubiquitin proteasome system in cardiovascular disease pathogenesis. *PLoS Genet.* 2015; 11: e1005553. doi:10.1371/journal.pgen.1005553.
83. Mayr M., Madhu B., Xu Q. Proteomics and metabolomics combined in cardiovascular research. *Trends Cardiovasc. Med.* 2007; 17: 43–48. doi:10.1016/j.tcm.2006.11.004.
84. Mayr M., Chung Y.L., Mayr U. et al. Loss of PKC-delta alters cardiac metabolism. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. 287. P. 937–945. doi:10.1152/ajpheart.00877.2003.
85. Mayr M., Metzler B., Chung Y.L., et al. Ischemic preconditioning exaggerates cardiac damage in PKC-delta null mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 287: 946–956. doi:10.1152/ajpheart.00878.2003.
86. Mayr M., Liem D., Zhang J. et al. Proteomic and metabolomic analysis of cardioprotection: interplay between protein kinase C epsilon and delta in regulating glucose metabolism of murine hearts. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2009; 46: 268–277. doi:10.1016/j.yjmcc.2008.10.008.
87. Mayr M., Chung Y.L., Mayr U. et al. Proteomic and metabolomic analyses of atherosclerotic vessels from apolipoprotein E-deficient mice reveal alterations in inflammation, oxidative stress, and energy metabolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 2135–2142. doi: 10.1161/01.ATV.0000183928.25844.f6.
88. Perez-Riverol Y., Bai M., da Veiga Leprevost F. et al. Discovering and linking public omics data sets using the Omics Discovery Index. *Nat. Biotechnol.* 2017; 3: 406–409. doi: 10.1038/nbt.3790.
89. Noor Elad, Cherkaoui Sarah and Sauer Uwe. Biological insights through omics data integration. *Current Opinion in Systems Biology.* 2019; 15: 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.coisb.2019.03.007>
89. Petersen A.K., Zeilinger S., Kastenmüller G. et al. Epigenetics meets metabolomics: an epigenome-wide association study with blood serum metabolic traits. *Hum. Mol. Genet.* 2014. 23. P. 534–545. doi:10.1093/hmg/ddt430.
90. Cook D.J., Nielsen J. Genome-scale metabolic models applied to human health and disease. *Wiley Interdiscip Rev. Syst. Biol. Med.* 2017; 9: 1393.
91. Duarte N.C., Becker S.A., Jamshidi N., et al. Global reconstruction of the human metabolic network based on genomic and bibliomic data. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104: 1777–1782. doi: 10.1073/pnas.0610772104.
92. Karlstädt A., Fliegner D., Kararigas G. et al. CardioNet: a human metabolic network suited for the study of cardiomyocyte metabolism. *BMC Syst Biol.* 2012; 6: 114. doi:10.1186/1752-0509-6-114.
93. Karlstaedt A., Zhang X., Vitrac H. et al. Oncometabolite d-2-hydroxyglutarate impairs α -ketoglutarate dehydrogenase and contractile function in rodent heart. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016; 113: 10436–10441. doi:10.1073/pnas.1601650113.
94. Chan S.Y., Loscalzo J. The emerging paradigm of network medicine in the study of human disease. *Circ. Res.* 2012; 111: 359–374. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.258541.

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

EVENT TITLE	EVENT LOCATION	DATE OF THE EVENT	LINK
-------------	----------------	-------------------	------

MARCH 2021

XVII All-Russian Congress "Arterial Hypertension - 2021"	On-line	17.03.2021-18.03.2021	http://www.gipertonik.ru/kongress-17-mart-18-mart-2021
--	---------	-----------------------	---

APRIL 2021

III All-Russian Conference "Cardiopulmonology"	On-line	01.04.2021	http://cardio-eur.asia/conferences/1_apr_2021
2021 Ohio-ACC Virtual Spring Summit	On-line	10.04.2021	https://www.ohioacc.org/2021-ohio-acc-virtual-spring-summit/?_ga=2.63740143.1352020945.1612474311-52024284.1612474311#
The ESH-ISH Joint Meeting	On-line	11.04.2021-14.04.2021	https://www.hypertension2021.org/
The Evolving Practice of Cardiovascular Precision Medicine	On-line	16.04.2021	https://www.acc.org/education-and-meetings/meetings/meeting-items/2020/12/16/13/11/2021-cardiovascular-precision-medicine

MAY 2021

The American College of Cardiology's 70th Annual Scientific Session & Expo	On-line	15.05.2021 - 17.05.2021	https://accscientificsession.acc.org/?_ga=2.130020556.1352020945.1612474311-52024284.1612474311
IX Eurasian Congress of Cardiology	On-line	24.05.2021-25.05.2021	http://cardio-eur.asia/conferences/24_25_may_2021
XI International Congress "Cardiology at the Crossroads of Sciences"	Tyumen, Russia	25.05.2021-27.05.2021	https://cardio-congress.ru/

JUNE 2021

I All-Russian Conference "Cardio Gastroenterology"	On-line	16.06.2021	http://cardio-eur.asia/conferences/16_jun_2021
--	---------	------------	---