



Евразийский кардиологический журнал

EURASIAN HEART JOURNAL

1/2018

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ
СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

VI ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ
МОСКВА, 18-19 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОКС

ARTERIAL HYPERTENSION

PULMONARY HYPERTENSION
WITH CONCOMITANT PATHOLOGY

VI EURASIAN CONGRESS OF CARDIOLOGISTS
MOSCOW, APRIL 18-19, 2018

ANTICOAGULANT THERAPY WITH ACS

EURASIAN
HEART JOURNAL

ISSN 2225-1685



9 772225 1168001



EURASIAN HEART JOURNAL

Евразийский кардиологический журнал

1/2018

Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

А.И. Мартынов (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Г. Мрочек (Минск, Беларусь)

Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.

И.Е. Чазова (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

КОНСУЛЬТАНТЫ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

А.Б. Шек (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения)

Академик НАН РА, профессор, д.м.н.

В.А. Азизов (Баку, Азербайджан)

Профессор, д.м.н.

Р.С. Акчурин (Москва, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Г. Булгак (Минск, Беларусь)

Профессор, д.м.н.

А.С. Джумагулова (Бишкек, Киргизия)

Профессор, д.м.н.

Ю.А. Карпов (Москва, Россия)

Профессор, д.м.н.

М.И. Попович (Кишинев, Молдова)

Академик АН РМ, профессор, д.м.н.

З.Я. Рахимов (Душанбе, Таджикистан)

Доцент, к.м.н.

Б.Г. Ходжакулиев (Ашгабат, Туркмения)

Профессор, д.м.н.

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)

Академик РАН, профессор, д.м.н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.Л. Аляви (Ташкент, Узбекистан)

Профессор, д.м.н.

С.А. Аннаниязова (Ашгабат, Туркмения)

К.м.н.

А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан)

Профессор, д.м.н.

М.С. Бекбосынова (Астана, Казахстан)

Д.м.н.

П.А. Зелвеян (Ереван, Армения)

Профессор, д.м.н.

Т.В. Тюрина (Санкт-Петербург, Россия)

Профессор, д.м.н.

EDITOR-IN-CHIEF

Ye.I. Chazov (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITORS

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

A.I. Martynov (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

CONSULTING EDITORS

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

A.B. Shek (Tashkent, Uzbekistan)

ASSOCIATE EDITORS

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.G. Bulgak (Minsk, Belarus)

A.S. Dzhumagulova (Bishkek, Kyrgyzstan)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

M.I. Popovitch (Kishinev, Moldova)

Z.Y. Rakhimov (Dushanbe, Tajikistan)

B.G. Khodjakuliev (Ashgabat, Turkmenistan)

Ye.V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD

A.L. Aliavy (Tashkent, Uzbekistan)

S.A. Annaniyazova (Ashgabat, Turkmenistan)

A.B. Bakhshaliyev (Baku, Azerbaijan)

M.S. Bekbosynova (Astana, Kazakhstan)

P.A. Zelveian (Yerevan, Armenia)

T.V. Tyurina (St. Petersburg, Russia)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
Адрес: 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, 15 а
Тел.: +7 (495) 414-62-14
Факс: +7 (499) 149-08-51
e-mail: snn_cardio@mail.ru
ecj@cardioweb.ru

Издатель ООО «ИнтерМедсервис»
121069, Россия, г. Москва,
Столовый пер., д. 6
e-mail: intermed_08@mail.ru

Рецензируемый журнал. Включен в перечень ВАК и рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата наук.
Представлен в Российском индексе научного цитирования. Импакт-фактор РИНЦ –0,447
Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 28.12.2010 г.
Регистрационный номер ПИ № ФС 77-43372
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного научного издания допускается без размещения знака информационной продукции.
Распространяется бесплатно в медицинских учреждениях и на образовательных мероприятиях для всех заинтересованных лиц.
Рекомендуемая стоимость по подписке 200 рублей.
Подписной индекс «Пресса «России» – 34137
Периодичность издания – 4 раза в год
Установочный тираж – 5 000 экз.

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia
Address: 121552, Russia, Moscow, 3rd Tcherepkovskaya, 15 a
Tel: +7 (495) 414-62-14
Fax: +7 (499) 149-08-51
e-mail: snn_cardio@mail.ru
ecj@cardioweb.ru

Publishing house LLC «InterMedservis»
121069, Russia, Moscow, Stolovy lane, 6
e-mail: intermed_08@mail.ru

Содержание

Оригинальные статьи

1. *Агафонова Т.Ю., Баев В.М., Самсонова О.А., Дусакова Р.Ш.*
ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО КРОВОТОКА НА ОРТОСТАТИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ 4
2. *Бехбудова Д.А., Бахшалиев А.Б., Ахмедова Т.А.*
МЕТЕОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ СРЕДИ РАБОТНИКОВ УМСТВЕННОГО ТРУДА 12
3. *Иващенко А.С., Мизин В.И., Северин Н.А., Прокопенко Н.А.*
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В СОСТАВЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ 20
4. *Тригулова Р.Х., Ташкенбаева Н.Ф., Азимова Н.А., Ахмедов Д.Д., Базаров Р.К., Шек А.Б.*
ВНЕДРЕНИЕ ЭЛЕКТРОННОЙ СИСТЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИБС КАК ШАГ К СОЗДАНИЮ ЕДИНОГО ИНФОРМАЦИОННОГО ПРОСТРАНСТВА КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ 28
5. *Мостовник М.В., Шохзодаева З.О., Рябыкина Г.В., Щедрина Е.В., Волков В.Е.*
НЕКОТОРЫЕ РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ РЧА 36

Обзор

6. *Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.*
ОСОБЕННОСТИ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И ВЫБОРА СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА 48

Клинический случай

7. *Архипова О.А., Кузнецова Э.Г., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.*
ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ МАЛОИЗМЕНЕННЫХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ 60
8. *Грацианская С.Е., Архипова О.А., Давыдов А.И., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.*
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ВОЗМОЖНОСТЬ ОПТИМИЗАЦИИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗА СЧЕТ ЗАМЕНЫ БОЗЕНТАНА НА МАЦИТЕНТАН У ПАЦИЕНТКИ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА И СИНДРОМОМ ЭЙЗЕНМЕНГЕРА 72
9. *Юневич Д.С., Аксентьев С.Б.*
К ВОПРОСУ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФОРТЕЛИЗИНА® ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ: ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ 82
10. *Зыкова А.М., Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Демченкова А.Ю., Данилов Н.М., Коробкова И.З., Чазова И.Е.*
СЛОЖНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТА С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МИКСОМОЙ СЕРДЦА 90

Юбилейные даты

- К 60-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ДЖИШАМБАЕВА Э.Д.* 102
- К 60 ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ШИРЯЕВА А.А.* 106

Календарь проведения научных мероприятий

108

Инструкция для авторов журнала

110

Все статьи печатаются в оригинальном авторском виде. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов. Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Евразийский кардиологический журнал» допускается только с письменного разрешения издателя ООО «ИнтерМедсервис» и авторов статей.

Подписано в печать 15.02.2018 г.

Тираж 5000 экз.

Отпечатано: ООО «Комплект Сервис»

123376, г. Москва, ул. Дружинниковская, д. 15, оф. 414

Table of contents

Original papers

1. *Agafonova T.Yu., Baev V.M., Samsonova O.A., Dusakova R.Sh.*
FEATURES OF THE RESPONSE OF ARTERIAL BLOOD FLOW TO THE ORTHOSTATIC LOAD IN YOUNG WOMEN WITH IDIOPATHIC ARTERIAL HYPOTENSION 8
2. *Bekhbudova J.A., Bakhshaliyev A.B., Akhmedova T.A.*
METEOSENSITIVITY AMONG MENTAL WORKERS 16
3. *Ivashchenko A.S., Mizin V.I., Severin N.A., Prokopenko N.A.*
EFFICIENCY OF MEDICAL REHABILITATION IN ARTERIAL HYPERTENSION AS A PART OF THE SPA RESORT TREATMENT 24
4. *Trigulova R.Kh., Tashkenbayeva N.F., Azimova N.A., Akhmedov D.D., Bazarov R.K., Shek A.B.*
ADAPTATION OF ELECTRONIC SYSTEM FOR ISCHEMIC HEART DISEASE PREDICTION AS A STEP TO COMMON INFORMATION SPACE IN CARDIOLOGIC HEALTHCARE 32
5. *Mostovnek M.V., Shokhzodaeva Z.O., Ryabikina G.V., Shedrina E.V., Volkov V.E.*
SOME EARLY PREDICTORS OF A RECURRENCE OF FIBRILLATION OF AURICLES IN PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE RFA OPERATION 42

Review

6. *Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Chazova I.Ye.*
TACTICS FEATURES OF CONDUCTING AND CHOOSING SPECIFIC THERAPY FOR ADULT PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART DISEASE 54

Clinical case

7. *Arkhipova O.A., Kuznetsova E.G., Martynyuk T.V., Chazova I.Ye.*
RIGHT VENTRICULAR MYOCARDIAL INFARCTION IN A PATIENT WITH CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION AGAINST THE BACKGROUND OF SMALL CORONARY ARTERIES 66
8. *Gratsianakaya S.Ye., Arkhipova O.A., Davydov A.I., Martynyuk T.V., Chazova I.Ye.*
CASE REPORT: THE POSSIBILITY OF SPECIFIC THERAPY OPTIMIZATION BY SWITCHING FROM BOSENTAN TO MACITENTAN IN A PATIENT WITH CONGENITAL HEART DISEASE AND EISENMENGER SYNDROME 78
9. *Yunevich D.S., Aksentiev S.B.*
TO THE QUESTION OF EFFICACY AND SAFETY OF FORTELYZIN® THERAPY ON ACUTE CORONARY SYNDROME: TWO CLINICAL CASES 86
10. *Zykova A.M., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Demchenkova A.U., Danilov N.M., Korobkova I.Z., Chazova I.Ye.*
COMPLICATED CLINICAL CASE: CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENT WITH RECIDIVOUS CARDIAC MYXOMA 96

Anniversaries

- TO THE 60TH ANNIVERSARY OF THE PROFESSOR DZHISHAMBAEV E.D.* 104
- TO THE 60TH ANNIVERSARY OF THE PROFESSOR SHIRYAEV A.A.* 106

Schedule of scientific activities



Агафонова Т.Ю., Баев В.М., Самсонова О.А., Дусакова Р.Ш.

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО КРОВОТОКА НА ОРТОСТАТИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России, г. Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценка реакции артериального кровотока на ортостатическую нагрузку у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией (ИАГ).

Материал и методы. Выполнен сравнительный анализ системной гемодинамики и параметров кровотока периферических артерий при ортостазе между двумя группами женщин в возраст 18-25 лет: тестовой с ИАГ (n=73) и контрольной (n=37). Уровень САД в тестовой группе составил 90-98 мм рт. ст., в контрольной – 120-129 мм рт. ст. Оценку АД, ЧСС и ангиосканирование проводили дважды: в покое, лежа после 15 минутного отдыха и в течение первой минуты ортостаза. Исследовали кровоток в правых позвоночной, лучевой, задней большеберцовой артериях. Оценивали параметры: диаметр в диастолу; пиковую систолическую и конечную диастолическую скорости кровотока.

Результаты. У молодых женщин с ИАГ, как и при нормальном артериальном давлении, ортостаз сопровождался повышением САД, ДАД и учащением ЧСС.

При гипотензии выявлено увеличение диаметра позвоночной и уменьшение диаметра задней большеберцовой артерии. В обеих изучаемых группах ортостаз сопровождался снижением скоростных показателей кровотока, как в систолу, так и в диастолу.

Заключение. Ортостаз при ИАГ сопровождается увеличением САД, ДАД, и ЧСС. Реакция периферических артерий на ортостаз характеризуется изменением диаметра сосудов, что указывает на выраженную адаптационную реакцию к физиологической стрессовой нагрузке.

Ключевые слова: *молодые женщины, идиопатическая артериальная гипотензия, артериальный кровоток, ортостаз.*

Сведения об авторах:

Агафонова Татьяна Юрьевна	Доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней №1 ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ; 614990., г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26., тел.: +7 (342) 217-20-01, agaf74@mail.ru
Самсонова Оксана Александровна	Аспирант кафедры скорой медицинской помощи факультета последипломного образования ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ. 614990. Пермь, ул. Петропавловская 26. Тел. +7 (342) 249-91-14, samsonchik88@mail.ru
Дусакова Рафина Шархатулловна	Аспирант кафедры скорой медицинской помощи факультета последипломного образования ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ; 614990., г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26., тел.: +7 (342) 249-91-14., rdrst2009@yandex.ru
Автор, ответственный за связь с редакцией: Баев Валерий Михайлович	Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи факультета последипломного образования ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ; 614990., г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26., тел.: +7 (342) 249-91-14, VMBaev@Hotmail.com

✉ VMBaev@Hotmail.com

Для цитирования: Агафонова Т.Ю., Баев В.М., Самсонова О.А., Дусакова Р.Ш. Особенности реакции артериального кровотока на ортостатическую нагрузку у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Февраль 25; 1:4-7 / Agafonova T.Yu., Baev V.M., Samsonova O.A., Dusakova R.Sh. Features of the response of arterial blood flow to the orthostatic load in young women with idiopathic arterial hypotension. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:4-7 [in Russian]

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время низкое артериальное давление, как и артериальная гипертензия, считается фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [1,2]. Наряду с многочисленными жалобами молодых женщин при низком артериальном давлении зарегистрированы изменения кардиальной и сосудистой гемодинамики [3,4]. Однако реакция сосудистого кровотока на физиологические нагрузки при артериальной гипотензии является малоизученной. Цель исследования – оценка реакции артериального кровотока на ортостатическую нагрузку у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией (ИАГ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования – женщины с ИАГ в возрасте 18-35 лет. Предмет исследования – системная гемодинамика и периферический артериальный кровоток при ортостатической нагрузке. Тип исследования – динамический. Критерии исключения: дисплазия соединительной ткани в виде синдрома Марфана, Элерса-Данло и несовершенного остеогенеза, онкологические заболевания, сахарный диабет, гипотиреоз, недостаточность коры надпочечников, ревматические болезни, анемии, врожденные заболевания сердца и сосудов, оперированные сердце и сосуды, наркомания, острые инфекционные заболевания, ожирение, беременность. Исключения выполняли на основании анализа медицинской документации, опроса и физического осмотра. Обследование проводилось в рамках планового медицинского осмотра по допуску к занятиям студентов, интернов, ординаторов и аспирантов. Артериальное давление измеряли после 5-минутного отдыха, двукратно, на правом плече в положении сидя (предплечье на столе) с интервалом в 3 минуты. На основании полученных результатов рассчитывали среднее значение двух измерений. Использовали тонометр A&D UA-777 (AGD Company Ltd., Япония, 2012).

Критерием ИАГ считали уровень САД равный 98 мм рт. ст. и ниже [5]. Нормальными значениями САД был принят диапазон 120-129 мм рт. ст., для ДАД – 80-84 мм рт. ст. [1]. Согласно указанным критериям были сформированы две группы – тестовая (73 человека с ИАГ) и контрольная (37 человек с нормальным артериальным давлением). Характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика женщин тестовой и контрольной групп

	Тестовая группа (n=73)	Контрольная группа (n=37)	p
	M (25%-75%)		
Возраст, лет	19(18-20)	20(19-22)	0,13
Рост, см	163(158-168)	165(157-169)	0,46
Вес, кг	52(48-56)	56(52-62)	0,01
САД, мм рт. ст.	97(92-98)	123(121-125)	0,00
ДАД, мм рт. ст.	65(60-70)	79(74-82)	0,00
ЧСС, в мин.	70(64-77)	76(71-81)	0,01

Примечание: p – достоверность различия

Динамику АД и ЧСС оценивали сразу после вертикализации. Ангиосканирование проводили дважды: в покое, лежа после 15-минутного отдыха и сразу после вертикализации в

течение первой минуты ортостаза [6]. Исследовали кровоток правых артерий: позвоночной, лучевой, задней большеберцовой в стандартных «ультразвуковых окнах» с помощью цветного ультразвукового сканера SonoScapeS6 (SONOSCAPE Co., Ltd.Китай, 2015г.) [7]. Оценивали параметры: диаметр в диастолу (ДДиаст); пиковую систолическую (Vps) и конечную диастолическую (Ved) скорости кровотока.

Статистический анализ выполняли в программе «Statistica 6.1» (StatSoft-Russia, 2009). Различие вариационных рядов независимых групп оценивали по критерию Mann-Whitney U-tes, различие в динамике переменных зависимых групп – по критерию Wilcoxon, динамику долей – по критерию McNemar's. Достоверность учитывали при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В тестовой группе при ортостазе у 43 пациентов (59%) САД повысилось на 9 мм рт. ст. (9%). Снижение САД отмечено в 23 случаях (32%) в среднем на 6 мм рт. ст. (7%). У 7 пациентов САД не изменилась (табл. 2).

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа системной гемодинамики при ортостазе у женщин тестовой и контрольной групп

Параметр	Тестовая группа, n=73		p	Контрольная группа, n=37		p
	Медиана, 25%-75%			Медиана, 25%-75%		
	исходно	при ортостазе		исходно	при ортостазе	
САД, мм рт. ст.	97 (92-98)	98 (92-104)	0,004	123 (121-125)	127 (121-135)	0,008
ДАД, мм рт. ст.	65 (60-70)	78 (69-85)	0,000	79 (74-82)	92 (83-97)	0,000
ЧСС, в мин.	70 (64-77)	86 (73-97)	0,000	76 (71-81)	83 (77-97)	0,002

Примечание: P – достоверность различия

В контрольной группе повышение САД зафиксировано у 22 пациентов (60%) на 13 мм рт. ст. (11%), снижение отмечено у 13 пациентов (35%) в среднем на 5 мм рт. ст. (4%). У 2 пациентов САД не изменилась.

В тестовой группе повышение ДАД зафиксировано у 67 (92%) пациентов в среднем на 13 мм рт. ст. (20%), снижение ДАД выявлено у 6 человек на 13 мм рт. ст. (21%). В контрольной группе повышение ДАД зарегистрировано у 35 (95%) женщин на 13 мм рт. ст. от исходного уровня (17%). Снижение ДАД выявлено у 2 (5%) человек на 8 мм рт. ст. (6%).

В тестовой группе учащение ЧСС наблюдали у 55 (75%) женщин на 25 уд. в мин. от исходного уровня (39%). ЧСС не изменился у 2 человек. Урежение ЧСС отмечено выявлено у 17 человек (23%) на 10 уд. мин. (13%). В группе контроля у 27 человек (73%) наблюдали учащение ЧСС на 22 уд. в мин. (31%), а урежение ЧСС выявлено у 10 пациентов (27%), и составило в среднем на 10 уд. в мин. (13%).

Анализ долей случаев изменчивости и долей величин изменчивости не выявил различий между изучаемыми группами пациентов.

Ангиосканирование выявило увеличение диаметра позвоночной и уменьшение диаметра в задней большеберцовой

Таблица 3. Результаты сравнительного анализа кровотока при ортостазе у женщин тестовой и контрольной групп

Параметр	Тестовая группа, n=73		p	Контрольная группа, n=37		p
	Медиана, 25%-75%			Медиана, 25%-75%		
	исходно	при ортостазе		исходно	при ортостазе	
Позвоночная артерия						
Ддиам, мм	3,0 (2,8-3,2)	3,1 (2,8-3,5)	0,003	3,0 (2,8-3,3)	3,1 (2,9-3,4)	0,72
Vps, см/сек	44,0 (39,0-56,5)	46,6 (38,4-54,8)	0,93	43,1 (36,0-51,5)	48,4 (38,9-56,1)	0,18
Ved, см/сек	25,7 (21,6-32,0)	15,0 (12,9-18,1)	0,000	24,0 (20,4-29,8)	16,2 (14,4-19,2)	0,000
Лучевая артерия						
Ддиам, мм	1,4 (1,2-1,6)	1,4 (1,2-1,6)	0,67	1,4 (1,2-1,5)	1,4 (1,2-1,5)	0,61
Vps, см/сек	22,2 (16,9-27,0)	15,8 (12,2-19,3)	0,000	25,1 (18,1-29,9)	18,9 (15,3-21,8)	0,000
Ved, см/сек	6,6 (4,3-9,3)	4,2 (3,0-5,3)	0,000	6,3 (4,5-11,3)	4,5 (3,4-5,8)	0,003
Задняя большеберцовая артерия						
Ддиам, мм	1,5 (1,4-1,8)	1,3 (1,2-1,5)	0,000	1,5 (1,3-1,8)	1,4 (1,2-1,6)	0,06
Vps, см/сек	20,0 (14,4-27,4)	16,2 (13,1-20,0)	0,010	29,5 (21,4-35,2)	22,0 (14,4-30,3)	0,023
Ved, см/сек	3,8 (2,7-5,3)	4,4 (3,4-5,9)	0,23	6,2 (4,1-8,6)	4,4 (3,3-6,5)	0,06

Примечание: p – достоверность различия

артерии. В контрольной группе при пробе изменений в диаметре изучаемых артерий не выявлено (табл. 3).

В обеих изучаемых группах ортостаз сопровождался снижением скоростных показателей кровотока, как в систолу, так и в диастолу.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее выполненные исследования с ИАГ у молодых женщин выявили не только признаки ремоделирования сердечно-сосудистой системы [3,4,5,8], но и снижение ее адаптационных возможностей при физиологических стрессовых воздействиях [9,10,11]. Известно, что ИАГ развивается под воздействием гипоксического и нитритивного стресса [12,13]. Считаем возможным, что продукты метаболизма гипоксии (молочная кислота) и гипероксидазотемия, зафиксированные при хронической гипотензии и известные своим токсическим действием, формируют структурно-функциональные изменения сосудов и сердца, что сопровождается снижением адаптации к физиологическим стрессовым нагрузкам [14,15].

Наше исследование показало, что наряду с аналогичной реакцией на ортостаз системной гемодинамики в обеих группах пациентов, у молодых женщин с ИАГ периферические артерии быстрее реагируют на ортостаз, чем у женщин контрольной группы. Наиболее быстрое и выраженное реагирование на вертикализацию зафиксировано в артериях нижних конечностей и артериях, кровоснабжающих головной мозг, и отражает, как мы предполагаем, адаптационный механизм, предотвращающий усугубление гипоперфузии головного мозга в вертикальном положении у пациентов с ИАГ. Отсутствие нормальной вазотонической реакции артерий в контрольной группе, вероятно и связано с более медленным изменением диаметра (позже 1-й минуты после перехода тела в вертикальное положение), что сделало невозможным его фиксации при используемой методике проведения пробы.

ВЫВОДЫ

1. При ортостазе у пациентов с ИАГ, как и в группе женщин с нормальным артериальным давлением, в 59-69% случаев зафиксировано повышение САД, в 92-95% – повышение ДАД, и в 73-75% случаев отмечено увеличение ЧСС.

2. У молодых женщин с ИАГ быстрая реакция периферических артерий на ортостаз характеризуется изменением диаметра сосудов – увеличением в позвоночной и уменьшением в задней большеберцовой артерии (по сравнению с пациентами с нормальным артериальным давлением), что указывает на более выраженную адаптационную реакцию к физиологической стрессовой нагрузке. При ИАГ, как и при нормальном артериальном давлении, ортостатическая проба сопровождается снижением скорости кровотока в позвоночной, лучевой и задней большеберцовой артериях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2013; №34: P.2159-2219.
2. Banach M., Aronow W.S. Blood pressure j-curve: current concepts. *Current Hypertension Reports*. 2012; Vol.14, №6: P.556 – 566.
3. Baev V.M., Koryukina I.P., Kudryavtseva E.N. et al. Cardiac hypertrophy in young women with low blood pressure. *Biology and Medicine (Aligarh)*. 2014; №6. (1): P.1-6.
4. Baev V.M., Koryukina I.P., Kudryavtseva E.N. et al. High Mean Blood Flow Velocity and the Level of Peripheral Resistance in the Common Carotid Artery in Young Women with Low Blood Pressure. *World Applied Sciences Journal*. 2014; №30, (2): P.199-202.
5. Баев В.М., Самсонова О.А., Агафонова Т.Ю. и др. Тонус вен нижних конечностей у молодых женщин с идиопати-

- ческой артериальной гипотензией. Вестник РУДН (серия – Медицина). 2016; №3: 12-17. / Baev V.M., Samsonova O.A., Agafonova T.Yu. et al. The tone of the veins of the lower extremities in young women with idiopathic arterial hypotension. Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia (series - Medicine). 2016; №3: 12-17 [in Russian]
6. Черкасова В.Г. Методы исследования вегетативной нервной системы: метод, рекомендации. ПГМА, Пермь: 2010. 24 с. / Cherkasova V.G. Methods of investigation of the autonomic nervous system: method, recommendations. PGMA, Perm: 2010. 24 p. [in Russian]
 7. Атьков О.Ю., Балахонова Т.В., Горохова С.Г. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. М.: «Эксмо». 2015. 456 с. / Atkov O.Yu., Balakhonova T.V., Gorokhova S.G. Ultrasound examination of the heart and blood vessels. М.: "Эксмо". 2015. 456 p. [in Russian]
 8. Баев В.М., Самсонова О.А., Агафонова Т.Ю., Дусакова Р.Ш. Клинические особенности хронических заболеваний вен у женщин с артериальной гипотензией. Доктор. Ру. 2016; 11(128):35-37. / Baev V.M., Samsonova O.A., Agafonova T.Yu., Dusakova R.Sh. Clinical features of chronic venous diseases in women with arterial hypotension. Doctor. Ru. 2016; 11 (128): 35-37. [in Russian]
 9. Баев В.М., Самсонова О.А., Дусакова Р.Ш., Агафонова Т.Ю. Стресс и диастолическая функция левого желудочка у молодых женщин с артериальной гипотензией. Материалы конгресса «Сердечная недостаточность». Москва. 2016. С.203. / Baev V.M., Samsonova O.A., Dusakova R.Sh., Agafonova T.Yu. Stress and diastolic function of the left ventricle in young women with arterial hypotension. Materials of the congress "Heart failure". Moscow. 2016. P. 203. [in Russian]
 10. Баев В.М., Агафонова Т.Ю., Самсонова О.А., Дусакова Р.Ш. Сосудистая реакция на психоэмоциональную нагрузку у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией. Тихоокеанский медицинский журнал. 2017; №2: 56-58. / Baev V.M., Agafonova T.Yu., Samsonova O.A., Dusakova R.Sh. Vascular response to psychoemotional stress in young women with idiopathic arterial hypotension. Pacific Medical Journal. 2017; №2: 56-58. [in Russian]
 11. Агафонова Т.Ю., Баев В.М., Самсонова О.А., Дусакова Р.Ш. Диастолическая функция левого желудочка при психоэмоциональной нагрузке у молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией. Вестник РУДН (серия – Медицина). 2017; №1(21): 24-28. / Agafonova T.Yu., Baev V.M., Samsonova O.A., Dusakova R.Sh. Diastolic function of the left ventricle with psychoemotional load in young women with idiopathic arterial hypotension. Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia (series - Medicine). 2017; №1(21): 24-28. [in Russian]
 12. Брилли Г.Е., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В. и др. Механизмы компенсации и адаптации к гипоксии. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017; №2: 55-57. / Brill G.E., Chesnokova N.P., Ponukalina E.V. et al. The mechanisms of compensation and adaptation to hypoxia. Scientific review. Medical sciences. 2017; №2: 55-57 [in Russian]
 13. Сикорский А.В. Роль вазоактивных факторов эндотелия в развитии артериальной гипотензии у детей. Медицинский журнал. 2013; №3(45): 102-106. / Sikorsky A.V. Role of vasoactive endothelial factors in the development of arterial hypotension in children. Medical Journal. 2013; No. 3 (45): 102-106. [in Russian]
 14. Бирулина Ю.Г., Гусакова С.В., Рязанцева Н.В. и др. Влияние гипоксии и реоксигенации на механическое напряжение гладких мышц сосудов при активации α 1-адренорецепторов. Вестник науки Сибири. 2015; №1(15): 390-394. / Birulina Yu.G., Gusakova S.V., Ryazantseva N.V. et al. The effect of hypoxia and reoxygenation on the mechanical tension of smooth vascular muscles with the activation of α 1-adrenergic receptors. Bulletin of Siberian Science. 2015; No. 1 (15): 390-394. [in Russian]
 15. Кузнецова, В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. Современные проблемы науки и образования. 2015; №4: 462-472. / Kuznetsova V.L., Solovieva A.G. Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action. Modern problems of science and education. 2015; №4: 462-472 [in Russian]



Agafonova T.Yu., Baev V.M., Samsonova O.A., Dusakova R.Sh.

FEATURES OF THE RESPONSE OF ARTERIAL BLOOD FLOW TO THE ORTHOSTATIC LOAD IN YOUNG WOMEN WITH IDIOPATHIC ARTERIAL HYPOTENSION

Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate the response of arterial blood flow to the orthostatic load in young women with idiopathic arterial hypotension (IAH).

Material and methods. A comparative analysis of systemic hemodynamics and peripheral arterial blood flow parameters was performed for orthostasis between two groups of women aged 18-25: test with IAH (n = 73) and control (n=37). The SBP level in the test group was 90-98 mm Hg, in the control group - 120-129 mm Hg. BP, heart rate and angio-scanning were performed twice: at rest, lying after 15 minutes rest and during the first minute of orthostasis. Blood flow was studied in the right vertebral, radial and posterior tibial arteries. The following parameters were evaluated: diameter during diastole, peak systolic and terminal diastolic blood flow velocity.

Results. In young women with IAH, as those with normal arterial pressure, orthostasis was accompanied by an increase in SBP, DBP and an increase in heart rate.

With hypotension, an increase in the diameter of the vertebral artery and a decrease in the diameter of the posterior tibial artery were detected. In both groups, orthostasis was accompanied by a decrease in the rate of blood flow, both during systole and diastole.

The conclusion. Orthostasis with IAH is accompanied by an increase in SBP, DBP and heart rate. The response of peripheral arteries to orthostasis is characterized by a change in the diameter of the vessels, which indicates a pronounced adaptive response to the physiological stress load.

Keywords: young women, idiopathic arterial hypotension, arterial blood flow, orthostasis.

Information about authors:	
Agafonova Tatyana Yuryevna	Ph.D., Associate Professor, Chair of Introduction to Internal Medicine №1. Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russia. 614990. Petropavlovskaya str., 26. Tel.: +7 (342)2172001. agaf74@mail.ru
Samsonova Oksana Alexandrovna	Post-graduate student of the Chair of Emergency Medical Care. Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russia. 614990. Petropavlovskaya str., 26. Tel.: +7(342)2499114. samsonchik88@mail.ru
Dusakova Radina Sharhatullova	Post-graduate student of the Chair of Emergency Medical Care. Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russia. 614990. Petropavlovskaya str., 26. Tel.: +7(342)2499114. rdrst2009@yandex.ru
Responsible for correspondence: Baev Valery Mikhailovich	Ph.D med., Professor, Head of the Chair of Emergency Medical Care. Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russia. 614990. Petropavlovskaya str., 26. Tel.: +(342)2499114. VMBaev@Hotmail.com

✉ VMBaev@Hotmail.com

For citation: Agafonova T.Yu., Baev V.M., Samsonova O.A., Dusakova R.Sh. Features of the response of arterial blood flow to the orthostatic load in young women with idiopathic arterial hypotension. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:8-11

INTRODUCTION

Currently, low blood pressure, just like hypertension, is considered a risk factor for cardiovascular complications [1,2]. Along with numerous complaints of young women with low blood pressure, changes in cardiac and vascular hemodynamics have been recorded [3,4]. However, the response of vascular blood flow to physiological loads in arterial hypotension is poorly understood. The aim of the study was to evaluate the response of arterial blood flow to orthostatic load in young women with idiopathic arterial hypotension (IAH).

MATERIALS AND METHODS

The study subjects were women with IAH aged 18-35 years. The study was on systemic hemodynamics and peripheral arterial blood flow under orthostatic load. Type of research – dynamic. Exclusion criteria: connective tissue dysplasia in the form of Marfan syndrome, Ehlers-Danlo syndrome and imperfect osteogenesis, oncological diseases, diabetes mellitus, hypothyroidism, adrenocortical insufficiency, rheumatic diseases, anemia, congenital heart and vascular diseases, operated heart and blood vessels, drug addiction, acute infectious diseases, obesity, pregnancy. Exceptions were based on the analysis of medical records, interviews and physical examination. The study was carried out as part of a planned medical examination for admission to the studies of students, interns, residents and graduate students. Arterial pressure was measured after a 5-minute rest, twice, on the right shoulder in a sitting position (with the forearm on the table) at an interval of 3 minutes. Based on the results obtained, the average value of the two measurements was calculated. The tonometer A&D UA-777 (AGD Company Ltd., Japan, 2012) was used in the study.

The IAH criterion was a SBP level of 98 mmHg and below [5]. The normal values of SBP were taken to be 120-129 mm Hg, for DBP - 80-84 mm Hg. [1]. According to the specified criterion, two groups were formed - a test group (73 people with IAH) and a control group (37 people with normal blood pressure). The characteristics of patients of both groups are presented in Table 1.

Table 1. Comparative characteristics of women in the test and control groups

	Test group (n=73)	Control group (n=37)	p
	M (25%-75%)		
Age, years	19(18-20)	20(19-22)	0,13
Height, cm	163(158-168)	165(157-169)	0,46
Weight, kg	52(48-56)	56(52-62)	0,01
SBP, mmHg	97(92-98)	123(121-125)	0,00
DBP, mmHg	65(60-70)	79(74-82)	0,00
Heart rate, min	70(64-77)	76(71-81)	0,01

Note: p – significance of differences

The dynamics of blood pressure and heart rate was assessed immediately after standing up. Angio-scanning was performed twice: at rest, lying down after a 15-minute rest and immediately after standing up during the first minute of orthostasis [6]. The blood flow of the right vertebral, radial and posterior tibial arteries was studied in standard «ultrasound windows» using a SonoScapeS6 color ultrasound scanner (SONOSCAPE Co., Ltd. China, 2015.) [7].

The following parameters were evaluated: diameter upon diastole (DDiast); peak systolic (Vps) and terminal diastolic (Ved) blood flow velocity.

Statistical analysis was performed using the program «Statistica 6.1» (StatSoft-Russia, 2009). The difference in the variation series of independent groups was estimated using the Mann-Whitney U-test criterion, the difference in variable dynamics of the dependent groups was determined using the Wilcoxon criterion and the fraction dynamics using McNemar's criterion. Significance was accounted for p<0,05.

RESULTS

In the test group, with orthostasis, SBP increased by 9 mmHg (9%) in 43 patients (59%). A decrease in SBP was noted in 23 cases (32%) on average by 6 mmHg (7%). There was no change in SBP in 7 patients (Table 2).

Table 2. Results of the comparative analysis of systemic hemodynamics in orthostasis in women of the test and control groups

Parameter	Test group, n=73		p	Control group, n=37		p
	Median, 25%-75%			Median, 25%-75%		
	initial	Upright position (orthostasis)		initial	Upright position (orthostasis)	
SBP, mmHg	97 (92-98)	98 (92-104)	0,004	123 (121-125)	127 (121-135)	0,008
DBP, mmHg	65 (60-70)	78 (69-85)	0,000	79 (74-82)	92 (83-97)	0,000
Heart rate, min	70 (64-77)	86 (73-97)	0,000	76 (71-81)	83 (77-97)	0,002

Note: p – significance of differences

In the control group, SBP increase was recorded in 22 patients (60%) at 13 mmHg. (11%), a decrease was observed in 13 patients (35%) on average by 5 mmHg (4%). No change was observed in SBP in 2 patients.

In the test group, an increase in DBP was recorded in 67 (92%) patients on average by 13 mmHg (20%), a decrease in DBP was observed in 6 patients at 13 mmHg (21%). In the control group, an increase in DBP was recorded in 35 (95%) women at 13 mmHg from the initial level (17%). A decrease in DBP was observed in 2 (5%) patients by 8 mmHg (6%).

In the test group, the increase in heart rate was observed in 55 (75%) women by 25 beats per min. from the initial level (39%). There was no change in heart rate in 2 patients. A decrease in heart rate was noted in 17 patients (23%) by 10 beats per min. (13%). In the control group, 27 patients (73%) had an increase in heart rate of 22 beats per min. (31%), and a decrease in heart rate was observed in 10 patients (27%) on average 10 beats per min. (13%).

The analysis of variability fraction cases and variability fraction values did not reveal differences between the study groups of patients.

Angio-scanning revealed an increase in the diameter of the vertebral artery and a decrease in the diameter of the posterior tibial artery. In the control group, there was no evidence of change in the diameters of the studied arteries (Table 3).

Table 3. Results of the comparative analysis of blood flow upon orthostasis in women of the test and control groups

Parameter	Test group, n=73		p	Control group, n=37		p
	Median, 25%-75%			Median, 25%-75%		
	initial	Upright position (orthostasis)		initial	Upright position (orthostasis)	
Vertebral artery						
DDiam., mm	3,0 (2,8-3,2)	3,1 (2,8-3,5)	0,003	3,0 (2,8-3,3)	3,1 (2,9-3,4)	0,72
Vps, cm/s	44,0 (39,0-56,5)	46,6 (38,4-54,8)	0,93	43,1 (36,0-51,5)	48,4 (38,9-56,1)	0,18
Ved, cm/s	25,7 (21,6-32,0)	15,0 (12,9-18,1)	0,000	24,0 (20,4-29,8)	16,2 (14,4-19,2)	0,000
Radial artery						
DDiam., mm	1,4 (1,2-1,6)	1,4 (1,2-1,6)	0,67	1,4 (1,2-1,5)	1,4 (1,2-1,5)	0,61
Vps, cm/s	22,2 (16,9-27,0)	15,8 (12,2-19,3)	0,000	25,1 (18,1-29,9)	18,9 (15,3-21,8)	0,000
Ved, cm/s	6,6 (4,3-9,3)	4,2 (3,0-5,3)	0,000	6,3 (4,5-11,3)	4,5 (3,4-5,8)	0,003
Posterior tibial artery						
DDiam., mm	1,5 (1,4-1,8)	1,3 (1,2-1,5)	0,000	1,5 (1,3-1,8)	1,4 (1,2-1,6)	0,06
Vps, cm/s	20,0 (14,4-27,4)	16,2 (13,1-20,0)	0,010	29,5 (21,4-35,2)	22,0 (14,4-30,3)	0,023
Ved, cm/s	3,8 (2,7-5,3)	4,4 (3,4-5,9)	0,23	6,2 (4,1-8,6)	4,4 (3,3-6,5)	0,06

Note: p – significance of differences

In both groups, orthostasis was accompanied by a decrease in the rate of blood flow, both during systole and diastole.

EXPLANATION

Previously performed studies in young women with IAH not only revealed signs of remodeling of the cardiovascular system [3,4,5,8], but also a decrease in its adaptive capacity under physiological stress effects [9,10,11]. It is known that IAH develops under the influence of hypoxic and nitrite stress [12,13]. We consider it possible that the metabolic products of hypoxia (lactic acid) and superoxide azotemia recorded with chronic hypotension and known for their toxic effects, form structural and functional changes in blood vessels and the heart, which are accompanied by a decrease in adaptation to physiological stresses [14,15].

Our study showed that along with a similar response to orthostatic systemic hemodynamics in both groups of patients, peripheral arteries respond more quickly to orthostasis in young women with IAH than in women of the control group. The fastest and most pronounced response to verticalization was recorded in the arteries of the lower limbs and arteries that supply blood to the brain and reflects, as we assume, an adaptation mechanism that prevents the aggravation of brain hypoperfusion in the upright position in patients with IAH. The absence of a normal vasotonic reaction of the arteries in the control group is probably associated with a slower change in diameter (1 min after the body shifts to a vertical position), which made it impossible to fix it with the sampling technique used.

CONCLUSIONS

1. In an upright position, patients with IAH, as well as patients in the group with normal arterial pressure, in 59-69% of cases, SBP increase was recorded, in 92-95% cases an increase in DBP was observed and in 73-75% of cases there was an increase in heart rate.

2. In young women with IAH, the rapid response of peripheral arteries to orthostasis is characterized by a change in

the diameter of the vessels - an increase in the vertebral artery and a decrease in the posterior tibial artery (as compared to patients with normal arterial pressure), indicating a more pronounced adaptive response to the physiological stress load. With IAH, as with normal arterial pressure, the orthostatic test is accompanied by a decrease in the blood flow velocity in the vertebral, radial and posterior tibial arteries.

BIBLIOGRAPHY

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2013; №34: P.2159-2219.
2. Banach M., Aronow W.S. Blood pressure j-curve: current concepts. *Current Hypertension Reports*. 2012; Vol.14, №6: P.556 – 566.
3. Baev V.M., Koryukina I.P., Kudryavtseva E.N. et al. Cardiac hypertrophy in young women with low blood pressure. *Biology and Medicine (Aligarh)*. 2014; №6. (1): P.1-6.
4. Baev V.M., Koryukina I.P., Kudryavtseva E.N. et al. High Mean Blood Flow Velocity and the Level of Peripheral Resistance in the Common Carotid Artery in Young Women with Low Blood Pressure. *World Applied Sciences Journal*. 2014; №30, (2): P.199-202.
5. Baev V.M., Samsonova O.A., Agafonova T.Yu. et al. The tone of the veins of the lower extremities in young women with idiopathic arterial hypotension. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia (series - Medicine)*. 2016; №3: 12-17 [in Russian]
6. Cherkasova V.G. Methods of investigation of the autonomic nervous system: method, recommendations. PGMA, Perm: 2010. 24 p. [in Russian]
7. Atkov O.Yu., Balakhonova T.V., Gorokhova S.G. Ultrasound examination of the heart and blood vessels. M.: "Exmo". 2015. 456 p. [in Russian]

8. Baev V.M., Samsonova O.A., Agafonova T.Yu., Dusakova R.Sh. *Clinical features of chronic venous diseases in women with arterial hypotension. Doctor.Ru.* 2016; 11 (128): 35-37. [in Russian]
9. Baev V.M., Samsonova O.A., Dusakova R.Sh., Agafonova T.Yu. *Stress and diastolic function of the left ventricle in young women with arterial hypotension. Materials of the congress "Heart failure". Moscow. 2016. P. 203.* [in Russian]
10. Baev V.M., Agafonova T.Yu., Samsonova O.A., Dusakova R.Sh. *Vascular response to psychoemotional stress in young women with idiopathic arterial hypotension. Pacific Medical Journal.* 2017; №2: 56-58. [in Russian]
11. Agafonova T.Yu., Baev V.M., Samsonova O.A., Dusakova R.Sh. *Diastolic function of the left ventricle with psychoemotional load in young women with idiopathic arterial hypotension. Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia (series - Medicine).* 2017; №1(21): 24-28. [in Russian]
12. Brill G.E., Chesnokova N.P., Ponukalina E.V. et al. *The mechanisms of compensation and adaptation to hypoxia. Scientific review. Medical sciences.* 2017; №2: 55-57 [in Russian]
13. Sikorsky A.V. *Role of vasoactive endothelial factors in the development of arterial hypotension in children. Medical Journal.* 2013; No. 3 (45): 102-106. [in Russian]
14. Birulina Yu.G., Gusakova S.V., Ryazantseva N.V. et al. *The effect of hypoxia and reoxygenation on the mechanical tension of smooth vascular muscles with the activation of α 1-adrenergic receptors. Bulletin of Siberian Science.* 2015; No. 1 (15): 390-394. [in Russian]
15. Kuznetsova V.L., Solovieva A.G. *Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action. Modern problems of science and education.* 2015; №4: 462-472 [in Russian]



Бехбудова Д.А., Бахшалиев А.Б., Ахмедова Т.А.

МЕТЕОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ СРЕДИ РАБОТНИКОВ УМСТВЕННОГО ТРУДА

Научно-исследовательский институт кардиологии
им. акад. Д. Абдуллаева МЗ Азербайджанской Республики,
Баку, Азербайджан

РЕЗЮМЕ

Изучена частота встречаемости фактора метеочувствительности (МЧ) и форм ее проявления среди работников умственного труда, а также проведена оценка взаимосвязи фактора МЧ с психологическим состоянием пациентов. В комплексное обследование включены стандартный опрос по факторам риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе МЧ, тестирование по опроснику CES-D для выявления депрессии, заполнение «карт самонаблюдения».

Наличие фактора МЧ установлено у 99 из 196 работников умственного труда (50,5%): 34-х мужчин (40%) и 65-и женщин (58,6%).

В группе из 33-х добровольцев с фактором МЧ в 45,5% случаев установлено наличие депрессии различной степени выраженности. У лиц с признаками депрессии среднемесячное

количество дней плохого самочувствия в связи с погодой достоверно превышало таковое у лиц без признаков депрессии.

Наибольшее число пациентов группы наблюдения предъявляли жалобы на ухудшение самочувствия в дни, когда отмечалось сочетание ветра северного либо южного направления с высоким атмосферным давлением и повышенной влажностью. Реакция на осадки отмечена у 69,7% лиц с МЧ.

Результаты настоящего исследования подтверждают целесообразность обучения пациентов с фактором МЧ навыкам самоконтроля и разработки индивидуальной программы по снижению остроты реакции индивидуума на резкие колебания определенных параметров погодных условий.

Ключевые слова: метеочувствительность, депрессия, профилактика.

Сведения об авторах:

Бахшалиев Адилъ Бахшалиевич	Директор Азербайджанского Научно-исследовательский институт кардиологии им. акад. Д. Абдуллаева Минздрава Азербайджанской Республики, д.м.н., профессор; AZ 1072, Азербайджанская Республика, г. Баку, пр. Ф. Хойского, 101 А, телефон +994 125644909
Ахмедова Тамилла Алигасановна	Научный сотрудник отделения профилактической кардиологии Азербайджанского Научно-исследовательский институт кардиологии им. акад. Д. Абдуллаева Минздрава Азербайджанской Республики; AZ 1072, Азербайджанская Республика, г. Баку, пр. Ф. Хойского, 101 А, телефон +994 125644909
Автор, ответственный за связь с редакцией: Бехбудова Джамиля Акперовна	Заведующая отделением профилактической кардиологии Азербайджанского Научно-исследовательский институт кардиологии им. акад. Д. Абдуллаева Минздрава Азербайджанской Республики, к.м.н.; AZ 1072, Азербайджанская Республика, г. Баку, пр. Ф. Хойского, 101 А, телефон +994 125644909, bek-jema@yandex.ru

✉ bek-jema@yandex.ru

Для цитирования: Бехбудова Д.А., Бахшалиев А.Б., Ахмедова Т.А. Метеочувствительность среди работников умственного труда. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Февраль 25; 1:12-15 / Bekhbudova J.A., Bakhshaliyev A.B., Akhmedova T.A. Meteosenstivity among mental workers. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:12-15 [in Russian]

Физиологическая метеочувствительность (МЧ) – свойство организма поддерживать свое здоровье путем согласования жизнеобеспечивающих процессов с солнечными, геофизическими, метеорологическими и др. процессами в окружающей среде.

У здорового человека с хорошими резервными возможностями механизмов адаптации внутренние процессы при физиологической МЧ не вызывают никаких болезненных ощущений.

В случае же ослабления организма вследствие болезни, стресса, переутомления у человека отмечаются патологические метеопатические реакции, нередко осложняющие те-

чение основного заболевания, снижающие эффективность лечения, ухудшающие качество жизни пациента.

Перепады атмосферного давления, особенно скачкообразные, негативно сказываются на системе кровообращения, сосудистом тоне, артериальном давлении. Отрицательно влияет на здоровье и высокая влажность воздуха. В периоды так называемых «магнитных бурь» возможно ухудшение самочувствия даже у вполне здорового человека, проявляющееся нарушением концентрации внимания, снижением памяти и нервными срывами. К различного рода изменениям погодных условий наиболее чувствительны кардиологические больные [1-5].

Замечено, что в городах людей, страдающих метеозависимостью, значительно больше, чем в сельской местности. Это объясняют меньшей продолжительностью светового дня и нарушением естественного водообмена в условиях города.

Во врачебной практике нередко встречаются пациенты, страдающие метеоневрозом, характеризующимся тем, что человек, узнав о предстоящих неблагоприятных изменениях погодных условий, сам настраивает себя на отрицательные эмоции и ухудшение самочувствия.

В последние годы внимание исследователей было привлечено к проблеме тревоги и депрессии у кардиологических больных. Психосоциальные факторы стали рассматриваться в качестве одной из основных причин резкого подъема заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным ВОЗ, к 2020 г. депрессивные расстройства займут второе место как причина нетрудоспособности после заболеваний сердечно-сосудистой системы [6-9].

Учитывая вышеизложенное, изучение механизмов формирования метеопатологии, исследование возможной зависимости проявлений МЧ от психологического состояния пациентов и разработка эффективных методов ее профилактики являются актуальной задачей современной медицины и, в частности, кардиологии.

Цель исследования: изучение частоты встречаемости патологической МЧ и форм ее проявления среди работников умственного труда, оценка взаимосвязи метеопатических реакций с психологическим состоянием пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках профилактического обследования трудоспособного населения в организованных популяциях г. Баку.

В настоящей работе представлены данные обследования научных сотрудников одного из НИИ Национальной Академии Наук Азербайджанской Республики.

Всего обследовано 196 человек (85 мужчин и 111 женщин). Средний возраст мужчин – 48,2±1,4 лет; женщин – 42,98±1,5 года.

Наличие фактора МЧ устанавливали на основании результатов опроса пациентов по стандартной анкете для выявления основных факторов риска (ФР) ССЗ, содержащей специальный блок вопросов, касающихся метеопатических реакций.

Из числа пациентов с фактором МЧ были отобраны лица, добровольно согласившиеся принять участие в настоящем исследовании, которые и составили группу наблюдения. Всего 33 человека (27 женщин и 6 мужчин).

Для выявления депрессивных расстройств было проведено тестирование пациентов группы наблюдения по опроснику CES-D (Center of Epidemiological studies of USA – Depression) (использовали российскую версию опросника [6]).

В соответствии с поставленными задачами исследования была подготовлена «карта самонаблюдения» для самостоятельного заполнения обследуемыми, включающая в себя анкетные данные пациента, перечень возможных жалоб при ухудшении самочувствия, графы для фиксации данных объективного исследования (уровень артериального давления, частота пульса на лучевой артерии, гиперемия, отеки и др.), а также подробные сведения по ее заполнению. Ежедневно в течение периода наблюдения в «карте показателей погодных условий» фиксировались основные параметры погодных

условий (атмосферное давление, влажность, скорость и направление ветра, температура воздуха, в том числе доступные сведения по датам значимых для здоровья гелиомагнитных возмущений). В качестве информационного материала использовались данные, публикуемые в интернете и других средствах массовой информации.

В настоящем исследовании проведен анализ данных, собранных в течение 3-х месяцев осенне-зимнего периода (октябрь, ноябрь, декабрь). Это обусловлено тем, что в этот период наблюдаются достаточно выраженные колебания параметров погодных условий, а также именно в этот период было отмечено наиболее активное участие пациентов в исследовании (это касается заполнения карт самонаблюдения).

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили при использовании стандартного компьютерного пакета статистических программ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опрос по ФР ССЗ позволил установить наличие фактора МЧ у 99 из 196 обследованных работников умственного труда (50,5%): 34-х мужчин (40%) и 65-и женщин (58,6%). Как было указано выше, из числа пациентов с установленным фактором МЧ была сформирована группа наблюдения.

На рисунке 1 отображена частота встречаемости основных ФР ССЗ в группе наблюдения. Как видно из представленных данных, в группе наблюдения оказалось достаточно много пациентов с избыточной массой тела (ИМТ), артериальной гипертензией (АГ) и низким уровнем физической (НФА) активности.

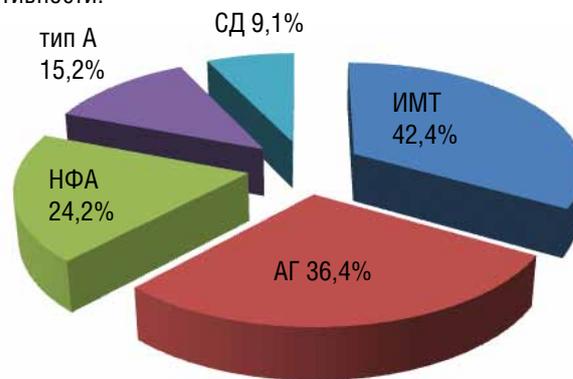


Рисунок 1. Частота встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц с фактором метеочувствительности

Примечание: АГ - артериальная гипертензия, ИМТ - избыточная масса тела, НФА - низкая физическая активность, СД - сахарный диабет

Тестирование пациентов группы наблюдения по опроснику CES-D (рис. 2) позволило выявить наличие признаков легкой депрессии у 11 человек (33,3%), наличие депрессии средней тяжести – у 3-х человек (9,1%), еще у 1-й обследованной установлено наличие признаков тяжелой депрессии (3%) (пациентке рекомендовано обратиться к специалисту для уточнения диагноза и коррекции выявленного состояния).



Рисунок 2. Результаты тестирования лиц с фактором метеочувствительности по опроснику CES-D

По данным карт самонаблюдения было подсчитано количество дней в течение наблюдаемого периода, которые пациенты отмечали как дни плохого самочувствия. Следует отметить, что за период наблюдения в картах самонаблюдения пациентами было отмечено от 2-х до 10-и дней в месяц плохого самочувствия в связи с погодными условиями. Полученные средние данные за каждый месяц наблюдения в целом и в зависимости от наличия, либо отсутствия депрессии, а также среднемесячные показатели за весь период наблюдения отражены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, за весь период наблюдения в среднем на каждого обследуемого приходилось по 5,1±0,5 дней плохого самочувствия в связи с погодными условиями. Причем, у лиц с наличием депрессии значение этого показателя достоверно превышало таковое у лиц без признаков депрессии (6,3±0,7 и 4,2±0,6 дней, соответственно, $p < 0,01$).

Сопоставление данных карт самонаблюдения и карты показателей погодных условий в течение наблюдаемого периода позволило выявить сочетания параметров погодных условий, при которых отмечалось ухудшение самочувствия у большинства пациентов в группе наблюдения.

Согласно полученным данным, в дни, когда отмечалось сочетание северного или южного ветра с высоким атмосферным давлением и повышенной влажностью, жалобы на ухудшение самочувствия предъявляли, соответственно, 48,5% и 42,4% пациентов группы наблюдения. В равном проценте (по 24,2%) случаев жалобы на ухудшившееся самочувствие пациенты группы наблюдения предъявляли при сочетании северного либо южного ветра с высокой влажностью на фоне нормального атмосферного давления, а также при сочетании ветра

южного направления с высокой влажностью и пониженным атмосферным давлением. Следует отметить, что наибольшее количество жалоб на плохое самочувствие отмечалось в дождливую погоду. Реакция на осадки (дождь, гроза, ливень) отмечена у 69,7% наблюдаемых.

В дни объявленных «магнитных бурь» жалобы на ухудшение самочувствия предъявили 54,5% пациентов группы наблюдения. За период наблюдения было объявлено 17 дней с ожидающейся «магнитной бурей», из которых только 9 дней были отмечены пациентами как дни плохого самочувствия.

По данным карт самонаблюдения изучены основные жалобы пациентов с фактором МЧ и частота их предъявления в ответ на изменение погодных условий.

Оказалось, что в течение наблюдаемого периода наиболее часто, в 78,8% случаев, пациенты предъявляли жалобы на головную боль, в 72,7% случаев – жалобы на боли в суставах, в 66,7% случаев пациенты отмечали вялость, в 54,5% случаев – головокружение, 51,5% пациентов отмечали сонливость, в 42,4% случаев жалобы касались болевых ощущений в области сердца и ощущения одышки, 33,3% пациентов предъявили жалобы на тахикардию, 30,3% лиц отметили подавленное настроение и плаксивость, в 24,2% случаев пациенты отметили ощущение перебоев в работе сердца.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы участились жалобы, как больных, так и практически здоровых людей на периодически возникающее ухудшение самочувствия в связи с неблагоприятными переменами погодных условий. В зависимости от общего состояния пациента, наличия либо отсутствия хронического заболевания проявления метеопатических реакций на погоду имеют различную степень выраженности и по-разному переносятся пациентами. Но в любом случае патологическая МЧ ощутимо ухудшает качество жизни, приводит к снижению работоспособности, как людей старших возрастных групп, так и молодых людей. У больных с сердечно-сосудистой патологией, тем более в случаях отсутствия адекватного лечения, метеопатические реакции организма в ответ на изменение погодных условий приводят к обострению заболевания нередко с непредсказуемыми последствиями. Все это обосновывает необходимость подробного изучения вопросов, связанных с патологической МЧ, создания условий для восстановления либо достижения оптимального уровня функционирования резервных возможностей адаптации, как практически здорового, так и больного организма, разработки методов ее профилактики.

Таблица 1. Среднемесячное количество дней плохого самочувствия в связи с погодными условиями среди лиц с фактором метеочувствительности по данным карт самонаблюдения

лица с фактором метеочувствительности		среднее количество дней плохого самочувствия в связи с погодными условиями			
		октябрь	ноябрь	декабрь	за весь период наблюдения
всего: n=33	M +	5,2	4,5	5,9	5,1
	m	0,7	1,05	1,2	0,5
с депрессией n=15	M +	5,6	6,3	8	6,3
	m	1,09	1,1	0,6	0,7
без депрессии n=18	M +	4,9	3,3	4,3	4,2
	m	1,03	0,9	1,7	0,6
	P=2-3	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01

В настоящем исследовании отмечена частая встречаемость фактора МЧ в организованной популяции работников умственного труда. Практически у каждого второго обследованного выявлена зависимость самочувствия от погодных условий (50,5%). Сопоставление данных карт самонаблюдения с данными карты погодных условий позволило нам оценить среднемесячную частоту дней плохого самочувствия среди пациентов группы наблюдения, установить наиболее часто отмечавшиеся симптомы проявления метеопатии, оценить наиболее неблагоприятные для самочувствия большинства лиц с МЧ сочетания параметров погодных условий.

Практически у каждого второго пациента с фактором МЧ в группе наблюдения (45,5%) были выявлены признаки депрессии различной степени выраженности. По данным настоящего исследования, среднее количество дней плохого самочувствия в связи с погодными условиями у лиц с выявленной депрессией оказалось достоверно больше по сравнению с лицами без признаков депрессии. Полученные данные свидетельствуют о том, что коррекция выявленных состояний может служить одним из необходимых условий для снижения остроты реакции указанных пациентов в ответ на колебание параметров погодных условий. Кроме того, частая встречаемость в группе наблюдения таких ФР ССЗ, как ИМТ, АГ и НФА указывает на необходимость их своевременной коррекции для облегчения переносимости пациентами резких колебаний погодных условий.

Проведенное исследование подтверждает целесообразность обучения пациентов с фактором МЧ навыкам самоконтроля. Примененный в настоящем исследовании метод оценки состояния здоровья пациентов в связи с изменениями погодных условий (сопоставление данных карт самонаблюдения и данных карты погодных условий) предоставляет возможность определить индивидуальную реакцию здоровья пациента на изменение и сочетание определенных параметров погодных условий. Полученная информация позволит пациенту (при условии отсутствия у него признаков метеоневроза) в такие дни осознанно самостоятельно и/или с врачебной помощью по индивидуальной программе контролировать свое самочувствие и снизить остроту реакции здоровья на неблагоприятные для данного конкретного индивидуума погодные условия, предотвратить наступление кризовых состояний, включая обострение и осложнение ССЗ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Концевая А.В., Лукьянов М.М., Худяков М.Б. Сезонные и помесечные изменения смертности в регионах Российской Федерации с различными климатогеографическими характеристиками. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 11: 25-30. / Kontsevaya A.V., Lukyanov M.M., Khudyakov M.B. Seasonal and monthly changes in mortality in the regions of the Russian Federation with different climatic and geographical characteristics. *Russian Cardiology Journal*, 2014; 11:25-30. [in Russian]
2. Смирнова М.И., Горбунов В.М., Волков Д.А. и др. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками. Часть 3. Основные результаты исследования 1630 пациентов. *Профилактическая медицина*, 2015; 6: 78-86. / Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Volkov D.A., et al. Seasonal changes in hemodynamic parameters in patients with controlled arterial hypertension and high normal arterial pressure in two regions of the Russian Federation with different climatic characteristics. Part 3. Main results of the study of 1630 patients. *Preventive Medicine*, 2015; 6: 78-86. [in Russian]
3. Фомина Н.В., Алтарев С.С., Барабаш О.Л. Годовые биологические ритмы как дополнительный фактор риска смерти при ишемической болезни сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2007; (1): 44-47. / Fomina N.V., Altaryov S., Barabash O.L. Head biological rhythms as an additional risk factor for death in ischemic heart disease. *Pathology of blood circulation and cardiosurgery*, 2007; (1): 44-47. [in Russian]
4. Modesti P.A., Morabito M., Bertolozzi I. et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile. Effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension*. 2006; 47: 155-161.
5. Modesti P.A., Morabito M., Massetti L. et al. Seasonal blood pressure changes: an independent relationship with temperature and daylight hours. *Hypertension*. 2013; 61(4): 908-914.
6. Ольбинская Л.И. О проблеме депрессии в терапевтической практике. Что показала программа КОМПАС. *Терапевт. арх.* 2005; 10: 85-89. / Olbinskaya L.I. About the problem of depression in therapeutic practice. What the program KOMPAS showed. *Therapeutic archive*, 2005; 10: 85. [in Russian]
7. Фишман Б.Б., Кочанов И.Н., Хорошевская А.И. и др. Особенности распространенности психогенных факторов риска среди больных артериальной гипертензией различных степеней по критериям доказательной медицины. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014; 10(2): 184-189. / Fishman B.B., Kochanov I.N., Khoroshevskaya A.I., et al. Peculiarities of the prevalence of psychogenic risk factors among patients with arterial hypertension of various degrees according to the criteria of evidence-based medicine. *Rational pharmacotherapy in cardiology*, 2014; 10 (2): 184-189. [in Russian]
8. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: первые результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА. *Кардиология*. 2007; 10: 24-30. / Chazov E.I., Oganov R.G., Pogosova G.V., et al. Depressive symptoms worsen the prognosis in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease: the first results of the prospective stage of Russian multicentre COORDINATE study. *Cardiology*, 2007; 10: 24-30. [in Russian]
9. Ariyo A.A., Haan M., Tangen C.M. et al. Depressive symptoms and risk of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. *Circulation*. 2000; 102: 1773-1779.



Bekhbudova J.A., Bakhshaliyev A.B., Akhmedova T.A.

METESENSITIVITY AMONG MENTAL WORKERS

Scientific Research Institute of cardiology named after acad. J. Abdullayev of the Ministry of Health of Azerbaijan Republic, Baku city, Azerbaijan Republic

ABSTRACT

This study investigates the incidence of meteosensitivity (MS) and its manifestations among intellectual workers, and the correlation between MS and psychological states of the patients. Patients were administered a standardized questionnaire of risk factors (RF) of cardiovascular disease (CVD), including MS; CES-D questionnaire to reveal depression; and self-monitoring map.

Incidence of MS was established in 99 of 196 intellectual workers (50.5%): 34 men (40%) and 65 women (58.6%).

In a group of 33 volunteers with MS, 45.5% were revealed to have various degrees of depression. Among people who exhibited manifestations of depression, the number of days of feeling unwell

in relationship to weather conditions significantly exceeded that of people who exhibited no depressive signs.

Most people in the observation group complained of worsening in self-perceived well-being during the days in which the combination of northern or southern winds, high atmospheric pressure, and high humidity was registered. Sensitivity to showers was recorded in 69.7% of individuals with MS.

Results of this study confirm the potential utility of providing self-management education to patients with MS and development of personalized programs for alleviating severity of individual's reaction to fluctuations in certain meteorological parameters.

Keywords: *meteosensitivity, depression, prevention.*

Information about authors:

Бахшалиев Адиль Бахшалиевич	Director of the Azerbaijan Scientific Research Institute of cardiology, professor, Ph.D.; AZ 1072, Azerbaijan Republic, Baku city, Fatali Khan Khoysky Avenue, 101 A, phone number: +994 125644909
Akhmedova Tamilla Alihasanovna	researcher of the department of «preventive cardiology», Scientific Research Institute of cardiology named after acad. J. Abdullayev of the Ministry of Health of Azerbaijan Republic; AZ 1072, Azerbaijan Republic, Baku city, Fatali Khan Khoysky Avenue, 101 A, phone number: +994 125644909
Corresponding author: Bekhbudova Jamila Akperovna	MD, head of the department of «preventive cardiology», Scientific Research Institute of cardiology named after acad. J. Abdullayev of the Ministry of Health of Azerbaijan Republic; AZ 1072, Azerbaijan Republic, Baku city, Fatali Khan Khoysky Avenue, 101 A, phone number: +994 125644909, bek-jema@yandex.ru

✉ bek-jema@yandex.ru

For citation: Bekhbudova J.A., Bakhshaliyev A.B., Akhmedova T.A. Meteosensitivity among mental workers. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:16-19

Physiological meteosensitivity (MS) – the property of the body to maintain its health by harmonizing life-supporting processes with solar, geophysical, meteorological and other processes in the environment.

In a healthy person with good reserve capabilities of adaptation mechanisms, internal processes caused by physiological MS do not cause any painful sensations.

In the case of the weakening of the body due to illness, stress, or exhaustion person may experience pathological meteopathic reactions, often complicating the course of the underlying disease, reducing the effectiveness of treatment, and worsening the patient's quality of life.

Differences in atmospheric pressure, especially spasmodic, negatively affect the circulatory system, vascular tone, and arterial pressure. High humidity also has negative effects on health. During periods of so-called “magnetic storms”, a deterioration of well-being is even possible in a completely healthy person, manifested by disturbance in memory and concentration and occurrence of nervous breakdowns. Cardiac patients are most sensitive to various changes in weather conditions [1-5].

It is noticed that people living in cities suffer from meteorological dependence much more than those who live in rural areas. This is

explained by the shorter duration of daylight and the disturbance in natural water exchange in urban areas.

In medical practice, one can frequently see patients suffering from meteosensitivity, characterized by the fact that a person, having learned about the upcoming unfavorable changes in weather conditions, adjusts himself to negative emotions and deterioration of well-being.

In recent years, the attention of researchers has been drawn to the problem of anxiety and depression in cardiac patients. Psychosocial factors began to be considered as one of the main causes of a sharp rise in morbidity and mortality from cardiovascular diseases (CVD). According to WHO, by 2020, depressive disorders will take second place as a cause of incapacity for work after cardiovascular diseases [6-9].

Taking into account the foregoing, the study of the possible dependence of MS manifestations on the psychological state of patients and the development of effective methods for its prevention are urgent tasks of modern medicine and, in particular, of cardiology.

The purpose of the study was to study the frequency of occurrence of pathological MS and the forms of its manifestation among mental labor workers, and assessment of the relationship between meteopathic reactions and psychological state of the patients.

MATERIAL AND METHODS OF INVESTIGATION

The study was carried out as part of a preventive examination of the able-bodied population in the organized populations of the city of Baku.

In the present work, the data of survey of scientific employees of one of the institutes of the National Academy of Sciences of the Republic of Azerbaijan is presented.

A total of 196 people were examined (85 men and 111 women). The average age of men is 48.2±1.4 years; women – 42.98±1.5 years.

The presence of the MS factor was established on the basis of the results of a questionnaire survey of patients with a standardized questionnaire to identify the main risk factors for CVD, containing a special cluster of questions related to meteorological reactions.

Of the patients with revealed MS factor, those who voluntarily agreed to participate in the current study were selected as an observation group. A total of 33 people (27 women and 6 men) were selected.

To identify depressive disorders, the patients of the observation group were tested for the CES-D questionnaire (Center of Epidemiological studies of USA – Depression) (Russian version of the questionnaire was used).

In accordance with the objectives of the study, a “self-monitoring map” was prepared for self-completion by the examinees, including the patient’s personal data, a list of possible complaints in case of worsening of the state of health, graphs for recording of the objective survey data (level of arterial pressure, heart rate on radial artery, hyperemia, edema, etc.), as well as detailed instructions on its completion.

Daily during the observation period, the main parameters of weather conditions (atmospheric pressure, humidity, wind velocity and direction, air temperature, including available data on the dates on health-related heliomagnetic disturbances) were recorded in the “weather conditions map”. Data published on the internet and other mass media was used as the source of information.

This study analyzes data collected during the 3 months of the autumn-winter period (October, November and December). This is due to the fact that during this period there are pronounced fluctuations in the parameters of weather conditions, and during this period the most active participation of patients in the study was noted (this concerns filling out self-monitoring maps).

Statistical processing of the obtained research results was carried out using the standard computer package of statistical programs.

RESULTS OF THE STUDY

A survey of CVD risk factors made it possible to establish the presence of a MS factor in 99 out of 196 mental workers(50,5%): 34 men (40%) and 65 women (58,6%). As mentioned above, an observation group was formed from the number of patients with the established MS factor.

Figure 1 shows the incidence of major CVD risk factors in the observation group. As can be seen from the presented data, the observation group included a significant number of patients with excessive body mass, arterial hypertension, and low level of physical activity.

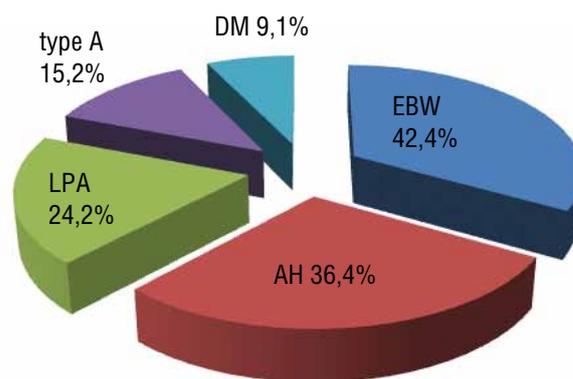


Figure 1. Frequency of occurrence of risk factors for cardiovascular disease among persons with a meteorosensitivity factor.

Note: AH – arterial hypertension, EBW - excessive body weight, LPA - low physical activity, DM–Diabetes Mellitus, type A – psychological type of behavior.

Testing of patients of the observation group according to the CES-D questionnaire (fig. 2) made it possible to detect the presence of signs of mild depression in 11 people (33,3%), moderate depression – in 3 people (9,1%), and the presence of signs of severe depression one patient (3%) (the patient was advised to consult a specialist to clarify the diagnosis and correct the detected condition).

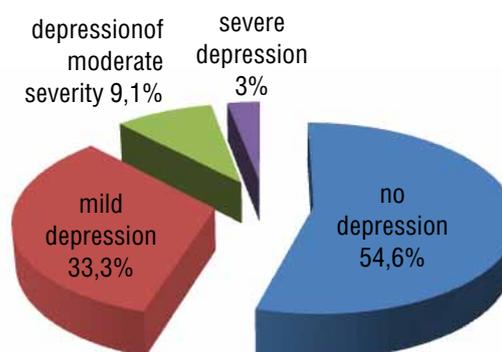


Figure 2. Results of testing persons with meteorosensitivity factor by the CES-D questionnaire

According to results of self-monitoring map, the number of days which patients marked as days of poor health during the observed period was counted. It should be noted that during the observation period in self-monitoring maps, patients noted from 2 to 10 days of poor health per month due to weather conditions. The average data obtained for each month of observation as a whole, as well as that depending on the presence or absence of depression, and the average monthly indicators for the period of observation are shown in Table 1.

As can be seen from the data presented, for the entire observation period, on average, each patient had 5,1±0,5 days of poor health due to weather conditions. Moreover, in persons with depression, this value significantly exceeded that in persons without signs of depression (6,3±0,7 and 4,2±0,6, respectively, p<0,01).

Comparison of these self-monitoring maps and a map of weather conditions during the observed period made it possible to identify combinations of weather conditions, in which there was deterioration in the state of health in the majority of patients in the observation group.

Table 1. The average monthly number of days of poor health due to weather conditions among persons with a meteosensitivity factor

Persons with meteosensitivity factor		The average number of days of poor health due to weather conditions			
		October	November	December	For the whole period of observation
total: n=33	M +	5,2	4,5	5,9	5,1
	m	0,7	1,05	1,2	0,5
With depression n=15	M +	5,6	6,3	8	6,3
	m	1,09	1,1	0,6	0,7
Without depression n=18	M +	4,9	3,3	4,3	4,2
	m	1,03	0,9	1,7	0,6
	P=2-3	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01

According to the data, 48,5% and 42,4% of the patients, accordingly, in the observation group reported complaints of worsening of the state of health on days when a combination of northern or southern winds was noted with high atmospheric pressure and high humidity. In an equal percentage of cases (24,2%), patients of the observation group presented complaints about the worsened state of health when the north or south wind was combined with high humidity on a background of normal atmospheric pressure, and when the southern wind was combined with high humidity and low atmospheric pressure. It should be noted that the greatest number of complaints of poor health was noted in rainy weather. Reaction to precipitation (rain, thunder) was recorded in 69,7% of the observed.

In the days of declared "magnetic storms", 54,5% of the patients in the observation group presented complaints of worsening in well-being. During the observation period, 17 days with the expected "magnetic storm" were announced, of which only 9 days were marked by patients as days of ill health.

Based on the self-monitoring maps, the main complaints of patients with MS factor and the frequency of their presentation in response to changing weather conditions were studied.

It turned out that during the observed period, in 78,8% of cases, patients complained of headache, in 72,7% of cases – complaints of joint pain, 66,7% of patients noted lethargy, 54,5% of cases – dizziness, 51,5% of patients reported drowsiness, 42,4% of cases reported complaints concerned with pain in the region of the heart and the sensation of dyspnea, 33,3% of patients complained of tachycardia, 30,3% of the patients noted depressed mood and tearfulness, and in 24,2% of cases, patients noted a feeling of irregular heartbeats.

DISCUSSION

In recent years, complaints in the periodical deterioration of health due to unfavorable changes in weather conditions of both ill and practically healthy people have become more frequent. Depending on the general condition of the patient, and the presence or absence of chronic disease, manifestations of meteorological reactions to the weather have a different degree of severity and are differently tolerated by patients. But in any case, pathological MS significantly impairs the quality of life, leads to a decrease in performance of both older age groups and young people. In patients with cardiovascular pathology, especially in those who don't receive adequate treatment, meteopathic reactions of the body in response to changes in weather conditions lead to exacerbation of the disease, often with unpredictable consequences. All this justifies the need for a detailed study of the issues associated with

pathological MS, creation of conditions for recovery or optimal level of functionality of the reserve capacity for adaptation in both practically healthy and sick organisms, and development of methods for its prevention.

In this study, the frequent occurrence of the MS factor in an organized population of mental labor workers is noted. Practically, every second examinee revealed dependence of state of health on weather conditions (50.5%).

Comparison of these "self-monitoring maps" with the data of the "weather conditions map" allowed us to estimate the average monthly frequency of days of poor health among patients in the observation group, establish the most common symptoms of meteopathy, and assess the most unfavorable combinations of weather conditions on the health of people with MS.

Practically, every second patient with a MS factor in the observation group (45.5%) showed signs of depression of varying severity. According to the present study, the average number of days of poor health due to weather conditions in persons with identified depression was significantly higher compared to those without signs of depression ($p < 0.01$). The obtained data indicates that the correction of detected conditions may be necessary for reducing the severity of the reaction of these patients in response to fluctuations in the parameters of weather conditions. In addition, frequent occurrence of the CVD risk factors, such as excessive body weight, hypertension and low physical activity in the observation group, indicates the need for their timely correction to facilitate the patient's tolerance to sudden fluctuations in weather conditions.

The conducted research confirms the expediency of teaching techniques of self-control to patients with an established MS factor. The method used in this study to assess patient's health in connection with changes in weather conditions (comparison of data from "self-monitoring maps" and "weather conditions map" data) provides an opportunity to determine the individual reaction of the patient's health to the changes and combinations of certain parameters of weather conditions. The obtained information will allow the patient (if he or she has no signs of a meteo-neurosis) on such days, to consciously and independently, and/or with medical help under an individual program, to control his/her own state of health and reduce the severity of the health reaction to unfavorable weather conditions and prevent the onset of crisis conditions, including CVD exacerbations and complications.

BIBLIOGRAPHY

1. *Kontsevaya A.V., Lukyanov M.M., Khudyakov M.B. Seasonal and monthly changes in mortality in the regions of the*

- Russian Federation with different climatic and geographical characteristics. *Russian Cardiology Journal*, 2014; 11:25-30. [in Russian]
2. Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Volkov D.A., et al. Seasonal changes in hemodynamic parameters in patients with controlled arterial hypertension and high normal arterial pressure in two regions of the Russian Federation with different climatic characteristics. Part 3. Main results of the study of 1630 patients. *Preventive Medicine*, 2015; 6: 78-86. [in Russian]
 3. Fomina N.V., Altaryov S., Barabash O.L. Head biological rhythms as an additional risk factor for death in ischemic heart disease. *Pathology of blood circulation and cardiosurgery*, 2007; (1): 44-47. [in Russian]
 4. Modesti P.A., Morabito M., Bertolozzi I. et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile. Effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension*. 2006; 47: 155-161.
 5. Modesti P.A., Morabito M., Massetti L. et al. Seasonal blood pressure changes: an independent relationship with temperature and daylight hours. *Hypertension*. 2013; 61(4): 908-914.
 6. Ольбинская Л.И. О проблеме депрессии в терапевтической практике. Что показала программа КОМПАС. *Терапевт. арх.* 2005; 10: 85-89. / Olbinskaya L.I. About the problem of depression in therapeutic practice. What the program KOMPAS showed. *Therapeutic archive*, 2005; 10: 85. [in Russian]
 7. Fishman B.B., Kochanov I.N., Khoroshevskaya A.I., et al. Peculiarities of the prevalence of psychogenic risk factors among patients with arterial hypertension of various degrees according to the criteria of evidence-based medicine. *Rational pharmacotherapy in cardiology*, 2014; 10 (2): 184-189. [in Russian]
 8. Chazov E.I., Oganov R.G., Pogosova G.V., et al. Depressive symptoms worsen the prognosis in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease: the first results of the prospective stage of Russian multicentre COORDINATE study. *Cardiology*, 2007; 10: 24-30. [in Russian]



Иващенко А.С., Мизин В.И., Северин Н.А., Прокопенко Н.А.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В СОСТАВЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», Республика Крым, г. Ялта

РЕЗЮМЕ

Медицинская реабилитация (МР) является важным компонентом медицинской помощи больным гипертонической болезнью (ГБ). **Цель исследования** – оценка эффективности санаторно-курортной МР у больных ГБ в составе санаторно-курортного лечения с учетом положений «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» (МКФ).

Материалы и методы. В исследование были включены 103 пациента с ГБ, получавших комплексное лечение на курорте Ялта. Отбор пациентов для исследования осуществлялся методом сплошной выборки при наличии информированного согласия пациентов и длительности курса лечения не менее 18 дней. Методы исследования и лечения применялись в соответствии с особенностями функционального состояния пациентов, индивидуальными показаниями и стандартом оказания санаторно-курортной помощи при ГБ. Дополнительно проводилось психологическое исследование и оценка каче-

ства жизни (тесты Ридера, Бека, Спилбергера-Ханина, SF-36). Анализ результатов проведен методами вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Санаторно-курортная МР пациентов с ГБ характеризуется высокой эффективностью. Достоверная (при $p < 0,05$) положительная динамика установлена для ряда доменов: ощущение боли и головокружения (b280 и b2401), функции сердца (b410), нарушение регуляции артериального давления крови (b420), толерантность к физической нагрузке (b455) и ощущения, связанные с функционированием сердечно-сосудистой и дыхательной систем (b4601).

Выводы. Достоверно уменьшающиеся к концу курса санаторно-курортного лечения значения 6 доменов свидетельствуют о положительном реабилитационном потенциале комплексного санаторно-курортного лечения у пациентов с ГБ.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, гипертоническая болезнь, курорт

Сведения об авторах:

Иващенко Александр Сергеевич	директор, заслуженный врач Республики Крым; ГБУЗ Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», 298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, д. 10/3, тел/факс (3654) 23-51-91, e-mail: niisechenova@mail.ru
Северин Никита Александрович	заведующий научно-исследовательским отделом кардиологии, кандидат медицинских наук; ГБУЗ Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», 298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, д. 10/3, тел/факс (3654) 23-51-91, e-mail: niisechenova@mail.ru
Прокопенко Наталья Александровна	научный сотрудник научно-исследовательского отдела кардиологии; ГБУЗ Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», 298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, д. 10/3, тел/факс (3654) 23-51-91, e-mail: niisechenova@mail.ru
Автор, ответственный за контакт с редакцией: Мизин Владимир Иванович	заместитель директора института по научной работе, доктор медицинских наук, доцент; ГБУЗ Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», 298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, д. 10/3, тел/факс (3654) 23-51-91, e-mail: yaltamizin@mail.ru

✉ yaltamizin@mail.ru

Для цитирования: Иващенко А.С., Мизин В.И., Северин Н.А., Прокопенко Н.А. Эффективность медицинской реабилитации при гипертонической болезни в составе санаторно-курортного лечения. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Февраль 25; 1:20-23 / Ivashchenko A.S., Mizin V.I., Severin N.A., Prokopenko N.A. Efficiency of medical rehabilitation in arterial hypertension as a part of the spa resort treatment. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:20-23 [in Russian]

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития системы охраны здоровья граждан Российской Федерации большое внимание уделяется медицинской реабилитации как важной технологии укрепления популяционного здоровья. В приказе Министерства здравоохранения (МЗ) РФ от 29 декабря 2012 г. № 1705н определен порядок организации медицинской реабилитации (МР), который предусматривает санаторно-курортный этап восстановительного лечения при соматических заболеваниях, включая гипертоническую болезнь (ГБ). Однако в нормативных документах МЗ, в отличие от стационарного и амбулаторного этапов, отсутствуют стандарты санаторно-курортной МР. Решение этой проблемы ставит задачу исследования эффективности санаторно-курортной МР. На курорте Южного берега Крыма (ЮБК) накоплен определенный опыт МР при ГБ, с 2000 г. в санатории «Украина» (позднее «Родина») функционирует отделение реабилитации больных ГБ, интегрированной в комплексное санаторно-курортное восстановительное лечение.

Современные технологии санаторно-курортной МР должны включать в себя оценки жизнедеятельности и функционирования организма в соответствии с критериями «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» (МКФ) и «Клинической формы регистрации и оценки состояния реабилитантов» (КФР – ICF CHECKLIST Version 2.1a, Clinician Form), принятых ВОЗ [1, 2, 3]. Полученные ранее результаты оценки эффективности МР при ишемической болезни сердца свидетельствуют о возможности применением разработанной в Академическом НИИ им. И.М. Сеченова методологии оценки динамики функций пациентов с соматической патологией с использованием медицинских доменов МКФ, вошедших в КФР [4,5].

Цель исследования – оценка эффективности санаторно-курортной МР у больных ГБ с учетом положений МКФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 103 пациента с ГБ (I-II стадия), проходивших МР на курорте Ялта. Исследования и лечение проводились с обеспечением прав и свобод пациентов, которые предусмотрены Хельсинской декларацией, и требований, изложенных в стандартах по санаторно-курортной помощи и в клинических протоколах, с обязательным информированным согласием пациентов на проводимое обследование и лечение. Отбор пациентов для исследования осуществлялся методом сплошной выборки при длительности курса лечения не менее 18 дней. В составе группы женщин было 53 и мужчин было 50 человек, средний возраст больных составил $53,3 \pm 0,9$ года, I стадия ГБ была у 14 человек, II стадия – у 23 человек, средняя длительность заболевания составила $8,3 \pm 0,6$ года.

Методы лечения применялись в соответствии с особенностями функционального состояния пациентов, индивидуальными показаниями и стандартом оказания санаторно-курортной помощи больным с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 ноября 2004 г. № 222). Лечебные воздействия проводились в соответствии с действующими методическими рекомендациями. Медикаментозная терапия гипотензивными и другими показанными фармпрепаратами в сочетании с применением

немедикаментозных лечебных факторов проводилась в соответствии с утвержденными клиническими протоколами, формулярами и методическими рекомендациями.

Средняя продолжительность МР составила $20,5 \pm 0,2$ дней. Состав комплексного санаторно-курортного лечения и МР (средний % охвата и среднее число процедур на курс лечения) был следующим: воздушные ванны ($87,3\%$ и $18,2 \pm 0,7$ процедур); солнечные ванны ($35,9\%$ и $17,6 \pm 1,5$); купания в морской воде, в т.ч. в бассейне ($95,1\%$ и $16,1 \pm 0,6$); гидротерапия, в т.ч. лечебные ванны и души ($28,2\%$ и $8,1 \pm 0,4$); электротерапия, в т.ч. электрофорез, гальванизация, синусоидально-модулированные и диадинамические токи ($5,8\%$ и $8,2 \pm 0,2$); светотерапия, в т.ч. КУФ, соллюкс и лазер ($1,0\%$ и $6,0 \pm 0,1$); другие виды физиотерапии, в т.ч. УВЧ, индуктотермия, магнитотерапия и ультразвукотерапия ($7,8\%$ и $8,5 \pm 0,2$); ингаляции лекарственных средств, аэроионотерапия, спелеовоздействие и другие виды аэротерапии ($29,1\%$ и $11,6 \pm 0,6$); арома-фитотерапия ($45,6\%$ и $20,2 \pm 1,3$); лечебная физическая культура, в т.ч. лечебная гимнастика, физические тренировки на тренажерах и терренкур ($88,4\%$ и $13,6 \pm 0,7$); массаж классический ($93,1\%$ и $9,6 \pm 0,3$); базисная фармакотерапия, в т.ч. ингибиторы АПФ, β – блокаторы, антагонисты кальция, α – адреноблокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, антиагреганты, антикоагулянты и др. препараты ($76,7\%$ и $34,5 \pm 2,5$ суточных доз всех фармпрепаратов на курс лечения).

Методы исследования применялись в соответствии с особенностями функционального состояния пациентов, индивидуальными показаниями и стандартом оказания санаторно-курортной помощи при ГБ (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 ноября 2004 г. № 222). Дополнительно проводились психологическое исследование и оценка качества жизни (тесты Ридера, Бека, Спилбергера-Ханина, SF-36). Оценка значений доменов функций, входящих в МКФ, проводилась в соответствии с методикой, разработанной в «АНИИ им. И.М. Сеченова» [4]. В оценке были использованы результаты контроля 25 параметров, каждый параметр измерялся до и после курса санаторно-курортного лечения.

Математический анализ результатов исследований проводился с использованием методов вариационной статистики. Оценивалось различие средних значений контролируемых параметров по критерию Стьюдента. В дополнение к оценке средних значений параметров контролируемых функций, оценивалась также их динамика: Динамика параметра = (значение параметра в начале курса лечения) – (значение параметра после курса лечения). О влиянии проведенных лечебно-реабилитационных воздействий на контролируемые функции судили по наличию достоверных различий средних значений параметров и их динамики (при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Статистический характер распределения полученных в ходе исследования данных был близок к нормальному по всем контролируемым доменам. Под влиянием проведенного лечения самочувствие больных улучшалось, уменьшались проявления основных симптомов заболевания. Общая эффективность лечения была положительной: значительное улучшение отмечено у 3 пациентов ($2,9\%$), улучшение – у 87 ($85,3\%$), без изменения – у 12 ($11,8\%$), ухудшения состояния не было.

Таблица 1. Изменение показателей функционального состояния пациентов с ГБ в результате санаторно-курортной МР

Коды доменов МКФ, их определители и единицы измерения (баллы #)		Средние значения (М) и ошибки средних значений ($\pm m$),		
№№ пара-метров	Контролируемые параметры, которые формируют домены, и единицы их измерения	в начале курса лечения	в конце курса лечения	динамика
1	2	3	4	5
b2401	«Головокружение» (баллы), в т.ч.	0,689 \pm 0,069	0,010 \pm 0,010	+0,680 * \pm 0,068
1	Жалобы на головокружение (баллы)	0,689 \pm 0,069	0,010 \pm 0,010	+0,680 * \pm 0,068
b280	«Ощущение боли» (баллы), в т.ч.	1,189 \pm 0,053	0,087 \pm 0,020	+1,102 * \pm 0,052
2	Жалобы на боль в области сердца (баллы)	1,019 \pm 0,078	0,029 \pm 0,017	+0,990 * \pm 0,076
3	Жалобы на головную боль (баллы)	1,359 \pm 0,067	0,146 \pm 0,035	+1,214 * \pm 0,061
b410	«Функции сердца» (баллы), в т.ч.	0,450 \pm 0,049	0,324 \pm 0,036	+0,126 * \pm 0,029
4	Темп сердечных сокращений – частота сердечных сокращений ЧСС (уд/мин)	70,092 \pm 1,063	69,255 \pm 0,918	+0,837 \pm 0,787
5	Недостаточность коронарного кровотока, функциональный класс ФК (баллы)	1,683 \pm 0,101	1,679 \pm 0,102	+0,004 \pm 0,004
b420	«Функции артериального давления» (баллы), в т.ч.:	2,010 \pm 0,108	0,806 \pm 0,080	+1,204 * \pm 0,086
6	Систолическое артериальное давление крови САД (мм рт.ст.)	149,117 \pm 2,074	128,311 \pm 1,145	+20,806 * \pm 1,635
7	Диастолическое артериальное давление крови ДАД (мм рт.ст.)	90,272 \pm 1,182	80,291 \pm 0,710	+9,981 * \pm 0,956
8	Пульсовое артериальное давление крови ПАД (мм рт.ст.)	58,845 \pm 1,632	48,019 \pm 0,991	+10,825 * \pm 1,377
b430	«Функции системы крови» (баллы), в т.ч.	0,499 \pm 0,052	0,552 \pm 0,052	-0,053 \pm 0,048
b4301	«Кислородные транспортные функции крови» (баллы), в т.ч.	0,227 \pm 0,040	0,246 \pm 0,041	-0,019 \pm 0,040
9	количество эритроцитов в крови КЭ (10^{12} /л)	4,147 \pm 0,055	4,268 \pm 0,053	-0,121 \pm 0,055
10	содержание гемоглобина в крови Нв (г/л)	132,631 \pm 1,383	131,214 \pm 1,281	+1,417 \pm 1,003
11	цветовой показатель крови ЦП (усл. ед)	0,968 \pm 0,009	0,930 \pm 0,009	+0,038 * \pm 0,009
b4303	«Свертывающие функции крови» (баллы), в т.ч.	0,831 \pm 0,101	0,931 \pm 0,093	-0,076 \pm 0,084
12	протромбиновый индекс ПИ (%)	87,581 \pm 1,201	85,322 \pm 1,023	+1,211 \pm 1,275
b440	«Функции дыхания» (баллы), в т.ч.:	1,517 \pm 0,121	1,268 \pm 0,131	+0,049 \pm 0,117
13	объем жизненной емкости легких ЖЕЛ (% от должных величин)	63,266 \pm 1,882	67,718 \pm 2,076	-4,530 \pm 1,557
b 455	«Функции толерантности к физической нагрузке» (баллы), в т.ч.:	2,332 \pm 0,056	1,563 \pm 0,060	+0,769 * \pm 0,046
b 4550	«Общая физическая выносливость» (баллы), в т.ч.:	1,857 \pm 0,143	2,071 \pm 0,195	-0,214 \pm 0,114
14	6-ти минутный тест шаговой ходьбы 6МТХ (м)	387,500 \pm 21,768	375,571 \pm 23,840	+11,929 \pm 4,937
b 4551	«Аэробный резерв» (баллы), в т.ч.:	3,392 \pm 0,090	3,030 \pm 0,116	+0,356 * \pm 0,065
15	проба Генчи с задержкой дыхания на выдохе ПГ (сек)	22,020 \pm 0,659	25,030 \pm 0,681	-2,941 * \pm 0,307
b 4552	«Утомляемость» (баллы), в т.ч.:	1,340 \pm 0,063	0,087 \pm 0,028	+1,252 * \pm 0,061
16	жалобы на утомляемость (баллы)	1,340 \pm 0,063	0,087 \pm 0,028	+1,252 * \pm 0,061
b 4601	«Ощущения, связанные с функционированием сердечно-сосудистой и дыхательной систем» (баллы), в т.ч.:	0,660 \pm 0,054	0,081 \pm 0,025	+0,579 * \pm 0,048
17	жалобы на перебои в работе сердца (баллы)	0,262 \pm 0,063	0,029 \pm 0,017	+0,233 * \pm 0,060
18	жалобы на сердцебиение (баллы)	0,913 \pm 0,074	0,068 \pm 0,028	+0,845 * \pm 0,071
19	жалобы на затрудненное дыхание (баллы)	0,282 \pm 0,059	0,039 \pm 0,024	0,243 * \pm 0,052
20	нехватка воздуха, одышка (баллы)	0,786 \pm 0,081	0,136 \pm 0,039	+0,650 * \pm 0,070
b530	«Функции сохранения массы тела» (баллы), в т.ч.:	1,534 \pm 0,098	1,485 \pm 0,096	+0,049 \pm 0,025
21	росто-весовой индекс, индекс Кетле, индекс массы тела ИМТ (кг/см ²)	29,654 \pm 0,512	29,296 \pm 0,569	+0,358 \pm 0,236
b540	«Общие метаболические функции» (баллы), в т.ч.:	1,104 \pm 0,104	1,024 \pm 0,091	+0,080 \pm 0,048
b5403	«Обмен липидов» (баллы), в т.ч.:	1,224 \pm 0,112	1,230 \pm 0,101	-0,006 \pm 0,072
22	холестерин в крови ХК (ммоль/л)	5,698 \pm 0,128	5,692 \pm 0,108	+0,006 \pm 0,070
23	триглицериды в крови ТГ (ммоль/л)	2,188 \pm 0,132	2,185 \pm 0,100	+0,003 \pm 0,077
b5408	«Общие метаболические функции, другие уточненные» (баллы), в т.ч.:	1,068 \pm 0,149	0,903 \pm 0,130	+0,165 \pm 0,068
24	метаболический синдром (баллы)	1,068 \pm 0,149	0,903 \pm 0,130	+0,165 \pm 0,068
d240	«Преодоление стресса и других психологических нагрузок» (баллы), в т.ч.:	2,141 \pm 0,073	2,074 \pm 0,085	+0,136 \pm 0,043
25	уровень психологического стресса, модифицированный тест Ридера ТР (баллы)	2,141 \pm 0,073	2,074 \pm 0,085	+0,136 \pm 0,043
Среднее значение всех доменов (баллы)		1,344 \pm 0,037	0,873 \pm 0,031	+0,472 * \pm 0,018

Примечание:

баллы: 0 - нет проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные); 1 - легкие проблемы (незначительные, слабые); 2 - умеренные проблемы (средние, значимые); 3 - тяжелые проблемы (высокие, интенсивные); 4 - абсолютные проблемы (полные); * - динамика, т.е. различие средних значений в начале и в конце курса лечения, статистически достоверна, при $p < 0,05$.

Оценка эффективности МР в отношении доменов МКФ приведена в таблице 1. Как видно из представленных данных, санаторно-курортная МР пациентов с ГБ характеризуется достаточно высокой эффективностью.

Ощущения боли (домен b280), головокружения (домен b2401) и ощущения, связанные с функционированием сердечно-сосудистой и дыхательной систем (домен b4601), являются одними из наиболее неприятных для пациента следствий заболевания и существенно влияют на качество жизни, их положительная динамика является важным показателем успешности санаторно-курортной МР.

Нарушение регуляции артериального давления крови (домена b420) является основной патогенетической характеристикой ГБ и наиболее частой причиной возникновения болей (головных, в области сердца), сопровождается гемодинамической перегрузкой миокарда и существенно сокращает адаптационные возможности пациентов, приводя к снижению толерантности к физической нагрузке и работоспособности. Положительная динамика артериального давления крови является патогенетически ключевым результатом МР для пациентов с ГБ, обеспечивая уменьшение нарушений функций домена b410 «Функции сердца» и, что особенно важно, домена b455 «Функции толерантности к физической нагрузке». Уменьшение нарушений функций в этом домене происходит за счет достоверного уменьшения доменов b4551 «Аэробный резерв» b4552 «Утомляемость», что существенно улучшает работоспособность и социальную активность пациентов.

Уменьшение среднего значения всех контролируемых доменов к концу курса лечения свидетельствует о высокой эффективности комплексной санаторно-курортной МР пациентов с ГБ в целом и об адекватности применения стандарта оказания санаторно-курортной помощи больным с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, для решения задач санаторно-курортной МР у пациентов с ГБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достоверно уменьшающиеся к концу курса санаторно-курортного лечения значения доменов функций, вошедших в МКФ, свидетельствует о положительном реабилитационном прогнозе (в отношении этих функций) и о достаточно выраженном положительном реабилитационном потенциале комплекса методов санаторно-курортного лечения у пациентов с ГБ.

Полученные данные свидетельствуют об обоснованности показаний для санаторно-курортной МР у пациентов с ГБ на курорте Южного берега Крыма и о возможности успешного применения стандарта оказания санаторно-курортной помощи больным с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 ноября 2004 г. № 222) для решения задач санаторно-курортной МР у пациентов с ГБ.

Реализация реабилитационного прогноза в отношении отдельных функций может использоваться в качестве целевого параметра при формировании программ санаторно-курортной МР для пациентов с ГБ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пономаренко Г.Н. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья - инструмент научной оценки эффективности медицинской реабилитации. Вопросы курортологии,

физиотерапии и лечебной физической культуры. 2013; 90 (2):57-62. / Ponomarenko G.N. International Classification of Functioning, Disability and Health – a tool of scientific assessment of the effectiveness of medical rehabilitation. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2013; 90 (2):57-62 [in Russian]

2. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. - Женева: ВОЗ, 2001. 342 с. ISBN 92-4-454-542-X / WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health. 2001. - 342 p. - ISBN 92-4-454-542-X [in Russian]

3. ICF CHECKLIST Version 2.1a, Clinician Form for International Classification of Functioning, Disability and Health. - Geneva: WHO, September 2003. 15 p.

4. Мизин В.И., Северин Н.А., Дудченко Л.Ш. и др. Методология оценки реабилитационного потенциала и эффективности медицинской реабилитации у пациентов с патологией кардио-респираторной системы в соответствии с «Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья». // Труды ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова», Ялта, ТХХVII. 2016; 27:1-22. / Mizin VI, Severin NA, Dudchenko LS at al. Methodology for assessing the rehabilitation potential and efficiency of medical rehabilitation of patients with pathology of cardio-respiratory system in accordance with the "International Classification of Functioning, Disability and Health". // Trudy GBUZ RK «Akademicheskii NII fizicheskikh metodov lechenia, meditsinskoy klimatologii i reabilitatsii imeni I.M. Sechenova». Yalta. 2016; 27: 1-22. [in Russian]

5. Иващенко А.С., Ежов В.В., Северин Н.А., Прокопенко Н.А. Эффективность медицинской реабилитации при ишемической болезни сердца в составе санаторно-курортного лечения. Евразийский кардиологический журнал. 2017; 2:28-32. / Ivashchenko A.S., lezhov V.V., Severin N.A., Prokopenko N.A. The effectiveness of medical rehabilitation in coronary heart disease as a part of the spa resort treatment. Eurasian Heart Journal. 2017; 2: 28-32. [in Russian]



Ivashchenko A.S., Mizin V.I., Severin N.A., Prokopenko N.A.

EFFICIENCY OF MEDICAL REHABILITATION IN ARTERIAL HYPERTENSION AS A PART OF THE SPA RESORT TREATMENT

State budgetary institution of public health of the Republic of Crimea "Academic Scientific Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov", Republic of Crimea, Yalta

SUMMARY

Medical rehabilitation (MR) has become one of the important tasks of treatment in patients with arterial hypertension (AH). **The aim** – assessment of the effectiveness of spa resort MR in patients with AH under spa resort treatment (SRT) in view of the provisions of the "International Classification of Functioning, Disability and Health" (ICF).

Materials and methods. The study included 103 AH patients treated with SRT at Yalta resort. Selection of patients for the study was carried out with informed consent of patients and duration of treatment of at least 18 days. Methods of investigation and treatment were applied in accordance with the features of the functional state of the patient, the individual indications and the standards of SRT at AH. Psychological research and evaluation of quality of life (by the tests of Reeder, Beck, Spielberger-Hanin,

SF-36) were additionally conducted. The analysis of the results was carried out by methods of variation statistics.

Results and its discussion. Spa resort MR in patients with AH is characterized by high efficiency. Reliable positive trends were set for a number of domains: the sensation of pain and dizziness (b280 and b2401), heart function (b410), blood pressure (b420), tolerance to physical exercises (b455) and the sensations associated with the functioning of the cardiovascular and respiratory systems (b4601).

Conclusions. Statistically significant ($p < 0,05$) reduction of six domain's value by the end of the course of treatment indicates positive rehabilitation potential of SRT in patients with AH.

Key words: *medical rehabilitation, arterial hypertension, resort*

Information about authors:

Ivashchenko Alexander Sergeevich	Director, Honored Doctor of the Republic of Crimea, MD; State budgetary institution of public health of the Republic of Crimea "Academic Scientific Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov", 298603, Russian Federation, Republic of Crimea, Yalta, Muchin St, 10/3, phone/fax (3654) 23-51-91, e-mail: niisechenova@mail.ru
Severin Nikita Alexandrovich	Chief, Department of Cardiology, MD, PhD; State budgetary institution of public health of the Republic of Crimea "Academic Scientific Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov", 298603, Russian Federation, Republic of Crimea, Yalta, Muchin St, 10/3, phone/fax (3654) 23-51-91, e-mail: niisechenova@mail.ru
Prokopenko Natalia Alexandrovna	Researcher, Department of Cardiology, MD; State budgetary institution of public health of the Republic of Crimea "Academic Scientific Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov", 298603, Russian Federation, Republic of Crimea, Yalta, Muchin St, 10/3, phone/fax (3654) 23-51-91, e-mail: niisechenova@mail.ru
Responsible for contacting the editorial staff: Mizin Vladimir Ivanovich	Vice Director, MD, DSc, docent; State budgetary institution of public health of the Republic of Crimea "Academic Scientific Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov", 298603, Russian Federation, Republic of Crimea, Yalta, Muchin St, 10/3, phone/fax (3654) 23-51-91, e-mail: yaltamizin@mail.ru

✉ yaltamizin@mail.ru

For citation: Ivashchenko A.S., Mizin V.I., Severin N.A., Prokopenko N.A. Efficiency of medical rehabilitation in arterial hypertension as a part of the spa resort treatment. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:24-27

INTRODUCTION

At the present stage of development of the health care system of Russian Federation, great attention is paid to medical rehabilitation as an important technology for strengthening population health. The Order of the Health Ministry (HM) of the Russian Federation of December 29, 2012 No. 1705n established the procedure for the organization of medical rehabilitation (MR), which provides the spa resort stage of restorative treatment for somatic diseases, including arterial hypertension (AH). However, in the normative documents of HM, in contrast to the inpatient and outpatient stages, there are no standards for spa resort MP. The solution of this problem poses the task of researching the effectiveness of a spa resort MR. At the resort of the Southern coast of the Crimea (SCC), there has been accumulated some experience of MR with AH, since 2000 the health resort "Ukraine" (later "Rodina") has a department for the rehabilitation of patients with AH integrated into complex spa resort treatment.

Modern technologies of the spa resort MP should include assessments of the vital activity and functioning of the organism in accordance with the criteria of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) and ICF CHECKLIST (Version 2.1a, Clinician Form), adopted by WHO [1, 2, 3]. Earlier results of the evaluation of the effectiveness of MP in coronary heart disease indicate the possibility of using the methodology for assessing the dynamics of the functions of patients with somatic pathology (using the medical domains of the ICF, included in ICF CHECKLIST) developed in the Sechenov Academic Research Institute [4,5].

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the spa resort MR in patients with AH with regard to the provisions of the ICF.

MATERIALS AND METHODS

The study included 103 patients with AH (stage I-II) who underwent MR in the resort of Yalta. Research and treatment were carried out with respect for the rights and freedoms of patients, which are stipulated in the Helsinki Declaration, and the requirements set out in the standards for spa treatment and in clinical protocols, with the obligatory informed consent of patients for the examination and treatment. Selection of patients for the study was carried out by the method of continuous sampling with a treatment duration of at least 18 days. There were 53 women and 50 men in the group, the average age of the patients was 53.3 ± 0.9 years, the 1st stage of AH have 14 people, the second stage - 23 people, the average duration of the disease was 8.3 ± 0.6 years.

Methods of treatment were applied in accordance with the peculiarities of the functional state of patients, individual indications and the standard of spa resort care to patients with diseases characterized by high blood pressure (Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 22 November 2004 No. 222). Therapeutic procedures were carried out in accordance with the current methodological recommendations. Drug therapy with antihypertensive and other medicines shown in combination with the use of non-medicine therapeutic factors was carried out in accordance with approved clinical protocols, forms and methodological recommendations.

The average duration of MR was 20.5 ± 0.2 days. The composition of complex spa resort treatment and MR (average per cent coverage and average number of procedures for treatment) was as follows: air baths (87.3% and 18.2 ± 0.7 procedures); solar baths (35.9%

and 17.6 ± 1.5); bathing in sea water, incl. in the basin (95.1% and 16.1 ± 0.6); hydrotherapy, incl. therapeutic baths and showers (28.2% and 8.1 ± 0.4); electrotherapy, incl. electrophoresis, galvanization, sinusoidal-modulated and diadynamic currents (5.8% and 8.2 ± 0.2); light therapy, incl. SUV, sollux and laser (1.0% and 6.0 ± 0.1); other types of physiotherapy, incl. UHF, inductothermy, magnetotherapy and ultrasound therapy (7.8% and 8.5 ± 0.2); inhalation of medicines, aeroionotherapy, speleotherapy and other types of aerotherapy (29.1% and 11.6 ± 0.6); aromaphytotherapy (45.6% and 20.2 ± 1.3); therapeutic physical culture, incl. therapeutic gymnastics, physical training on simulators and terrenkur rout (88.4% and 13.6 ± 0.7); classical massage (93,1% and $9,6 \pm 0,3$); basic pharmacotherapy, incl. ATE inhibitors, β -blockers, calcium antagonists, α -adrenoblockers, angiotensin II receptor blockers, diuretics, antiaggregants, anticoagulants, statins, and other drugs (76.7% and 34.5 ± 2.5 daily doses of all pharmaceuticals for the course of treatment).

Methods of the diagnostic examination were applied in accordance with the peculiarities of the functional state of patients, individual indications and the standard of spa resort treatment in AH (Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 22 November 2004 No. 222). In addition, psychological research and assessment of the quality of life were conducted (tests of Reeder, Beck, Spielberger-Hanin, SF-36). The evaluation of the domain values of the functions included in the ICF was carried out in accordance with the methodology developed at the Sechenov Academic Research Institute [4]. The evaluation used the results of monitoring of 25 parameters, each parameter was measured before and after the course of spa resort treatment.

Mathematical analysis of the research results was carried out using variation statistics methods. The difference in the mean values of the monitored parameters by the Student's test was estimated. In addition to assessing the average values of the parameters of the monitored functions, their dynamics was also evaluated: parameter dynamics = (parameter value at the beginning of the course of treatment) - (parameter value after the course of treatment). The effect of the rehabilitation effects on the controlled functions was judged by the presence of significant differences in the mean values of the parameters and their dynamics (at $p < 0.05$).

RESULTS AND DISCUSSION

The statistical nature of the distribution of the data obtained was close to normal in all controlled domains. Under the influence of the treatment, the patients' well-being improved, the manifestations of the main symptoms of the disease decreased. The overall efficacy of the treatment was positive: a significant improvement was seen in 3 patients (2.9%), improvement in 87 (85.3%), unchanged in 12 (11.8%), no worsening.

Evaluation of the effectiveness of MR with respect to ICF domains is shown in Table 1. As can be seen from the presented data, the spa resort MR in patients with AH was characterized by rather high efficiency.

The sensations of pain (domain b280), dizziness (domain b2401), and sensations associated with the functioning of the cardiovascular and respiratory systems (domain b4601) are some of the most unpleasant effects of the disease and significantly affect the patient's quality of life, their positive dynamics are important indicators of the success of a spa resort MR.

Violation of blood pressure regulation (domain b420) is the main pathogenic characteristics of AH and the most common cause

Table 1. Changes in the functional status of patients with AH as a result of spa resort MR

ICF domain codes, their identifiers and units of measure (points #)		Mean values (M) and standard errors of mean values (\pm m),		
Para-meter Nos.	Controlled parameters that form domains, and units of their measurement	at the beginning of the course	after the course	dynamics
1	2	3	4	5
b2401	"Dizziness " (points), incl.	0.689 \pm 0.069	0.010 \pm 0.010	+0.680 * \pm 0.068
1	complaints of dizziness (points)	0.689 \pm 0.069	0.010 \pm 0.010	+0.680 * \pm 0.068
b280	"Sensation of pain" (points), incl.	1.189 \pm 0.053	0.087 \pm 0.020	+1.102 * \pm 0.052
2	complaints of pain in the heart (points)	1.019 \pm 0.078	0.029 \pm 0.017	+0.990 * \pm 0.076
3	complaints of a headache (points)	1.359 \pm 0.067	0.146 \pm 0.035	+1.214 * \pm 0.061
b410	"Heart functions " (points), incl.	0.450 \pm 0.049	0.324 \pm 0.036	+0.126 * \pm 0.029
4	heart rate - HR (beats / min)	70.092 \pm 1.063	69.255 \pm 0.918	+0.837 \pm 0.787
5	insufficiency of coronary blood flow, blood supply to the heart, functional class - FC (points)	1.683 \pm 0.101	1.679 \pm 0.102	+0.004 \pm 0.004
b420	"Blood pressure functions" (points), incl.	2.010 \pm 0.108	0.806 \pm 0.080	+1.204 * \pm 0.086
6	systolic blood pressure - SBP (mmHg)	149.117 \pm 2.074	128.311 \pm 1.145	+20.806 * \pm 1.635
7	diastolic blood pressure - DBP (mmHg)	90.272 \pm 1.182	80.291 \pm 0.710	+9.981 * \pm 0.956
8	pulse arterial blood pressure - PBP (mmHg)	58.845 \pm 1.632	48.019 \pm 0.991	+10.825 * \pm 1.377
b430	"Haematological system functions " (points), incl.	0.499 \pm 0.052	0.552 \pm 0.052	-0.053 \pm 0.048
b4301	"Oxygen-carrying functions of the blood" (points), incl.	0.227 \pm 0.040	0.246 \pm 0.041	-0.019 \pm 0.040
9	the number of erythrocytes in the blood - EC (10^{12} / l)	4.147 \pm 0.055	4.268 \pm 0.053	-0.121 \pm 0.055
10	the content of hemoglobin in the blood - Hb (g / l)	132.631 \pm 1.383	131.214 \pm 1.281	+1.417 \pm 1.003
11	color index of blood - CI (arbitrary units)	0.968 \pm 0.009	0.930 \pm 0.009	+0.038 * \pm 0.009
b4303	"Clotting functions" (points), incl.	0.831 \pm 0.101	0.931 \pm 0.093	-0.076 \pm 0.084
12	prothrombin index - PI (%)	87.581 \pm 1.201	85.322 \pm 1.023	+1.211 \pm 1.275
b440	"Respiration functions" (points), incl.	1.517 \pm 0.121	1.268 \pm 0.131	+0.049 \pm 0.117
13	the volume of vital capacity of the lungs - VC (% of the required values)	63.266 \pm 1.882	67.718 \pm 2.076	-4.530 \pm 1.557
b455	"Exercise tolerance functions" (points), incl.	2,332 \pm 0,056	1,563 \pm 0,060	+0,769 * \pm 0,046
b4550	"General physical endurance" (points), incl.	1,857 \pm 0,143	2,071 \pm 0,195	-0,214 \pm 0,114
14	6-minute walk test - 6MWT (m)	387.00 \pm 21.768	375.571 \pm 23.840	+11.929 \pm 4.937
b4551	"Aerobic capacity" (points), incl.	3.392 \pm 0.090	3.030 \pm 0.116	+0.356 * \pm 0.065
15	test for duration of breath holding at exhalation – BHE (sec)	22.020 \pm 0.659	25.030 \pm 0.681	-2.941 * \pm 0.307
b4552	"Fatigability" (points), incl.	1.340 \pm 0.063	0.087 \pm 0.028	+1.252 * \pm 0.061
16	complaints of fatigue (points)	1.340 \pm 0.063	0.087 \pm 0.028	+1.252 * \pm 0.061
b4601	"Sensations associated with cardiovascular and respiratory functions" (points), incl.	0.660 \pm 0.054	0.081 \pm 0.025	+0.579 * \pm 0.048
17	complaints about interruptions in the work of the heart (points)	0.262 \pm 0.063	0.029 \pm 0.017	+0.233 * \pm 0.060
18	complaints about palpitation (points)	0.913 \pm 0.074	0.068 \pm 0.028	+0.845 * \pm 0.071
19	complaints about shortness of breath (points)	0.282 \pm 0.059	0.039 \pm 0.024	0.243 * \pm 0.052
20	lack of air, shortness of breath (points)	0.786 \pm 0.081	0.136 \pm 0.039	+0.650 * \pm 0.070
b530	"Weight maintenance functions" (points), incl.	1.534 \pm 0.098	1.485 \pm 0.096	+0.049 \pm 0.025
21	height-weight index, the Quetelet index, body mass index - BMI (kg / cm ²)	29.654 \pm 0.512	29.296 \pm 0.569	+0.358 \pm 0.236
b540	"General metabolic functions" (points), incl.	1.104 \pm 0.104	1.024 \pm 0.091	+0.080 \pm 0.048
b5403	"Fat metabolism" (points), incl.	1.224 \pm 0.112	1.230 \pm 0.101	-0.006 \pm 0.072
22	cholesterol (mmol/l)	5.698 \pm 0.128	5.692 \pm 0.108	+0.006 \pm 0.070
23	triacylglycerol (mmol/l)	2.188 \pm 0.132	2.185 \pm 0.100	+0.003 \pm 0.077
b5408	"General metabolic functions, other specified" (points), incl.	1.068 \pm 0.149	0.903 \pm 0.130	+0.165 \pm 0.068
24	metabolic syndrome (points)	1.068 \pm 0.149	0.903 \pm 0.130	+0.165 \pm 0.068
d240	"Handling stress and other physiological demands" (points), incl.	2.141 \pm 0.073	2.074 \pm 0.085	+0.136 \pm 0.043
25	the level of psychological stress, the modified Reeder test - RT (points)	2.141 \pm 0.073	2.074 \pm 0.085	+0.136 \pm 0.043
Average value of all domains (points)		1.344 \pm 0.037	0.873 \pm 0.031	+0.472 * \pm 0.018

Note: # points: 0 – no problem (no, none, negligible); 1 – mild problems (minor, weak); 2 – moderate problems (average, significant); 3 – severe problems (high, intense); 4 – absolute problems (complete); * - dynamics, i.e. the difference in mean values at the beginning and at the end of the course of treatment, is statistically significant, with $p < 0.05$.

of pain (headache, heartache), accompanied by hemodynamic overload of the myocardium, and significantly reduces the patient's adaptive capacity leading to a decrease in physical exercise tolerance and performance.

The positive dynamics of blood arterial blood pressure is the pathogenic key result of MR in patients with AH, providing a reduction in the dysfunction of the domain b410 "Heart functions" and, more importantly, of domain b455 "Exercise tolerance functions". Reduction of function disorders in this domain is due to a significant decrease in the domains b4551 "Aerobic capacity" and b4552 "Fatigability", which significantly improves the performance and social activity of patients.

A decrease in the average value of all controlled domains by the end of the course of treatment indicates a high effectiveness of the integrated spa resort MR in patients and of the adequacy of the application of the standard for spa resort care to patients with diseases characterized by high blood pressure to solve the problems of the spa resort MR in patients with AH.

CONCLUSION

The values of the domains of functions included in the ICF relatively decreasing by the end of the course of spa resort treatment indicate a positive rehabilitation prognosis (in relation to these functions) and a rather pronounced positive rehabilitation potential of the complex of methods of spa resort treatment in patients with AH.

The obtained data testify to the validity of the indications for the spa resort MR in patients with AH at the resort of the Southern coast of Crimea and to the possibility of successfully applying the standard for spa resort care to patients with diseases characterized by high blood pressure (Order of the Ministry of Health and Social Development of November 22, 2004 № 222) for solving the problems of the spa resort MR in patients with AH.

Implementation of a rehabilitation prognosis for individual functions can be used as a target parameter under formation of spa resort MP programs for patients with AH.

BIBLIOGRAPHY

1. Ponomarenko G.N. *International Classification of Functioning, Disability and Health – a tool of scientific assessment of the effectiveness of medical rehabilitation. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2013; 90 (2):57-62 [in Russian]
2. WHO. *International Classification of Functioning, Disability and Health*. 2001. - 342 p. - ISBN 92-4-454-542-X [in Russian]
3. *ICF CHECKLIST Version 2.1a, Clinician Form for International Classification of Functioning, Disability and Health*. - Geneva: WHO, September 2003. 15 p.
4. Mizin VI, Severin NA, Dudchenko LS at al. *Methodology for assessing the rehabilitation potential and efficiency of medical rehabilitation of patients with pathology of cardio-respiratory system in accordance with the "International Classification of Functioning, Disability and Health"*. // *Trudy GBUZ RK «Akademicheskii NII fizicheskikh metodov lechenia, meditsinskoy klimatologii i reabilitatsii imeni I.M. Sechenova»*. Yalta. 2016; 27: 1-22. [in Russian]
5. Ivashchenko A.S., Iezhov V.V., Severin N.A., Prokopenko N.A. *The effectiveness of medical rehabilitation in coronary heart disease as a part of the spa resort treatment. Eurasian Heart Journal*. 2017; 2: 28-32. [in Russian]



Тригулова Р.Х.¹, Ташкенбаева Н.Ф.¹, Азимова Н.А.¹, Ахмедов Д.Д.², Базаров Р.К.², Шек А.Б.¹

ВНЕДРЕНИЕ ЭЛЕКТРОННОЙ СИСТЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИБС КАК ШАГ К СОЗДАНИЮ ЕДИНОГО ИНФОРМАЦИОННОГО ПРОСТРАНСТВА КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

¹ Республиканский Специализированный Центр Кардиологии, г. Ташкент, Республика Узбекистан,

² Научно-инновационный центр информационно-коммуникационных технологий, г. Ташкент, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

База данных «Аналитическая система мониторинга и прогнозирования различных клинических вариантов ишемической болезни сердца "CHDDM2"» № ВГУ 00314 совмещена с имеющейся компьютерной системой № DGU 01035 и дополнена современными прогностическими признаками: предстесовая вероятность – ПТВ, индекс Дьюка и фракция выброса – ФВ. Система (база данных) представляет собой единый комплекс программных продуктов, предназначенных для выполнения задачи автоматизации процессов динамического наблюдения за пациентами с различными кли-

ническими формами ИБС с СД 2, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, на основании оценки динамики течения заболевания, оценки назначения и приверженности рекомендуемых лекарственных препаратов. Путем внедрения в клиническую практику созданная модель имеет важное практическое значение, т.к. может быть трансформирована в электронную историю болезни или использоваться в качестве базы данных при проведении регистра хронической ИБС для улучшения качества оказываемой медицинской помощи.

Ключевые слова: аналитическая система мониторинга, единый комплекс программных продуктов

Сведения об авторах:

Ташкенбаева Наргиза Фархадовна	Кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, Республиканский Специализированный Центр Кардиологии, 100052, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Осиев-4, тел.+998 712373276
Азимова Надира Ахмадовна	Кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, Республиканский Специализированный Центр Кардиологии, 100052, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Осиев-4, тел. +998 712373276
Ахмедов Дилшод Дилмурадович	Младший научный сотрудник, Научно-инновационный центр информационно-коммуникационных технологий, 100052, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Осиев-4, e-mail: ts@insoft.uz, тел. +998 712376234
Базаров Рустам Камилевич	Младший научный сотрудник, Научно-инновационный центр информационно-коммуникационных технологий, 100084, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Кичик Халка Йули, дом 2, почтовый индекс-, e-mail: rustam.bazarov@gmail.com, тел.+998 712376166
Шек Александр Борисович	Доктор медицинских наук, заместитель директора по науке, руководитель лаборатории ишемической болезни сердца, Республиканский Специализированный Центр Кардиологии, 100052, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Осиев-4, e-mail: cardiocenter@mail.ru, тел.+998 712373276
Автор, ответственный за связь с редакцией, Тригулова Раиса Хусаиновна	Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ишемической болезни сердца, Республиканский Специализированный Центр Кардиологии, 100052, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Осиев-4, e-mail: raisa_trigulova@mail.ru, тел.+998 712373276

✉ raisa_trigulova@mail.ru

Для цитирования: Тригулова Р.Х., Ташкенбаева Н.Ф., Азимова Н.А. и соавт. Внедрение электронной системы прогнозирования ИБС как шаг к созданию единого информационного пространства кардиологической службы. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Февраль 25; 1:28-31 / Trigulova R.Kh., Tashkenbayeva N.F., Azimova N.A. et al. Adaptation of electronic system for ischemic heart disease prediction as a step to common information space in cardiologic healthcare. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:28-31 [in Russian]

Ключевым этапом выбора тактики лечения пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС) является оценка прогноза заболевания, что особенно актуально с учетом ограниченного финансирования здравоохранения. И хотя в настоящее время установлено, что прогноз жизни больных ИБС связан, прежде всего, с распространенностью коронарного атеросклероза и тяжестью коронарной недостаточности, а также с нарушением функции левого желудочка (ЛЖ), изучение прогноза стабильной стенокардии (СтСт) с выявлением дополнительных факторов, влияющих на исход заболевания, и поиском практических методов оценки риска продолжает оставаться предметом международных исследований [1,2,3].

На основании результатов ретроспективного анализа (продолжительность наблюдения за пациентами 2 года) 90 признаков 141 пациента с ИБС выделены информативные маркеры неблагоприятного течения заболевания:

1. уровень систолического артериального давления (САД) ≥ 160 мм рт. ст.,
2. содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ≥ 115 мг/дл,
3. толщина комплекса интима медиа (КИМ) $\geq 0,8$ мм сонной артерии,
4. наличие перенесенного инфаркта миокарда и СД,
5. показатели ЭКГ: ишемическая депрессия сегмента ST в отведениях V4-6 в комбинации с инверсией зубца T в любом отведении и др.,

которые были использованы в математической модели (в виде так называемых диагностических таблиц) для прогнозирования клинической эффективности стандартной терапии, как компонента оптимизации медикаментозной терапии прогрессирующей стенокардии у больных с сахарным диабетом (СД-2).

В соответствии с использованной методологией модель представляет собой набор отобранных признаков с соответствующими диагностическими коэффициентами (ДКкоэф). Для формирования диагностической таблицы с соответствующими ДКкоэф согласно методологии требовалось провести ряд расчетов. Для формирования диагностической таблицы в первую очередь нами были отобраны ряд наиболее часто встречаемых признаков; затем проанализирована частота встречаемости их среди больных соответственно с благоприятным (БТ) и неблагоприятным течением (НБТ) ИБС; далее вычислены частности этих признаков соответственно для больных с БТ и НБТ. Термин «частность», согласно данной методологии, означает отношение абсолютного числа больных, у которых выявлен этот признак, ко всему числу случаев. Затем высчитаны отношения частностей – то есть частное от деления частностей в группе с НБТ на таковую в группе с БТ. И в заключении определен десятичный логарифм отношения частностей, т.е. промежуточный этап вычислений ДКкоэф, и расчет логарифма отношения частностей, помноженный на 10, что и является ДКкоэф. ДКкоэф представляется с отрицательным (в случае, если признак характерен для больных с наличием эффекта терапии) или положительным знаком (в случае, если признак адекватен для распознавания альтернативной группы, то есть лиц, у которых эффекта терапии ожидать не следует). Каждый из выявленных у конкретного больного признаков должен повышать (в случае отрицательного знака ДКкоэф) или снижать (в случае положительного знака) вероятность прогноза благоприятного и неблагоприятного исхода НС. На практике при обследовании

пациента у него проверяют наличие указанных в таблице признаков, после чего вычисляют алгебраическую сумму ДКкоэф (баллов) этих признаков. При пороговой величине ДКкоэф $\geq +13$ прогнозируется отсутствие БТ или сомнительного эффекта текущей медикаментозной терапии на течение и исход НС. При значениях ДКкоэф = (-13) и менее (то есть в случаях, когда число выявленных серьезных факторов риска неблагоприятного исхода минимальное) делается заключение о возможности продолжения медикаментозного лечения ИБС при условии эффективного контроля гемодинамических (целевые уровни артериального давления и частоты сердечных сокращений – ЧСС) и метаболических (липидный спектр и углеводный обмен) показателей. Область промежуточных значений данной моделью не распознается, то есть в этих ситуациях требуется дополнительное обследование пациента для уточнения его состояния. Пороговая абсолютная величина суммарного ДК, равная 13, рекомендована использованным методом для уровня заключений с вероятностью безошибочного прогноза с $P < 0,05$.

Эта модель и легла в основу программы для выявления больных с НС, нуждающихся в агрессивном контроле коронарной недостаточности (хирургические методы лечения). В данной программе реализован широко применяемый в медицине математический метод разработки диагностических таблиц, базирующийся на последовательной статистической процедуре Вальда. Согласно требованиям методологии, для оценки валидности разработанных диагностических таблиц и структуры прогнозных заключений, «группа обучения» была сопоставлена с так называемой «группой экзамена». После оценки прогнозных заключений с использованием алгоритма распределение больных оказалось следующим: прогноз при БТ – у 53 (82,81%), прогноз при неблагоприятном заключении (включая больных, нераспознанных алгоритмом) – у 11 (17,19%), число больных, не распознанных алгоритмом, составило 5 (7,81%). Анализ показал, что прогнозные заключения (то есть определенные с помощью разработанного алгоритма) о БТ и НБТ ИБС совпали с реальными (референтными) у 53 (82,81%) больных. Рассчитанные по стандартным формулам показатели информативности (валидности) алгоритма были следующими: чувствительность прогнозного алгоритма составила 84,6%, специфичность – 75,0%. При этом предсказательная ценность заключений о БТ составила 83,02%, о НБТ ИБС – 72,3%.

Имея конкретные критерии признаков НБТ и их количественный вклад в формирование прогноза, можно четко представить место диагностических таблиц в общем анализе состояния больного НС с сопутствующим СД-2.

Зарегистрирован патент на компьютерный продукт «Способ прогнозирования нестабильной стенокардии методом диагностических таблиц под кодовым названием «IBS-15» №DGU 01035), реализованный для IBM совместимых персональных компьютеров на алгоритмическом языке Borland Delphi 4.0 версии в диалоговом режиме, который служит основой для уточнения критериев неблагоприятного течения болезни в течение года и выявления лиц, нуждающихся в раннем оперативном вмешательстве.

В рамках инновационного проекта ИСС 2014-5 создана индивидуальная электронная карта пациента, зарегистрированная как электронная база данных «Аналитическая система мониторинга и прогнозирования различных клинических вариантов ишемической болезни сердца "CHDDM2"» № BGU 00314. Электронная версия протокола индивидуальной регистрационной карты, формирующая базу данных больных,

совмещена с имеющейся компьютерной системой «Способ прогнозирования нестабильной стенокардии методом диагностических таблиц под кодовым названием «IBS-15» DGU 01035 для оценки риска развития нежелательных событий в течение года с определением диагностического коэффициента – ДК, и дополнена современными прогностическими признаками: предтестовая вероятность – ПТВ, индекс Дьюка и фракция выброса – ФВ, которые принимают участие в формировании прогностических заключений.

Наличие ИБС связано с повышенным риском осложнений и нежелательных исходов: по данным ряда исследований, годовая частота смерти при ИБС составляет 1,2-2,4%, сердечной смерти – 0,6-1,4%, частота нефатального инфаркта миокарда – 0,6-2,7% [4,5]. При этом степень индивидуального риска может очень отличаться у разных пациентов, поэтому оценка индивидуального прогноза очень важна в ведении каждого больного со стабильной ИБС.

Процесс формирования прогностического заключения начинается с клинической оценки вероятности наличия ИБС (pre_testprobability – ПТВ). [6]. В электронной версии протокола индивидуальной регистрационной карты формирующей базу данных больных автоматически вычисляется дотестовая вероятность ИБС (с учетом пола, возраста пациента и характера симптомов). Результат оценки риска нежелательных событий (НС) оказывает определяющее значение на тактику дальнейшего ведения больного, особенно со стабильной ИБС.

В стратификацию риска событий гармонично включены результаты диагностических коэффициентов по ЭКГ и результаты лабораторных тестов (показатели гликемии, липидного профиля), которые еще больше модифицируют оценку риска событий.

Уровень толерантности к физической нагрузке, реакция на нее параметров артериального давления и индуцированной нагрузкой ишемии является стабильным прогностическим маркером в виде хорошо валидизированного индекса Дьюка, который также учитывается при формировании заключения [7,8].

Сильным предиктором долгосрочной выживаемости является функция левого желудочка (ЛЖ). По мере ее снижения возрастает смертность [9]. Поскольку пациент с ФВ ЛЖ <50% уже подвергается высокому риску сердечно-сосудистых событий, представляется важным не пропустить сосудов с обструкцией, вызывающих ишемию у таких пациентов.

Таким образом, в соответствии с рекомендуемыми стандартами оценки прогноза пациентов с ИБС, последовательность оценки риска в предложенной аналитической системе можно охарактеризовать следующим образом:

1. стратификация риска по результатам клинической оценки пациента (по данным анамнеза, физикального обследования, ЭКГ и лабораторных анализов);
2. стратификация риска согласно функции ЛЖ (эхокардиография в покое);
3. стратификация риска по ответу на тесты с нагрузкой (стресс-ЭКГ, индекс Дьюка).

Система (база данных) представляет собой единый комплекс программных продуктов, предназначенных для выполнения задачи автоматизации процессов динамического наблюдения за пациентами с различными клиническими формами ИБС с сопутствующим СД 2, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, на основании оценки динамики течения заболевания, оценки полноты назначения и приверженности рекомендуемых лекарственных препаратов.

В заключении система обобщает основные параметры, формирующие прогностические заключения.

Примеры.

1. Пациент: Рапиков Абиджан, г. Ташкент

Заключение: Риск развития нежелательных событий сомнителен. Рекомендован жесткий контроль гемодинамики, липидного спектра. Коррекция других факторов риска.

ДК: -14.5

Оценка РТР: 84%

Фракция выброса: 65.5%

Индекс Дьюка: 6

2. Пациент: Ибрагимов Хамидулла, Сирдарья

Заключение: Риск развития нежелательных событий возможен. Рекомендован жесткий контроль гемодинамики, липидного спектра.

ДК: 7.8

Оценка РТР: 69%

Фракция выброса: 69.4%

Индекс Дьюка: 3

3. Пациент: Шарипов Мустафа, Хорезм

Заключение: Риск развития нежелательных событий высокий. Рекомендован жесткий контроль гемодинамики, липидного спектра. Рассмотреть целесообразность коронарографии (консультация кардиохирурга)

ДК: 18.8

Оценка РТР: 69%

Фракция выброса: 52.4%

Индекс Дьюка: - 3

В имеющемся программном обеспечении предусмотрены возможности долгосрочного хранения имеющихся динамических параметров результатов пациентов. Система имеет централизованную базу данных с предоставлением удаленного защищенного доступа для подведомственных учреждений отрасли образования. Система организована по принципу трехзвенной архитектуры: Web-браузер, сервер приложений, который функционирует на основе Web-сервера, и сервер базы данных. Система предусматривает возможность работы в режиме Web-интерфейса, функционирующего в различных операционных средах – Microsoft Windows, Unix (Linux), и построена на базе СУБД MySQL с возможностью установки на различные операционные системы – Microsoft Windows, Unix (Linux). Доступ к системе должен осуществляться посредством Web-интерфейса при помощи SSL сертификата и защищенного протокола HTTPS. Программа совмещена с Microsoft Excel для проведения статистической обработки имеющихся данных.

Функционально Система разбита на следующие группы:

1. Форма исходных данных
2. Критерии включения
3. Критерии исключения
4. Информированное согласие
5. Демографические данные
6. Образ жизни
7. Анамнез заболевания
8. Объективный осмотр и оценка жизненно важных функций
9. Лабораторные и инструментальные исследования, выполненные в течение последних 12 месяцев
10. Лекарственная терапия
11. Диагноз при выписке
12. Рекомендуемые препараты

13. ПОВТОРНЫЕ ВИЗИТЫ

14. Степень приверженности рекомендациям по жизненно важной терапии

15. Шкала комплаентности Мориски–Грина

16. ПРОГНОЗ

17. Администрирование

Путем внедрения в клиническую практику, созданная модель имеет важное практическое значение, т.к. может быть трансформирована в электронную историю болезни или использоваться в качестве базы данных при проведении регистра хронической ИБС для улучшения качества оказываемой медицинской помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование методики стратификации больных ИБС на группы риска является весьма актуальной задачей, особенно в условиях экономических проблем развития здравоохранения в Узбекистане. Создание алгоритма, позволяющего на базе клинических данных и результатов доступных инструментальных исследований стратифицировать больных на группы с разным прогнозом заболевания, позволит сразу выбирать верную стратегию терапии и выделять больных, нуждающихся в более активном лечении, в первую очередь в проведении процедур реваскуляризации миокарда. Разработанная схема прогнозирования позволяет использовать её в клинической практике, например, в кардиологических диспансерах, кардиологических и терапевтических отделениях стационаров, для определения тактики ведения больных (консервативной или хирургической). Разработанная компьютерная система обеспечивает комплексную автоматизацию и компьютеризацию медицинских технологий в кардиологических и кардиохирургических клиниках, и путем внедрения в клиническую практику созданная модель может быть трансформирована в электронную историю болезни или использоваться в качестве базы данных при проведении регистра хронической ИБС для улучшения качества оказываемой медицинской помощи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2008; 163:2345-2353.
2. Chambless L. Several methods to assess improvement in risk prediction models: Extension to survival analysis. *Statistics in Medicine.* 2011; 30(1):22–38.
3. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H. et al. Validated Prediction Model for all Forms of Acute Coronary Syndrome Estimating the Risk of 6-Month Postdischarge Death in an International Registry *JAMA.* 2004; 291:2727-2733.
4. Boden W., O'Rourke R., Teo K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *NEngJMed* 2007; 356:1503–1516.
5. Daly C., De Stavola B., Sendon J. et al. Predicting prognosis instable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332:262–267.
6. Gilles Montalescot, Udo Sechtem, Stephan Achenbach et al. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal,* 2013; 34: 2949–3003 doi:10.1093/eurheartj/eh296.

7. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr., Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:793–800.
8. Fihn et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *JACC* December 18, 2012; 60; 24: 44–164.
9. Heijenbrok-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J* 2007;154: 415–423.



Trigulova R.Kh.¹, Tashkenbayeva N.F.¹, Azimova N.A.¹, Akhmedov D.D.², Bazarov R.K.², Shek A.B.¹

ADAPTATION OF ELECTRONIC SYSTEM FOR ISCHEMIC HEART DISEASE PREDICTION AS A STEP TO COMMON INFORMATION SPACE IN CARDIOLOGIC HEALTHCARE

¹ Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Republic of Uzbekistan,

² Scientific and Innovation Center of Information and Communication Technologies, Tashkent, Republic of Uzbekistan

SUMMARY

Electronic version of a patient’s individual card protocol forming “Analytic system for monitoring and predicting various clinical variants of ischemic heart disease (CHD DM2)” database № BGU 00314 is combined with the computer system № DGU 01035 to assess yearly risk of adverse events by diagnostic coefficients; up-to-date prognostic signs, such as pre-test probability, Duke treadmill score and ventricular ejection fraction participating in the formation of prognostic conclusion were added. The database is a complex of program products intended for automation of dynamic

management processes for both inpatients and outpatients with various clinical IHD forms and concurrent type 2 diabetes mellitus based on assessment of the disease course dynamics, completeness of prescriptions and patient’s compliance. The proposed model is of high clinical practical significance since it can be transformed into electronic medical history or used as a database in chronic IHD registry to improve medical care quality.

Keywords: *analytic system for monitoring, complex of program products.*

Information about authors:

Tashkenbayeva Nargiza Farhadovna	Candidate of Medical Science, Junior Researcher, Republican Specialized Cardiology Center, Tashkent, Republic of Uzbekistan, Mirzo-Ulugbek district, Osiyo-4 street, 100052, phone +998 712373276
Azimova Nodira Ahmadovna	Candidate of Medical Science, Junior Researcher, Republican Specialized Cardiology Center, Tashkent, Republic of Uzbekistan, Mirzo-Ulugbek district, Osiyo-4 street, 100052, phone +998 712373276
Akhmedov Dilshod Dilmuradovich	Junior researcher, Scientific and Innovation Center of Information and Communication Technologies, Tashkent, Republic of Uzbekistan, Mirzo-Ulugbek district, Polenov street, house 4, apartment 13, 100052, e-mail: ts@insoft.uz, phone 998 712376234
Bazarov Rustam Kamilevich	Junior researcher, Scientific and Innovation Center of Information and Communication Technologies, Tashkent, Republic of Uzbekistan, Mirzo-Ulugbek district, street Kichik Halka Yuli, house 2, 100084, e-mail: rustam.bazarov@gmail.com, phone +998 712376166
Shek Alexander Borisovich	Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Science, Head of the Laboratory of Coronary Heart Disease, Republican Specialized Cardiology Center, Tashkent, Republic of Uzbekistan, Mirzo-Ulugbek district, Osiyo-4 street, 100052, e-mail: cardiocenter@mail.ru, phone +998 712373367
Responsible for correspondence: Trigulova Raisa Khusainovna	Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Coronary Heart Disease, Republican Specialized Cardiology Center, Tashkent, Republic of Uzbekistan, Mirzo-Ulugbek district, Osiyo-4 street, 100052, e-mail: raisa_trigulova@mail.ru, phone 998 712373276.

✉ raisa_trigulova@mail.ru

For citation: Trigulova R.Kh., Tashkenbayeva N.F., Azimova N.A. et al. Adaptation of electronic system for ischemic heart disease prediction as a step to common information space in cardiologic healthcare. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:32-35

Especially urgent in view of limited funding for healthcare, disease prognosis is a key stage in choice of therapy tactics for patients with stable ischemic heart disease (IHD). Although expectation of life for patients with IHD was established to be associated with extent of coronary atherosclerosis, severity of coronary insufficiency and left ventricular dysfunction, international studies focus on stable angina prognosis with identification of additional factors affecting its outcome, and search for practical techniques for risk assessment [1,2,3].

Based upon retrospective analysis of the findings from 2-year follow-up of 90 signs in 141 patients with IHD the following markers for adverse course of the disease were identified:

1. systolic arterial pressure ≥ 160 Hg mm;
2. cholesterol of low density lipoproteins ≥ 115 mg/dl;
3. carotid intima-media thickness $\geq 0,8$ mm;
4. myocardial infarction and diabetes mellitus in medical history;
5. ST segment ischemic depression in V4-6 leads in combination with T wave inversion in any lead.

These and some other markers were used for mathematical model in the form of diagnostic tables intended for predicting clinical effectiveness of standard therapy as a component of optimization of drug therapy for progressing angina pectoris in patients with type 2 diabetes mellitus.

According to the approach, the model in question is a set of selected signs with appropriate diagnostic coefficients (DC). To form a diagnostic table with appropriate DC some calculations were to be made. Thus, we (1) selected a number of the most frequent signs, (2) analyzed frequency of the signs in patients with IHD favorable and adverse course, (3) calculated relative frequency of the signs for patients with IHD favorable and adverse course (relative frequency is a ratio of absolute number of patients with the sign to number of all cases), (4) calculated ratios of relative frequencies, that is, arithmetical quotient from arithmetical division of relative frequencies in group of patients with IHD adverse course by relative frequency in group of patients with IHD favorable course, (5) found common logarithm of relative frequencies ratio (intermediate step in calculation of diagnostic coefficient), and finally (6) got diagnostic coefficient by multiplying relative frequencies ratio by 10.

DC is negative if the sign is typical of patients with therapy effect and positive if the sign is characteristic for those with no therapy effect.

Each sign identified in a patient should increase (if DC is negative) or decrease (if DC is positive) probability of prognosis for IHD favorable and adverse outcomes. In practice, signs are identified in each examined patient to sum up diagnostic coefficients of all signs. When $DC \geq +13$, absence of either IHD favorable course or questionable effect of current drug therapy on course and outcome of the disease is predicted. When $DC \leq -13$, that is, in cases with minimum number of identified serious risk factors for IHD adverse course, drug therapy continues provided that hemodynamic parameters, such as target arterial pressure and heart rate, as well as metabolic parameters, such as lipid profile and carbohydrate metabolism, be effectively controlled. Intermediate data values are not identified requiring additional examination of a patient to reconfirm his/her condition. A cut-off value of total $DC=13$ is recommended for conclusions with correct prognosis probability at $P < 0.05$.

The model underlies the program for identification of destabilized patients requiring aggressive control of coronary insufficiency, that is, surgery. The program uses mathematical method for

development of diagnostic tables widely used in medicine and based on the Wald statistical procedure. In accordance with the approach, so called "trained group" was compared with the "group examined". Prognostic conclusions assessed with the patients' distribution algorithm, prognosis for IHD favorable course turned out correct in 53 (82.81%) patients, the one for IHD adverse course (including patients unidentified by algorithm) was correct in 11 (17.19%); there were 5 patients (7.81%) unidentified by the algorithm. Analysis of data demonstrated that prognostic conclusions on IHD favorable and adverse course made with the developed algorithm coincide with the reference ones in 53 (82.81%) patients. Sensitivity and specificity of the prognostic algorithm were 84.6% and 75.0%, respectively. Prognostic value of conclusions on IHD favorable and adverse course was 83.02% and 72.3%, respectively.

Thus, specific criteria of IHD adverse course signs and their quantitative contribution available, role of diagnostic tables in general analysis of condition of a patient with destabilized IHD course and concurrent type 2 diabetes mellitus can be easily understood.

"Method for unstable angina prediction by means of diagnostic tables" (IBS-15), a software application for IBM compatible personal computers was registered with Agency on intellectual property of the Republic of Uzbekistan (Patent №DGU 01035, 2008). Borland Delphi 4.0 is a software language and programming environment to serve as the interactive basis for detailing of criteria for the disease adverse course within a year and identification of persons requiring early surgery.

A patient's individual electronic registration card registered with Agency on intellectual property of the Republic of Uzbekistan (№ BGU 00314, 2014) as an electronic database "Analytic system for monitoring and predicting various clinical variants of ischemic heart disease (CHD DM2)" was produced in the frames of innovative project implemented as a task of Uzbekistan Public Health Ministry in 2014-15. As a part of database, the electronic version of a patient's individual card protocol is combined with the computer system IBS-15 to assess yearly risk of adverse events by diagnostic coefficients; up-to-date prognostic signs, such as pre-test probability, Duke treadmill score and ventricular ejection fraction participating in the formation of prognostic conclusion were added.

IHD is associated with high risk of complications and adverse outcomes. Thus, according to some authors' reports, annual death rate ranges from 1.2 to 2.4%, cardiovascular death rate is 0.6-1.4% and the one of non-fatal myocardial infarction is 0.6-2.7% [4, 5]. Risk degree is quite different in various patients; individual prognosis is extremely significant for management of each patient with stable ischemic heart disease.

Prognostic conclusion starts from clinical IHD pre-test probability [6]. IHD pre-test probability is automatically calculated in electronic version of a patient's registration card with his/her sex and age, and character of symptoms taken into account. Assessment of adverse events risk determines management tactics for the patient, with stable IHD, in particular. Diagnostic coefficients for ECG findings and results of laboratory tests (glycemia and lipid profile) further modifying assessment of adverse events risk are included into risk stratification of these events.

Physical load tolerance expressed as arterial pressure response and ischemia induced by physical load is stable prognostic marker in the form of well-validated Duke treadmill score taken into account upon conclusion formation [7, 8].

Left ventricular function is a strong predictor of long-term survival; the function reduces the mortality increases [9]. As a patient with left ventricular ejection <50% is at high risk of cardiovascular events, it is important not to miss vessels with obstruction causing ischemia in this category of patients.

Thus, in accordance with the standards for assessment of prognosis for patients with IHD the procedure in the proposed analytical system comprises (1) risk stratification as per results of clinical estimation of patients (medical history data, physical examination, ECG and laboratory investigations), (2) risk stratification as per left ventricular function (echocardiography in the rest) and (3) risk stratification as per stress test results (stress ECG, Duke treadmill score).

The data base is a complex of program products intended for automation of dynamic management processes for both inpatients and outpatients with various clinical IHD forms and concurrent type 2 diabetes mellitus based on assessment of the disease course dynamics, completeness of prescriptions and patient's compliance. Eventually, the system summarizes basic parameters to form prognostic conclusions.

Thus, in accordance with the standards for assessment of prognosis for patients with IHD the procedure in the proposed analytical system comprises (1) risk stratification as per results of clinical estimation of patients (medical history data, physical examination, ECG and laboratory investigations), (2) risk stratification as per left ventricular function (echocardiography in the rest) and (3) risk stratification as per stress test results (stress ECG, Duke treadmill score).

The data base is a complex of program products intended for automation of dynamic management processes for both inpatients and outpatients with various clinical IHD forms and concurrent type 2 diabetes mellitus based on assessment of the disease course dynamics, completeness of prescriptions and patient's compliance. Eventually, the system summarizes basic parameters to form prognostic conclusions.

Examples.

1. Patient: Abidjan Rapikov, Tashkent

Conclusion: risk of adverse events is questionable.
Recommendations: strict control of hemodynamics and lipid profile. Correction of other risk factors.

DC: -14.5

Pre-test probability: 84%

Ventricular ejection fraction: 65.5%

Duke treadmill score: 6

2. Patient: Khamidulla Ibragimov, Syrdarya

Conclusion: risk of adverse events is possible. Recommendations: strict control of hemodynamic and lipid profile.

DC: 7.8

Pre-test probability: 69%

Ventricular ejection fraction: 69.4%

Duke treadmill score: 3

3. Patient: Mustafa Sharipov, Khorezm

Conclusion: risk of adverse events is high. Recommendations: strict control of hemodynamics and lipid profile. Consider coronarography (consultation with a cardiac surgeon)

DC: 18.8

Pre-test probability: 69%

Ventricular ejection fraction: 52.4%

Duke treadmill score: - 3

The system makes possible long-term store of patients' dynamic parameters Its data base is the centralized one with secure remote database access for subordinate institutions of education system.

The system is arranged with three tier architecture including Web-browser, application server and database server, and facilitates operation as a Web-interface functioning in various operation environments, such as Microsoft Windows and Unix (Linux). The system operates on DBMS MySQL with possible setting in Microsoft Windows and Unix (Linux). Access to the system is performed by Web-interface with SSL certificate and S-HTTP. The program is combined with Microsoft Excel for statistical data processing.

Functionally the system is divided into following groups.

1. Basic data form
2. Inclusion criteria
3. Exclusion criteria
4. Informed consent
5. Demographic data
6. Style of life
7. Medical history
8. Unbiased examination and vital signs assessment
9. Results of laboratory and tool investigations performed within previous 12 months
10. Drug therapy
11. Diagnosis at discharge
12. Recommended drugs
13. Repeated visits
14. Degree of adherence to vital therapy recommendations
15. Morisky-Green adherence scale
16. Prognosis
17. Management

The proposed model is of high clinical practical significance since it can be transformed into electronic medical history or used as a database in chronic IHD registry to improve medical care quality.

CONCLUSION

Development of economically feasible algorithm for ischemic heart disease diagnosis is an essential stage in reduction of cardio-vascular mortality in our country. The algorithm based on clinical data and findings of available instrumental investigations, making possible stratification of patients with various disease prognoses, allows choosing proper therapeutic strategy, and setting out the patients who need more active therapy, myocardium revascularization in the first place. Economic efficacy of the program is in reduction of expenditures for some invasive and expensive studies in groups of patients with low and moderate risk after simple tests, appearing the object of our innovative solution. The proposed prediction scheme can be used in clinical practice, in cardiologic dispensaries, cardiologic and therapeutic departments in hospitals to choose conservative or surgical tactics of management for the patients. The computer system makes possible automation and computerization of medical technologies in cardiologic and cardio-surgical clinics; reduced to medical practice, the model can be transformed into electronic medical history or used as a database in chronic IHD registry to improve medical care quality.

BIBLIOGRAPHY

1. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2008; 163:2345-2353.
2. Chambless L. Several methods to assess improvement in risk prediction models: Extension to survival analysis. *Statistics in Medicine.* 2011; 30(1):22-38.

-
3. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H. et al. Validated Prediction Model for all Forms of Acute Coronary Syndrome Estimating the Risk of 6-Month Postdischarge Death in an International Registry JAMA. 2004; 291:2727-2733.
 4. Boden W., O'Rourke R., Teo K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. NEngJMed 2007; 356:1503–1516.
 5. Daly C., De Stavola B., Sendon J. et al. Predicting prognosis instable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. BMJ 2006; 332:262–267.
 6. Gilles Montalescot, Udo Sechtem, Stephan Achenbach et al. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. European Heart Journal, 2013; 34: 2949–3003 doi:10.1093/eurheartj/ehs296.
 7. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr., Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. Ann Intern Med 1987; 106:793–800.
 8. Fihn et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. JACCDecember 18, 2012; 60; 24: 44–164.
 9. Heijnenbrok-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. Am Heart J 2007;154: 415–423.



Мостовник М.В., Шохзодаева З.О., Рябыкина Г.В., Щедрина Е.В., Волков В.Е.

НЕКОТОРЫЕ РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ РЧА

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

РЕЗЮМЕ

Целью данной работы являлось выявить возможные ЭКГ предикторы рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной катетерной абляции легочных вен в раннем послеоперационном периоде. Были изучены ЭКГ-12 сорока двух пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. ЭКГ 12 регистрировалась на синусовом ритме вне пароксизмов ФП исходно и после катетерной РЧА устьев легочных вен в течение 24-48 часов. При повторной однократной регистрации ЭКГ в течение 3 месяцев после РЧА из 42 пациентов у

13 выявлялись рецидивы ФП. Пациенты с ранним рецидивом ФП оказались достоверно старше, чем пациенты без рецидивов. В группе с рецидивом продолжительность зубца Р и интервала PQ до РЧА были больше (достигая патологического значения), чем в группе без рецидивов ФП. После операции РЧА в обеих группах отмечалось уменьшение длительности зубца Р и интервала PQ вместе с увеличением ЧСС.

Ключевые слова: ЭКГ12, зубец Р, фибрилляция предсердий (ФП), предикторы рецидива ФП, радиочастотная катетерная абляция, ранние рецидивы ФП.

Сведения об авторах:

Шохзодаева Зайнура Олуцаевна	Аспирант отдела новых методов диагностики института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а., тел. 8(495) 414-64-08
Рябыкина Галина Владимировна	Профессор, д.м.н., руководитель лаборатории ЭКГ отдела новых методов диагностики института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а., тел. 8(495) 414-64-08
Щедрина Елена Викторовна	Медицинская сестра отделения функциональной диагностики отдела новых методов диагностики института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а., тел. 8(495) 414-64-08
Волков Виктор Евгеньевич	К.м.н., заведующий лабораторией медицинской генетики института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а., тел. 8(495)414-64-08
Автор, ответственный за связь с редакцией: Мостовник Мария Владимировна	Клинический ординатор отдела новых методов диагностики института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а., тел. 8(495)414-64-08, e-mail: m.mostovnek@mail.ru

✉ m.mostovnek@mail.ru

Для цитирования: Мостовник М.В., Шохзодаева З.О., Рябыкина Г.В. и соавт. Некоторые ранние предикторы рецидивов фибрилляции предсердий у больных, перенесших операцию РЧА. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Февраль 25; 1:36-40 / Mostovnek M.V., Shokhzodaeva Z.O., Ryabikina G.V. et al. Some early predictors of atrial fibrillation recurrence in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:36-40 [in Russian]

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – это наиболее частое серьезное хроническое нарушение сердечного ритма, ответственное за определенную долю заболеваемости, инвалидизации и смертности населения.

ФП является наиболее распространенным нарушением ритма сердца у взрослых. Ее частота в общей популяции составляет 1-2%. В США ФП страдают 5,2 млн. человек, в Ев-

ропе – более 6 млн. Кроме того, в ряде случаев ФП может оставаться не диагностированной, так как примерно у трети пациентов она является бессимптомной, и больные не знают о ее существовании [1].

Главная опасность ФП – кардиогенные тромбоэмболии с увеличением риска развития инсульта в 4-5 раз. Приблизительно 15% всех ишемических инсультов обусловлены ФП, а в возрасте 80-89 лет – 24%.

Пациенты с ФП госпитализируются в два раза чаще, чем пациенты без ФП. В США с ФП связано примерно 8700\$ дополнительных расходов на здравоохранение на одного пациента в год, что составляет от 16 до 26 миллиардов долларов США ежегодно [2, 3, 4]. В связи с этим в настоящее время всё большее значение придается стратегии первичной профилактики ФП, что подразумевает выявление в общей популяции лиц, имеющих высокий риск развития ФП.

К данной группе лиц относят пациентов пожилого возраста, женского пола, осложненного кардиологического анамнеза, с тяжелой сопутствующей патологией.

Диагностические возможности электрокардиографии при ФП для прогнозирования успешности катетерной абляции у больных с ФП приводятся в обзоре [5].

Несмотря на широкий перечень противопоказаний для выполнения катетерной абляции, существуют весомые доказательства в пользу операции перед антиаритмическими препаратами приведены в работе [6].

Однако известно, что РЧА не всегда имеет стопроцентный успех в восстановлении синусового ритма, у 25-30%, подвергшихся оперативному вмешательству, развиваются рецидивы ФП.

Поэтому большое значение имеет определение предикторов ранних рецидивов ФП после проведенной абляции.

Согласно исследованию [7] к категории предикторов относятся гемодинамические, клинические, электрокардиографические и эхокардиографические параметры (например, степень аортальной и митральной регургитации, диаметр ЛП), технические особенности операции (количество РЧА аппликаций, вид РЧА, количество референтных точек), с поправкой на проводимую ранее антиаритмическую терапию.

В работах Okumura Y. et al. и Caldwell J. et al. в качестве маркера позитивного прогноза перенесенной РЧА определили длину зубца Р [8, 9].

Kizilirmak F. et al. также пришли к выводу, что уменьшение длительности и амплитуды зубца Р являются показателями хорошего клинического результата после РЧА [10].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены ЭКГ в 12 общепринятых отведениях сорока двух пациентов в возрасте 34-83 (61,0±11,0) с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. ЭКГ регистрировалась на системе «АТЕС» Россия. Регистрация ЭКГ проводилась исходно на синусовом ритме вне пароксизмов ФП, после катетерной

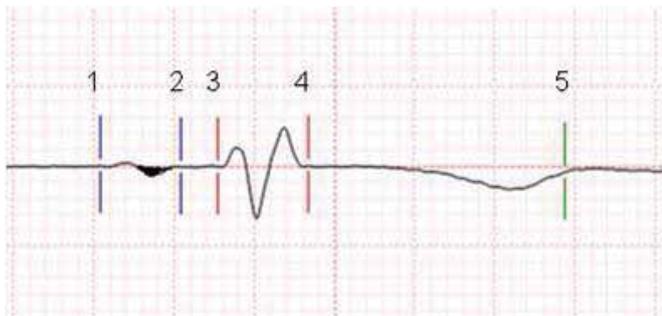


Рисунок 1. Интервал PQ и параметры зубца Р

1-2 – длительность зубца Р (Pd), 1-3 – интервал PQ (PQ d), 3-4 – длительность комплекса QRS, 3-5 – длительность QT. Заштрихована отрицательная фаза зубца Р. В зубце Р определяется амплитуда обеих фаз (положительной и отрицательной).

РЧА устьев легочных вен через 24-48 часов и однократно в течение 3 месяцев после РЧА.

В работе были исследованы продолжительность зубца Р, амплитуда зубца Р во втором стандартном отведении (Р II), ось зубца Р (Paxis) и терминальный индекс РТ – произведение амплитуды и продолжительности отрицательной фазы зубца Р в отведение V1 (рис. 1). Были изучены также интервал Р-Q и частота сердечных сокращений (ЧСС). Проводилась сравнительная характеристика перечисленных параметров ЭКГ пациентов до и после РЧА.

Электрокардиографические характеристики зубца Р представлены на рисунке 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменения ЭКГ до и после РЧА

После катетерной РЧА устьев легочных вен на ЭКГ, зарегистрированной через 24-48 часов после абляции, сохранялся синусовый ритм. Рецидивы ФП за 3 месяца наблюдения выявлены у 13 из 42 пациентов, перенесших операцию РЧА. Изучались изменения параметров зубца Р, длительность PQ

Таблица 1. Изучаемые параметры ЭКГ-12 до (1) и после (2) катетерной РЧА

	Количество больных	Среднее значение (M ± δ)	Minimum	Maximum
Возраст	42	61 ± 11	34	83
ЧСС1	42	60 ± 9	45	80
ЧСС2	42	73 ± 11	48	93
P1	42	122 ± 14	82	154
P2	42	117 ± 21	46	154
PQ1	42	170 ± 28	120	252
PQ2	42	165 ± 27	114	260
Paxis1	42	46 ± 19	0	77
Paxis2	42	49 ± 19	3	90
PV1d1	42	84 ± 34	0	140
PV1d2	42	74 ± 28	0	154
PV1a1	42	99 ± 23	0	111
PV1a2	42	102 ± 16	0	111
PTF1	42	113 ± 20	0	133
PTF2	42	114 ± 21	0	136

Примечание: ЧСС 1 – частота сердечных сокращений в момент съемки до РЧА, ЧСС 2 – частота сердечных сокращений в момент съемки после РЧА, P 1 – длительность зубца Р в момент съемки ЭКГ до РЧА, P 2 – длительность зубца Р в момент съемки ЭКГ после РЧА, PQ 1 – длительность интервала PQ на ЭКГ до РЧА, PQ 2 – длительность интервала PQ на ЭКГ после РЧА, Paxis 1 – направление оси зубца Р на ЭКГ до РЧА, Paxis 2 – направление оси зубца Р на ЭКГ после РЧА, PV1d 1 – длительность зубца Р на ЭКГ до РЧА, PV1d 2 – длительность зубца Р на ЭКГ после РЧА, PV1a 1 – амплитуда зубца Р на ЭКГ до РЧА, PV1a 2 – амплитуда зубца Р на ЭКГ после РЧА, PTF 1 – терминальный индекс на ЭКГ до РЧА, PTF 2 – терминальный индекс на ЭКГ после РЧА. Жирным шрифтом выделены показатели, для которых коэффициент достоверности $p < 0,03$.

и ЧСС двух групп пациентов: группы пациентов с сохранным синусовым ритмом после РЧА и группы с ранним рецидивом ФП. Характеристика изучаемых параметров ЭКГ до (1) и после (2) катетерной РЧА представлены в таблице 1.

После операции отмечалось достоверное увеличение ЧСС ($P < 0,03$), уменьшение длительности зубца Р с $122 \pm 13,6$ мс до $116 \pm 21,2$ у 32 больных ($P \leq 0,03$), уменьшение длительности интервала PQ (с $170,1 \pm 28,4$ мс до $165,2 \pm 26,8$ мс после РЧА, $P \leq 0,04$). Средние значения оси зубца Р и терминального индекса были в пределах нормы и не изменялись: MP_{axis} $46,3 \pm 19,0$, PTF $0,052 \pm 0,046$ мм*сек. Исключение составили: 1 больной с $R_{axis} \leq 0^\circ$ и 4 больных с $R_{axis} \geq 70^\circ$. Амплитуда Р во втором отведении в среднем составила $1,2 \pm 0,48$ мм, лишь у одного больного она превышала 2,5 мм.

Изменения ЭКГ у пациентов с рецидивами ФП и без рецидивов до и после РЧА

Пациенты, попавшие в группу с рецидивами, были достоверно ($P \leq 0,002$) старше ($69,3 \pm 7,5$ лет.), чем пациенты без рецидивов ($57,4 \pm 10,4$).

В группе с рецидивами ФП продолжительность зубца Р до РЧА была больше, достигая патологического значения ($125,0 \pm 33,6$ мс), чем в группе без рецидивов ФП ($120,3 \pm 11,6$ мс), $P \leq 0,03$. На рисунке 2 (а, б) представлены примеры ЭКГ пациентов с рецидивом ФП и без рецидива. У пациента с рецидивом ФП исходная длительность зубца Р составила 162 мс, PQ – 196 мс, значительно превышая эти показатели у пациента без рецидива.

В обеих группах отмечалось уменьшение длительности интервала PQ после операции РЧА. На рисунке 3 (а, б) представлен пример изменения PQ у пациента с рецидивом до и после операции РЧА. У этого пациента исходная длительность зубца PQ составляла 192 мс и уменьшилась после РЧА до 154 мс.

На рисунке 4 (а,б) проиллюстрировано, как изменялся интервал PQ у пациента без рецидива ФП после операции РЧА.

Следует отметить, что исходная продолжительность интервала PQ была достоверно ($P \leq 0,02$) больше у больных с рецидивами ФП, чем у больных без рецидивов (табл. 2). На отмеченные особенности не влияла даже исходно увеличенная длительность $PQ \geq 204$ мс, выявленная у 6 больных до операции.

Расчёт средних показателей, включая случаи с исходной атриовентрикулярной блокадой 1 ст. и без этих случаев, не повлиял на тенденцию динамики средних величин PQ после операции. Длительность интервала PQ до операции не оказывала достоверного влияния на развитие ранних рецидивов ФП, так как только у 3 больных с исходно увеличенным интервалом PQ отмечались рецидивы ФП.

ОБСУЖДЕНИЯ

В нашей работе показано, что возраст пациентов с ФП, перенесших операцию РЧА при развитии ранних рецидивов ФП достоверно старше, чем пациентов без рецидивов ФП.

Можно предположить, что данная закономерность связана с развитием ишемической болезни сердца и формированием кардиосклероза, артериальной гипертензии, приводящих к ремоделированию желудочков и предсердий и, как следствие, электрофизиологической, механической и морфологической перестройке миокарда [11], чем объясняют высокую вероятность развития рецидивов ФП у больных старшей возрастной группы.

Частота развития ранних рецидивов ФП и их значение в

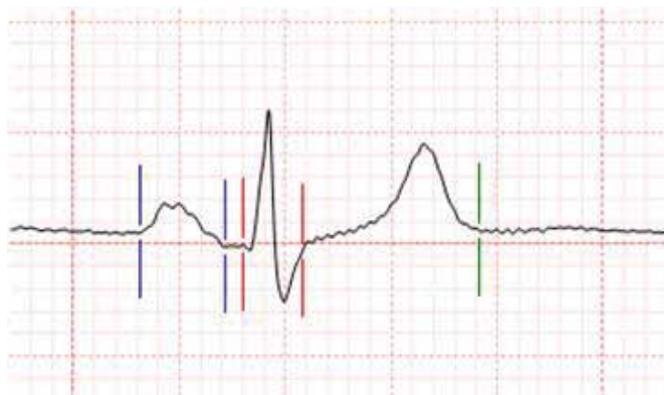


Рисунок 2, а. Пациент с ранним рецидивом ФП, до РЧА
ЧСС 59 уд/мин, P – 162 мс, PQ – 196 мс
 $mV=10$ мм, $V=25$ мм/сек

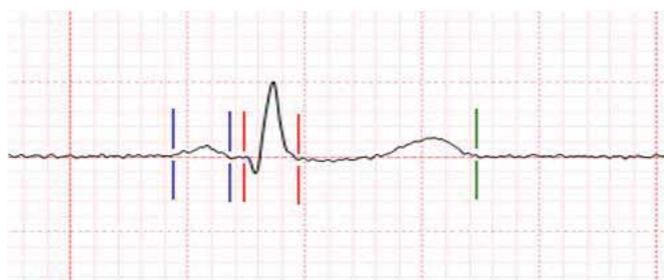


Рисунок 2, б. Пациент без рецидива, до РЧА
ЧСС 64 уд/мин, P – 94 мс, PQ – 120 мс
 $mV=10$ мм, $V=25$ мм/сек

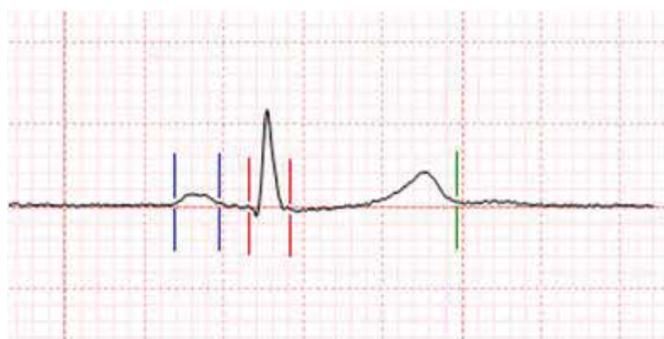


Рисунок 3, а. С ранним рецидивом, до РЧА
PQ – 192 мс
 $mV=10$ мм, $V=25$ мм/сек

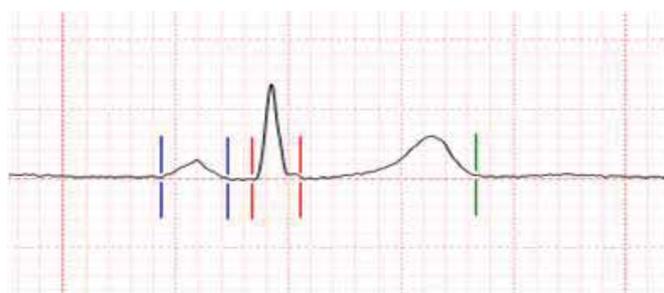


Рисунок 3, б. Тот же больной, после РЧА
PQ – 154 мс
 $mV=10$ мм, $V=25$ мм/сек

окончательном заключении о восстановлении ритма сердца недостаточно изучены. Имеющиеся опубликованные данные, характеризующие первые 3 месяца после РЧА, т.н. «слепой период», достаточно скудны.

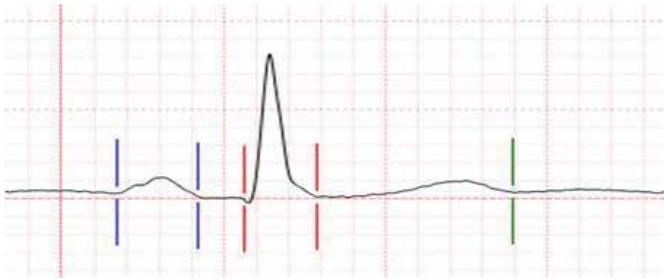


Рисунок 4. а. Без рецидива, до РЧА

PQ – 158 мс

mV=10 мм, V=25 мм/сек

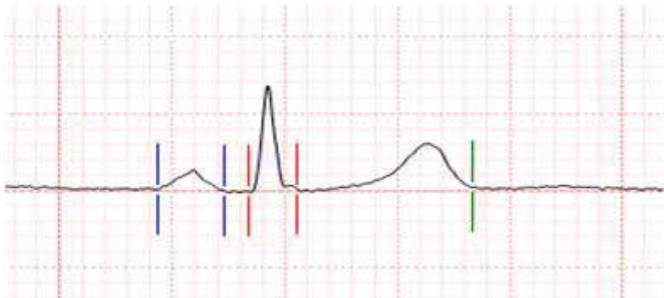


Рисунок 4.б. Тот же пациент после РЧА

PQ – 150 мс

mV=10 мм, V=25 мм/сек

Таблица 2. Сравнительная характеристика параметров ЭКГ у пациентов с ранними рецидивами ФП (+) после катетерной РЧА и без них (-)

	ФП(-)	ФП(+)	p	ФП(-) N	ФП(+) N
Возраст	57±10	69± 7	0,000663	29	13
ЧСС1	61±8	60±12	0,839497	29	13
ЧСС2	73±9	71±14	0,505863	29	13
P1	120±12	125±17	0,306668	29	13
P2	118±13	115±34	0,682190	29	13
PQ1	164±29	184±23	0,033145	29	13
PQ2	161±25	174±29	0,138049	29	13
Paxis1	46±19	46±20	0,949940	29	13
Paxis2	48±18	51±21	0,646189	29	13
PV1d1	84±35	85±34	0,925641	29	13
PV1d2	74±23	74±38	0,971124	29	13
PV1a1	100±19	97±29	0,613985	29	13
PV1a2	104±3	97±29	0,202781	29	13
PTF1	115±8	109±35	0,442801	29	13
PTF2	112±8	119±36	0,387159	29	13

Примечание: ФП(-) – пациенты без рецидива фибрилляции предсердий, ФП(+) – пациенты с рецидивом фибрилляции предсердий, ЧСС 1 – частота сердечных сокращений до РЧА, ЧСС 2 – частота сердечных сокращений в РЧА, P 1 – длительность зубца Р до РЧА, P 2 – длительность зубца Р после РЧА, PQ 1 – длительность интервала PQ до РЧА, PQ 2 – длительность интервала PQ после РЧА, Paxis 1 – ось зубца Р до РЧА, Paxis 2 – ось зубца Р после РЧА, PV1d 1 – длительность зубца Р до РЧА, PV1d 2 – длительность зубца Р после РЧА, PV1a 1 – амплитуда зубца Р до РЧА, PV1a 2 – амплитуда зубца Р после РЧА, PTF 1 – терминальный индекс до РЧА, PTF 2 – терминальный индекс после РЧА.

Вместе с тем в исследовании Bertaglia и соавт. было показано, что 40% рецидивов наджелудочковых тахикардий встречается в течение первых трех месяцев после РЧА, при этом большая доля приходится на первую неделю после РЧА [12].

Сходные данные приводятся в работе [13], в которой указывается, что пик ранних рецидивов ФП приходится на первые несколько недель после инвазивного вмешательства и снижается к концу трехмесячного наблюдения, а отсутствие ФП в течение первых недель после РЧА имеет положительное прогностическое значение в отдаленные периоды наблюдения.

Ранние рецидивы, возможно, связаны с периодом реабилитации после операции РЧА. В период начальной реабилитации – от нескольких часов и до 3-5 дней после перенесенного оперативного вмешательства – высока вероятность развития рецидива ФП, как часто встречаемого осложнения после РЧА. Осложнения в виде рецидива ФП могут быть спровоцированы, возможно, как механической травмой устьев легочных вен с развитием воспалительных и склеротических изменений, так и сопутствующей патологией (ИБС, пожилой возраст, женский пол, длительный анамнез), которая осложняет период реабилитации.

В период ранней реабилитации негативно может сказаться и вызвать рецидив ФП наличие повторных РЧА в анамнезе.

При изучении характеристик зубца Р и длительности PQ было показано, что больные без рецидива ФП имеют нормальные ритмозависимые изменения Р и PQ. У больных с рецидивом ФП длительность зубца Р на электрокардиограмме до операции достигала патологических значений и была больше, чем у пациентов без рецидива ФП. Исходная длительность интервала PQ так же была больше у пациентов с рецидивом, чем у пациентов без рецидива ФП.

Nielsen J.B. et al. при анализе данных 288181 лиц со средним периодом наблюдения 5-7 лет обнаружили, что для женщин исходные значения интервала PQ=196 мс и больше, а для мужчин PQ=204 мс и больше были связаны с повышенным риском развития ФП [14]. В нашей работе гендерного разделения обследованных не проводилось, но в общей группе мужчин и женщин исходные показатели PQ при рецидивах также были больше, чем при отсутствии рецидивов ФП.

Полученные нами данные совпадают с исследованиями Maan A. et al. [15], в котором при изучении ранних рецидивов ФП до и после катетерной абляции у 46 пациентов с ФП с успешно проведенной РЧА, было выявлено значительное уменьшение длительности зубца Р. По мнению исследователей, эти изменения связаны с уменьшением объема электрически активной ткани предсердий после абляции, денервацией вагуса и изменением хода электрического возбуждения по предсердиям.

Кроме того, уменьшение терминального индекса в отведениях V1 и aVF, отмеченное в работе Janin S. et al. [16] и в нашем исследовании, связано с размерами левого предсердия. Деполяризация задней стенки левого предсердия, отражающая терминальную часть зубца Р, используется в качестве маркера успешности абляции.

Выводы

1. Операция РЧА у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП влияет на длительность зубца Р – она уменьшается.
2. Исходно у больных с рецидивами ФП продолжитель-

ность зубца P и длительность PQ были достоверно больше, чем у пациентов без ранних рецидивов ФП, что, возможно, позволит использовать эти показатели как ранний предиктор фибрилляции предсердий после операции РЧА легочных вен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Colilla S., Crow A., Petkun W. et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013; 112:1142–1147
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: 29–322.
3. Kim M.H., Johnston S.S., Chu B.C. et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 313–320.
4. Lee W.C., Lamas G.A., Balu S. et al. Direct treatment cost of atrial fibrillation in the elderly American population: a Medicare perspective. *J Med Econ* 2008; 11: 281–298.
5. Блинова Е.В., Сахнова Т.А. ЭКГ при фибрилляции предсердий: современные возможности и перспективы» *Кардиологический вестник* 2016; 4(XI): 60-69. / Blinova E.V., Sahnova T.A. ECG in atrial fibrillation: modern possibilities and prospects. *Cardiologic Herald* 2016; 4 (XI): 60-69 [in Russian].
6. Сапельников О.В., Латыпов Р.С., Гришин И.Р. и соавт. Фибрилляция предсердий, инвазивное лечение или фармакотерапия. *Доктор.ру* 2012; 2:5-10. / Sapelnikov O.V., Latipov R.S., Grishin I.R. et al. Atrial fibrillation, invasive treatment or pharmacotherapy. *Doctor.ru* 2012; 2:5-10 [in Russian].
7. Долгинина С.И., Хохлунов С.М. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий после ее катетерной абляции. *Медицинский альманах*, 2015; 3(38): 93-96 / Dolginina S.I., Khokhlunov S.M. Predictors of recurrence of atrial fibrillation after its catheter ablation. *Meditinskiy al'manakh*, 2015, 3 (38): 93-96 [in Russian].
8. Okumura Y., Watanabe I., Ohkubo K. et al. Prediction of the efficacy of pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation by signal-averaged P-wave duration. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 304–313.
9. Caldwell J., Koppikar S., Barake W. et al. Prolonged P-wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after successful pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014, Mar; 39(2):131-8. doi: 10.1007/s10840-013-9851-1.
10. Kizilirmak F., Demir G.G., Gokdeniz T. et al. Changes in Electrocardiographic P Wave Parameters after Cryoballoon Ablation and Their Association with Atrial Fibrillation Recurrence. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016, Nov; 21(6):580-587. doi: 10.1111/anec.12364.
11. Дедов Д.В. Клинико-функциональные особенности и прогноз больных с фибрилляцией предсердий различной этиологии после операции радиочастотной абляции. *Тверской медицинский журнал*, 2014; 7:181 - 194. / Dedov D.V. Clinical and functional features and prognosis of patients with atrial fibrillation of different etiology after the operation of radiofrequency ablation. *Tver Medical Journal*, 2014; 7: 181-194 [in Russian].
12. Bertaglia E, Stabile G, Senatore G. et al Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005, May; 28(5):366-371.
13. Joshi S., Choi A.D., Kamath G.S. et al. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after loop recordings. *J CardiovascElectrophysiol*. 2009; 20:1089-94
14. Nielsen J.B., Pietersen A., Graff C. et Al. Risk of atrial fibrillation as a function of the electrocardiographic PR interval: results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm*. 2013, Sep; 10(9):1249-56. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.04.012. Epub 2013 Apr 19.
15. Maan A., Mansour M., Ruskin J.N., Heist E.K. Impact of catheter ablation on P-wave parameters on 12-lead electrocardiogram in patients with atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 2014; 47(5): 725-733.
16. Janin S., Wojcik M., Kuniss M. et al. Pulmonary vein antrum isolation and terminal part of the P wave. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010; 33(7): 784-789



Mostovnek M.V., Shokhzodaeva Z.O., Ryabikina G.V., Shedrina E.V., Volkov V.E.

SOME EARLY PREDICTORS OF A RECURRENCE OF FIBRILLATION OF AURICLES IN PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE RFA OPERATION

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology,
National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health,
Moscow, Russia

SUMMARY

The aim of this study was to identify possible ECG predictors of atrial fibrillation (AF) recurrence in the early period after radiofrequency catheter ablation (RCA). We compare P-waves parameters before and after radiofrequency catheter ablation. In total 12 lead surface ECG of forty-two patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation were analyzed before and after catheter ablation. The 12 lead surface ECG was recorded on sinus rhythm before and within 24-48 h after RCA . 13 patients out of 42 had atrial fibrillation recurrence. Patients with early AF recurrence

were significantly older than patients with sinus rhythm. In the group of patients with AF recurrence, the duration of P wave was longer than in the group without AF recurrence. After RCA in both groups there were observed reducing of PQ interval and increasing of heart rate.

Key words: surface 12 lead ECG, R-wave, atrial fibrillation (AF), predictors of AF recurrence, radiofrequency catheter ablation.

Information about authors:

Shokhzodaeva Zainura O.	Post-graduate student of the Department of New Diagnostics Methods at the Institute of Clinical Cardiology named after. A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology Ministry of Health of Russia, 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., Building 15 a, tel. 8(495)414-64-08
Ryabikina Galina V.	Professor, MD, Head of the ECG Laboratory of the Department of New Diagnostics Methods at the Institute of Clinical Cardiology named after. A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology Ministry of Health of Russia, 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., Building 15 a, tel. 8(495)414-64-08
Shchedrina Elena V.	Medical sister of the department of functional diagnostics of the department of new diagnostic methods of the Institute of Clinical Cardiology named after. A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology Ministry of Health of Russia, 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., Building 15 a, tel. 8(495)414-64-08
Volkov Victor E.	MD, PhD, Head of the Laboratory of Medical Genetics of the the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., Building 15 a, tel. 8(495)414-64-08
Corresponding author: Mostovnek Maria V.	Clinical resident of the department of new diagnostic methods of the Institute of Clinical Cardiology named after. A.L. Myasnikov of the National Medical Research Center of Cardiology Ministry of Health of Russia, 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., Building 15 a, tel. 8(495)414-64-08, e-mail: m.mostovnek@mail.ru

✉ m.mostovnek@mail.ru

For citation: Mostovnek M.V., Shokhzodaeva Z.O., Ryabikina G.V. et al. Some early predictors of atrial fibrillation recurrence in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:42-46

INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac rhythm disorder and major cause of morbidity and mortality.

AF is the most common arrhythmia in adults. Its frequency composes 1-2% in overall population. In the United States, 5.2 million suffer from AF, and more than 6 million in Europe. In addition, in some cases, AF stays unidentified, and about one third

of patients are asymptomatic and unaware of existence of AF [1].

The main complication of AF is cardiogenic thrombembolia that increases the risk of stroke in 4-5 times. Approximately 15% of all ischemic strokes are caused by AF with the increase to 24% at the age of 80-89 years.

The USA spend about \$ 8,700 for the patient with AF per year, which amounts to 16 – 26 billion US dollars annually [2, 3, 4]. In connection with this, the main strategy of primary prevention

of AF is to identify patients at high risk of AF among the overall population. This group of people includes elderly patients, females, cardiac diseases and associated conductions.

The diagnostic possibilities of 12 lead surface ECG as predictor of AF recurrence was shown in different reviews [5].

Despite a wide range of contraindications for the catheter ablation there was shown the prevalence of catheter ablation versus antiarrhythmic therapy of AF [6].

However, it is known that RFA is not always successful and 25-30% of patients who have undergoing RCA have AF recurrence. Therefore, it is important to determine the predictors of early AF recurrence in this period.

According to the study [7], hemodynamic, clinical, electrocardiographic and echocardiographic parameters (for example, the degree of aortic and mitral regurgitation, diameter of the LP), the technical features of the operation (the number of RFA applications, the type of RFA, the number of reference points) may be used to identify AF recurrence predictors. In the study of Okumura Y. et al. and Caldwell, J. et al. as the marker of the positive prognosis of the transferred RFA, the length of the P wave was determined [8, 9].

Kizilirmak F. et al. also concluded that a decrease in the duration and amplitude of the P wave is indicative of a good clinical outcome after RFA [10].

MATERIAL AND METHODS

We reviewed the records of 12 lead surfaces ECG of forty-two patients (61.0±11.0 years) with paroxysmal and persistent AF. The 12 lead surface ECG was recorded by ATEC system, Russia. All studied patients had 12 lead ECGs demonstrating sinus rhythm performed both prior to and within 24-48 hours after RCA, including once for 3 months after RFA.

P wave duration in the lead, P wave amplitude P in the lead P II, the P axis (Paxis), and the P terminal force as product of the amplitude and duration of the terminal negative part of the P wave in lead V1 were measured and examined. The P-Q interval and the heart rate (HR) were also analyzed. We compared P wave parameters in all our studied patients based on pre-ablation and post-ablation 12 lead ECGs.

The electrocardiographic characteristics of the P wave have shown in Figure 1.

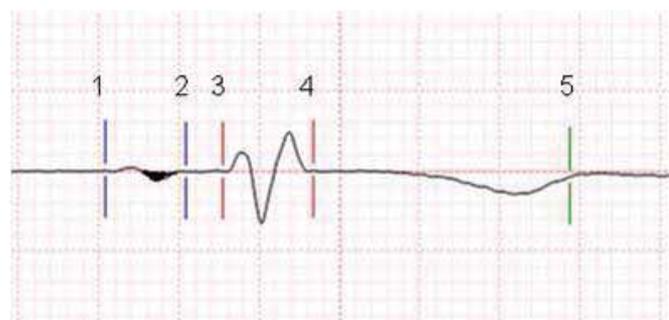


Figure 1. Interval PQ and parameters of the P wave.

1-2 – duration of the P wave (Pd), 1-3 integer PQ (PQ d), 3-4 – duration of the QRS complex, 3-5 – duration of the QT. The negative phase of the P wave has been hatched. The amplitude of both phases (positive and negative) is determined in the P wave

RESULTS

ECG changes before and after RFA

The post catheter RFA ECG recorded 24-48 hours after the ablation, demonstrates the preserved sinus rhythm. AF recurrences were detected within 3 months after in 13 of 42 patients undergoing RFA. Changes in the parameters of the P wave, duration of PQ, and heart rate of two groups of patients were studied: groups of patients with a preserved sinus rhythm after RFA and a group with early recurrence of AF. The characteristics of the ECG parameters studied before (1) and after (2) the catheter RFA are presented in Table 1.

After surgery, there was a significant increase in heart rate (<0.03), a decrease in the duration of the P wave from 122±13.6 ms to 116±21.2 in 32 patients (P<0.03), a decrease in the duration of the PQ interval (170.1±28.4 ms to and 165.2±26.8 ms after RFA, P<0.04). The mean values of the axis of the P wave and the terminal index were within the normal range and did not change: MPaxis 46.3±19.0, PTF 0.052±0.046 mm*sec. The exception was 1 patient with P axis ≤0° and 4 patients with P axis ≥70°. The amplitude P in the second lead averaged 1.2±0.48 mm, only one patient had more than 2.5 mm.

Table 1. The ECG-12 parameters studied before (1) and after (2) the catheter RFA

	Number of patients	Average value (M±δ)	Minimum	Maximum
age	42	61± 11	34	83
HR 1	42	60±9	45	80
HR 2	42	73±11	48	93
P 1	42	122±14	82	154
P 2	42	117±21	46	154
PQ 1	42	170±28	120	252
PQ 2	42	165±27	114	260
Paxis 1	42	46±19	0	77
Paxis 2	42	49±19	3	90
PV1d 1	42	84±34	0	140
PV1d 2	42	74±28	0	154
PV1a 1	42	99±23	0	111
PV1a 2	42	102±16	0	111
PTF 1	42	113±20	0	133
PTF 2	42	114±21	0	136

Note: Heart rate 1 – heart rate at the time of imaging before RFA, heart rate 2 – heart rate at the time of the shot after RFA, P 1 – the duration of the P wave at the time of ECG recording before RFA, P2 – the duration of the P wave at the time of ECG recording after RFA, PQ 1 – duration of the PQ interval on the ECG to the RFA, PQ 2 – duration of the PQ interval on the ECG after the RFA, Paxis 1 – the direction of the axis of the P wave on the ECG to the RFA, Paxis 2 – the direction of the axis of the P wave on the ECG after the RFA, PV1d 1 – the duration of the P wave on the ECG to the RFA, PV1d 2 – the duration of the P wave on the ECG after the RFA, PV1a 1 – the amplitude of the P wave on the ECG to RFA, PV1a 2 – amplitude of the P wave on the ECG after RFA, PTF 1 – terminal index on the ECG to RFA, PTF 2 – terminal index on the ECG after RFA. The bold type indicates indicators for which the confidence factor p<0,03.

ECG changes in patients with and without AF recurrence before and after RFA

Patients with AF recurrence were significantly ($P \leq 0.002$) older (69.3 ± 7.5 years) than patients without relapses (57.4 ± 10.4).

In the group of patients with AF recurrence, the duration of the P wave to RFA was longer, reaching a pathological level (125.0 ± 33.6 ms) than in the group without AF recurrence (120.3 ± 11.6 ms), $P \leq 0.03$. The Figure 2 (a, b) represents examples of ECG patients with AF recurrence and without AF recurrence. In a patient with an AF recurrence, the initial duration of the P wave was 162 ms, PQ – 196 ms, significantly exceeding these indices in the patient without AF recurrence.

In both groups there was observed reduction of the PQ interval after the RFA (3a, b). The Fig. 3 (a, b) shows an example of a change in PQ in a patient with a relapse before and after an RFA operation. In this patient, the initial duration of the PQ wave was 192 ms and decreased after RFA to 154 ms.

It should be noted that the initial duration of the PQ interval was significantly ($P \leq 0.02$) more in patients with relapsed AF than in patients without relapses (see Table No. 2). The noted features were not affected even by the initially increased duration of PQ ≥ 204 ms, which was detected in 6 patients before the operation.

Calculation of average indices, including cases with initial atrioventricular blockade of 1 st., and without these cases, did not affect the trend of dynamics of the average values of PQ after the operation. The duration of the PQ interval before the operation did not have a significant effect on the development of early AF recurrence, as only 3 patients with initially increased PQ interval had relapses of AF.

DISCUSSIONS

Our study shows that the age of patients with the development of early relapses of AF who underwent the RFA is significantly older than patients without AF recurrence.

Coronary heart disease and the formation of atherosclerosis, arterial hypertension, leading to ventricular and atrial remodeling and, as a result, electrophysiological, mechanical and morphological restructuring of the myocardium [11], may explain the high probability of AF recurrence in the patients of older group.

The frequency early AF recurrence and their significance in the final conclusion about the restoration of the rhythm of the heart have not been sufficiently studied. Published data characterizing the first 3 months after the RFA, the so-called. "Blind period" is few. However, in a study by Bertaglia et al., it was shown that 40% of recurrence of supraventricular tachyarrhythmias occur within the first three months after RFA, with a large proportion occurring in the first week after RFA [12].

Similar data are given in [13], which indicates that the peak of early AF recurrence occurs in the first few weeks after invasive intervention and decreases by the end of a three-month follow-up, and the absence of AF during the first weeks after RFA has a positive prognostic value in remote observation period.

Early recurrence may be related to the period of rehabilitation after RFA surgery. During the initial rehabilitation – from several hours and up to 3-5 days after the surgery – the probability of recurrence of AF is high, as the frequent complication after RFA. Complications in the form of a AF recurrence may be triggered, possibly, as a mechanical trauma of the pulmonary veins with the development of inflammatory and sclerotic changes, and concomitant pathology (CHD, elderly age, female gender, prolonged anamnesis), which complicates the rehabilitation period.

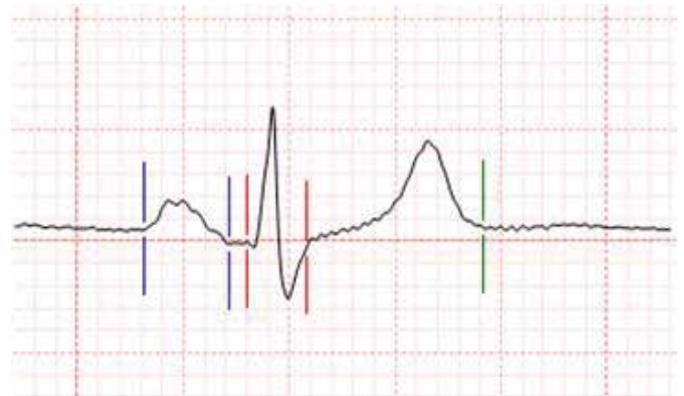


Figure 2, a. Patient with early AF recurrence, before RFA

HR – 59 beats/min, P – 162 ms, PQ – 196 ms, mV=10 mm, V=25 mm/s

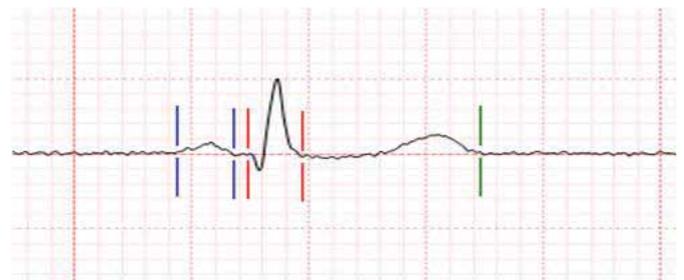


Figure 2, b. Patient without AF recurrence, before RFA

HR – 64 beats / min, P – 94 ms, PQ – 120 ms, mV=10 mm, V=25 mm/s

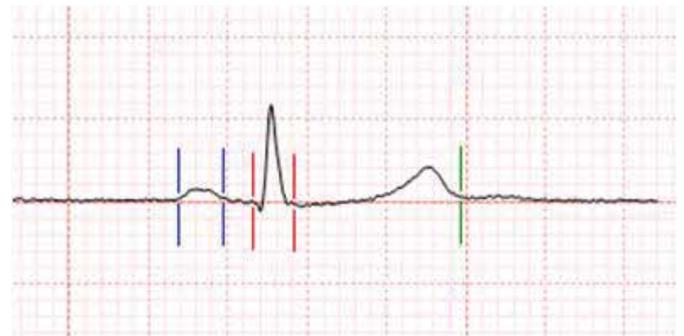


Figure 3, a. With early AF recurrence, before RFA

PQ – 192 ms, mV=10 mm, V=25 mm/s

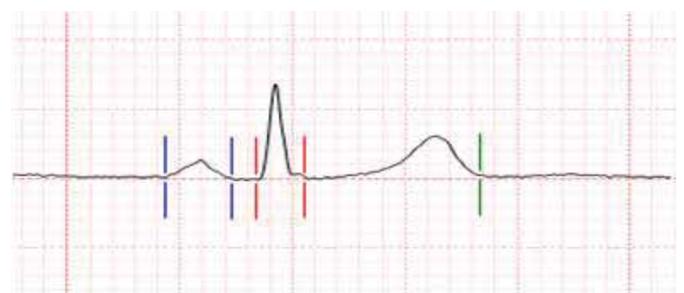


Figure 3, b. The same patient, after the RFA

PQ – 154 ms, mV=10 mm, V=25 mm/s

In the period of early rehabilitation, the presence of repeated RFA in the anamnesis may adversely affect and induce recurrence of AF.

When studying the characteristics of the P wave and duration of PQ, it was shown that patients without AF recurrence have normal

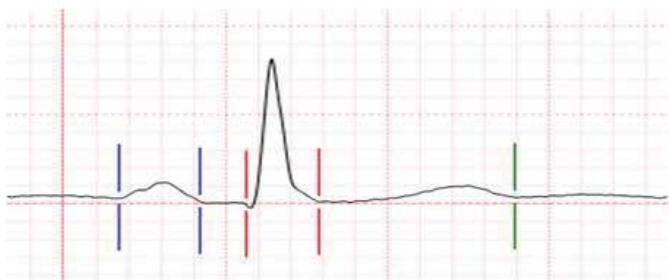


Figure 4, a. Without AF recurrence, before RFA

PQ – 158 ms
mV=10 mm, V=25 mm/s

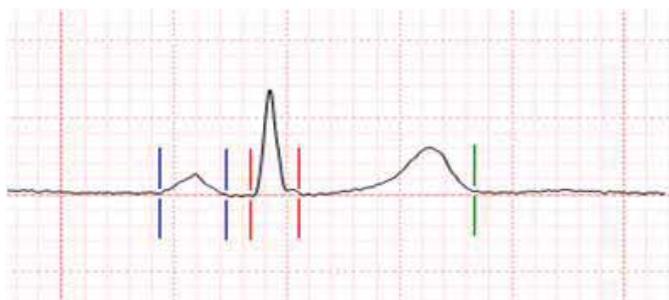


Figure 4, b. The same patient after RFA

PQ – 150 ms
mV=10 mm, V=25 mm/s

Table 2. Comparative characteristics of ECG parameters in patients with early relapses of AF (+) after and without catheter RFA (-)

	AF (-)	AF (+)	p	AF (-) quantity	AF (+) quantity
age	57±10	69± 7	0,000663	29	13
HR 1	61±8	60±12	0,839497	29	13
HR 2	73±9	71±14	0,505863	29	13
P1	120±12	125±17	0,306668	29	13
P2	118±13	115±34	0,682190	29	13
PQ1	164±29	184±23	0,033145	29	13
PQ2	161±25	174±29	0,138049	29	13
Paxis1	46±19	46±20	0,949940	29	13
Paxis2	48±18	51±21	0,646189	29	13
PV1d1	84±35	85±34	0,925641	29	13
PV1d2	74±23	74±38	0,971124	29	13
PV1a1	100±19	97±29	0,613985	29	13
PV1a2	104±3	97±29	0,202781	29	13
PTF1	115±8	109±35	0,442801	29	13
PTF2	112±8	119±36	0,387159	29	13

Note: AF (-) patients without recurrence of atrial fibrillation, AF (+) patients with recurrence of atrial fibrillation, p-heart rate 1 – heart rate to RFA, heart rate 2 – heart rate in RFA, P 1 – duration of P wave to RFA, P 2 – duration of the tooth P after the RFA, PQ 1 – duration of the interval PQ to the RFA, PQ 2 – duration of the interval PQ after the RFA, Paxis 1 – axis of the P wave before the RFA, Paxis 2 – axis of the P wave after the RFA, PV1d 1 – duration tooth P to RFA, PV1d 2 – the duration of the tooth P after the RFA, PV1a 1 – amplitude of the tooth P to the RFA, PV1a 2 – amplitude of the tooth P after the RFA, PTF 1 – terminal index to RFA, PTF 2 – terminal index after RFA.

rhythm-dependent changes in P and PQ. In patients with AF recurrence, the duration of the P wave on the electrocardiogram before the operation reached pathological values and was greater than in patients without AF recurrence. The initial duration of the PQ interval was also greater in patients with recurrence in patients without AF recurrence.

Nielsen JB, et al. when analyzing the data of 288181 persons with an average follow-up period of 5.7 years, they found that for women the initial values of the PQ interval were 196 ms and more, and for men PQ=204 ms or more were associated with an increased risk of AF development [14]. In our work, there was no gender division of the surveyed, but in the general group of men and women the baseline PQ values for recurrence were also greater than in the absence of AF recurrence.

The data obtained by us coincide with the studies of Maan A, et al. [15], in which, in the study of early AF recurrence before and after catheter ablation in 46 patients with AF with successfully performed RFA, a significant decrease in the duration of the P wave was observed. According to the researchers, these changes are associated with a decrease in the volume of electrically active atrial tissue after ablation, denervation of the vagus, and a change in the course of electric excitation at the atria.

In addition, a decrease in the terminal index in leads V1 and aVF, noted by Janin S. et al. [16] and in our study, is associated with the size of the left atrium. Depolarization of the posterior wall of the left atrium, reflecting the terminal portion of the P wave, is used as a marker for the success of ablation.

CONCLUSIONS

1. The operation of RFA in patients with paroxysmal and persistent forms of AF affects the duration of the P wave – it decreases.

2. Before RCA in patients with AF recurrence, the duration of the P wave and the duration of PQ were significantly greater than in patients without early AF recurrence, which may allow using these parameters as an early predictor of atrial fibrillation after the pulmonary vein isolation.

BIBLIOGRAPHY

1. Colilla S, Crow A, Petkun W. et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013; 112:1142–1147
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: 29–322.
3. Kim M.H., Johnston S.S., Chu B.C. et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *CircCardiovascQualOutcomes* 2011; 4: 313–320.
4. Lee W.C., Lamas G.A., Balu S. et al. Direct treatment cost of atrial fibrillation in the elderly American population: a Medicare perspective. *J Med Econ* 2008; 11: 281–298.
5. Blinova E.V., Sahnova T.A. ECG in atrial fibrillation: modern possibilities and prospects. *Cardiologic Herald* 2016; 4 (XI): 60-69 [in Russian].
6. Sapelnikov O.V., Latipov R.S., Grishin I.R. et al. Atrial fibrillation, invasive treatment or pharmacotherapy. *Doctor.ru* 2012; 2:5-10 [in Russian].
7. Dolginina S.I., Khokhlunov S.M. Predictors of recurrence of atrial fibrillation after its catheter ablation. *Meditinskii al'manakh*, 2015, 3 (38): 93-96 [in Russian].

8. Okumura Y., Watanabe I., Ohkubo K. et al. Prediction of the efficacy of pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation by signal-averaged P-wave duration. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 304–313.
9. Caldwell J., Koppikar S., Barake W. et al. Prolonged P-wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after successful pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014, Mar; 39(2):131-8. doi: 10.1007/s10840-013-9851-1.
10. Kizilirmak F., Demir G.G., Gokdeniz T. et al. Changes in Electrocardiographic P Wave Parameters after Cryoballoon Ablation and Their Association with Atrial Fibrillation Recurrence. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016, Nov; 21(6):580-587. doi: 10.1111/anec.12364.
11. Dedov D.V. Clinical and functional features and prognosis of patients with atrial fibrillation of different etiology after the operation of radiofrequency ablation. *Tver Medical Journal*, 2014; 7: 181-194 [in Russian].
12. Bertaglia E, Stabile G, Senatore G. et al Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing ClinElectrophysiol*. 2005, May; 28(5):366-371.
13. Joshi S., Choi A.D., Kamath G.S. et al. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after loop recordings. *J CardiovascElectrophysiol*. 2009; 20:1089-94
14. Nielsen J.B., Pietersen A., Graff C. et Al. Risk of atrial fibrillation as a function of the electrocardiographic PR interval: results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm*. 2013, Sep; 10(9):1249-56. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.04.012. Epub 2013 Apr 19.
15. Maan A., Mansour M., Ruskin J.N., Heist E.K. Impact of catheter ablation on P-wave parameters on 12-lead electrocardiogram in patients with atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 2014; 47(5): 725-733.
16. Janin S., Wojcik M., Kuniss M. et al. Pulmonary vein antrum isolation and terminal part of the P wave. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010; 33(7): 784-789



Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.

ОСОБЕННОСТИ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И ВЫБОРА СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

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

РЕЗЮМЕ

ЛАГ, ассоциированная с ВПС, по данным Российского регистра легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), имеет высокую распространённость и занимает второе место после идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) по распространенности среди всех форм ЛАГ и первое место среди ассоциированных форм. При развитии ЛАГ пациенты с врожденными пороками сердца (ВПС) нуждаются в назначении постоянной ЛАГ-специфической терапии. В статье представлен обзор клинических исследований лекарственных препаратов,

зарегистрированных в Российской Федерации в настоящее время в данной когорте больных, включающий антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан, мацитентан, амбризентан), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат) и аналоги простациклина (илопрост).

Ключевые слова: ЛАГ, ассоциированная с ВПС; терапия ЛАГ, ассоциированной с ВПС; антагонисты рецепторов эндотелина; бозентан; мацитентан; амбризентан; ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5; силденафил; стимуляторы растворимой гуанилатциклазы; риоцигуат; аналоги простациклина; илопрост.

Сведения об авторах:

Мартынюк Тамила Витальевна	Д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а. Тел.: 8-495-414-64-50.
Чазова Ирина Евгеньевна	Академик РАН, профессор, директор института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а. Тел.: 8-495-414-63-05.
Автор, ответственный за связь с редакцией: Архипова Ольга Александровна	к.м.н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а. Тел.: 8-495-414-68-33., Olga_ark@list.ru

✉ Olga_ark@list.ru

Для цитирования: Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Особенности тактики ведения и выбора специфической терапии у взрослых пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Февраль 25; 1:48-53 / Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Chazova I.Ye. Tactics features of conducting and choosing specific therapy for adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:48-53 [in Russian]

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца (ЛАГ-ВПС), относится к 1 группе в классификации легочной гипертензии (ЛГ) (табл. 1), которая характеризуется следующими критериями: повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛАср) ≥ 25 мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > 3 ед. Вуда, нормальное давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) < 15 мм рт. ст., нормальный или сниженный сердечный выброс (СВ), измеренные по данным катетеризации правых отделов сердца в покое, а также отсутствие других причин для повышения давления в легочной артерии (забо-

левания левых отделов сердца и легких, хроническая тромбоэмболия ветвей легочной артерии, другие редкие формы со смешанным генезом ЛГ) [1,2].

Точные эпидемиологические данные о распространенности ЛАГ-ВПС отсутствуют. По данным Европейских регистров распространенность ЛАГ-ВПС составляет 4-28% среди больных с ЛАГ, из них синдром Эйзенменгера регистрируется у 1-6% пациентов [3].

ЛАГ не всегда сопровождается ВПС. Так, например, развитие ЛАГ можно ожидать только у 3% больных с открытым артериальным протоком (ОАП), у 10-17% больных с дефектом

Таблица 1. Структура легочной артериальной гипертензии в клинических рекомендациях

Группа 1: Легочная артериальная гипертензия	1. Идиопатическая 2. Наследуемая 3. Индуцированная приемом лекарственных препаратов или токсинов 4. Ассоциированная с: Системными заболеваниями соединительной ткани ВИЧ-инфекцией Портальной гипертензией Врожденными пороками сердца Шистосомозом
---	---

межпредсердной перегородки (ДМПП), у половины пациентов при наличии дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), в 90% случаях при наличии дефекта атриовентрикулярной перегородки и у всех пациентов с общим артериальным стволом [3].

Вместе с тем, ВПС является наиболее частой причиной развития ЛАГ в нашей стране. По данным Российского регистра легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, доля взрослых больных ЛАГ-ВПС составляет 34% и занимает второе место по распространенности среди всех форм ЛАГ и первое место среди ассоциированных форм [4].

Клиническая классификация системно-легочных шунтов, ассоциированных с ЛАГ, представлена в таблице 2, включает синдром Эйзенменгера, ЛАГ, ассоциированную с преобладанием системно-легочного шунтирования крови, ЛАГ при мелких / случайных дефектах и резидуальную ЛАГ.

Как правило, пациенты с ВПС при наличии ЛАГ являются уже неоперабельными. Единственная группа больных, которые могут быть подвергнуты хирургической или эндоваскулярной коррекции – это пациенты с ЛАГ, связанной с преобладающим системно-легочным шунтированием крови при наличии средних и больших дефектов, при которых легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) повышено умеренно. Проведение оперативного вмешательства оправдано при ЛСС <2,3 единиц Вуда и противопоказано при ЛСС >4,6 единиц Вуда; при промежуточных значениях может быть определено дополнительно, основываясь на опыте хирургического центра (табл. 3) [1]. У пациентов с синдромом Эйзенменгера оперативное вмешательство противопоказано, так как устранение функционирующего шунта неизбежно приведет к перегрузке правых отделов сердца, правожелудочковой сердечной недостаточности и гибели пациента. У больных с ЛАГ, связанной

Таблица 3. Рекомендации по коррекции врожденных пороков с преимущественным системно-легочным направлением шунтирования крови

ЛСС (Wood)	Индекс ЛСС (Wood x м ²)	Показания	Класс и уровень доказательности
< 2,3	<4	Да	Ia C
> 4,6	>8	Нет	Ia C
2,3 – 4,6	4-8	На усмотрение центра	Ia C

с малыми дефектами (ДМЖП <1 см и ДМПП <2 см), хирургическая коррекция малоэффективна и поэтому экспертами не рекомендуется, а у больных с резидуальной ЛАГ не обсуждается. Таким образом, практически всем пациентам с ЛАГ-ВПС необходимо назначение постоянного медикаментозного лечения.

Основу лекарственной терапии составляет так называемая ЛАГ-специфическая терапия. Для лечения больных ЛАГ-ВПС могут использоваться лекарственные препараты, воздействующие на три наиболее изученные в настоящее время патогенетические механизма формирования ЛГ. В РФ зарегистрированы препараты, влияющие на уровень эндотелина (бозентан, амбризентан и мацитентан), оксида азота (NO) (силденафил и риоцигуат) и активирующие простаноидные рецепторы (ингалиционный илопрост).

Большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ) проведено у пациентов с синдромом Эйзенменгера. Пациенты с малыми дефектами и с резидуальной ЛАГ включались во многие РКИ, проводимые для больных ЛАГ. Применение ЛАГ-специфической терапии практически не изучено лишь у пациентов с большими дефектами и преимущественным шунтированием крови в покое слева направо. Это обусловлено тем, что, во-первых, у ряда таких пациентов еще можно провести хирургическую коррекцию порока, а во-вторых, при назначении патогенетического препарата есть потенциальная возможность увеличить объем крови, попадающий в легочную артерию, тем самым активировать каскад патологических реакций, включающих эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию, прокоагулянтные реакции и так далее, что может ухудшить ситуацию.

В настоящее время наибольшую доказательную базу у этой категории больных имеет бозентан по итогам многоцентрового, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования BREATHE-5 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy-5) [5]. Бозентан – неселективный антагонист рецепторов эндотелина (АРЭ), бло-

Таблица 2. Клиническая классификация врожденных системно - легочных шунтов, ассоциированных с ЛАГ

I	Синдром Эйзенменгера	Пациенты с большими внутри- и внесердечными дефектами, у которых вследствие прогрессирования заболевания отмечалось возрастание ЛСС, что привело к формированию двунаправленного потока или право - левого шунтирования крови. Для них характерно наличие центрального цианоза, вторичного эритроцитоза и полиорганной недостаточности.
II	ЛАГ, ассоциированная с преобладанием системно-легочного шунтирования крови	Включает средние и большие дефекты, при которых ЛСС повышено умеренно, в основном сохраняется системно-легочный поток крови. В покое цианоза нет.
III	ЛАГ при мелких / случайных дефектах	Отмеченное повышение ЛСС при наличии маленьких дефектов (обычно дефекты МЖП <1 см и дефекты МПП <2 см, измеренные при помощи ЭхоКГ), которые самостоятельно не объясняют повышение ЛСС. Клиническая картина схожа с ИЛГ.
IV	ЛАГ после проведения корригирующей операции	Коррекция ВПС была проведена, однако ЛАГ регистрируется сразу после операции или появляется спустя месяцы /годы при отсутствии значимых послеоперационных остаточных повреждений или врожденных дефектов

кирующий оба типа рецепторов (ЭТА и ЭТВ). В исследование было включено 54 пациента с синдромом Эйзенменгера III функционального класса (ФК) по классификации ВОЗ, из которых у 67% имелась ЛАГ вследствие ДМПП, у 24% вследствие ДМЖП и у 9% сочетание ДМПП+ДМЖП. Больные были рандомизированы 2:1 для приема бозентана в начальной дозе 62,5 мг 2 раза в день в течение 4 недель с последующим увеличением дозы до 125 мг 2 раза в день и для приема плацебо. К 16-ой неделе лечения бозентан продемонстрировал снижение ЛЛС ($-472 \text{ дин} \times \text{сек} / \text{см}^5$, $p = 0,038$), среднее давление в ЛА (ДЛАср) ($-5,5 \text{ мм рт. ст.}$, $p = 0,036$) и увеличение толерантности к физическим нагрузкам: дистанция в тесте 6 минутной ходьбы (Т6МХ) увеличилась на 53,1 м, $p = 0,0079$. 35% больных из группы активной терапии против 13% из группы плацебо улучшили ФК до II, и только у 3% против 6% больных зарегистрировано ухудшение ФК до IV. При этом терапия бозентаном не ухудшала насыщение крови кислородом и характеризовалась хорошей переносимостью.

37 пациентов продолжили наблюдение в рамках открытой фазы до 24 недели терапии. В группе, получавшей ранее плацебо, было зарегистрировано увеличение дистанции в Т6МХ на $33,2 \pm 23,9 \text{ м}$; в группе, ранее получающей активную терапию, дополнительный прирост составил $6,7 \pm 10,0 \text{ м}$, суммарно за весь период наблюдения $61,3 \pm 8,1 \text{ м}$. К концу исследования 64,9% больных имели II ФК и 35,1% – оставались в III ФК.

Результаты исследования BREATHE-5 позволили рекомендовать бозентан для лечения пациентов с синдромом Эйзенменгера при ФК III по классификации ВОЗ с классом и уровнем доказательной базы IB [1,2].

Пациенты ЛАГ-ВПС, в том числе 17% с синдромом Эйзенменгера, II ФК были включены в РКИ EARLY наряду с пациентами другой этиологии ЛАГ. Спустя 24 недели терапии было зарегистрировано достоверное снижение ЛСС ($-22,6\%$, $p < 0,0001$), был отмечен прирост дистанции в Т6МХ $+19,1 \text{ м}$, что оказалось недостаточным для достижения статистической значимости [6].

В конце 2015 г. в РФ был зарегистрирован новый неселективный антагонист рецепторов эндотелина мацитентан для лечения больных с ЛАГ II-III ФК, в том числе для пациентов с простыми некоррегированными ЛАГ-ВПС. Создание мацитентана явилось результатом интенсивного поиска новых лекарственных препаратов, при котором более 2500 молекул были синтезированы и исследованы в отношении активности, эффективности и профиля безопасности. Основная задача состояла в том, чтобы найти молекулу с более высокой эффективностью при ЛАГ, а также с благоприятным профилем безопасности и переносимости, с минимальными рисками развития нежелательных явлений, особенно в отношении активности печеночных ферментов.

Мацицентан в сравнении с другими представителями класса АРЭ обладает такими физико-химическими свойствами, которые способствуют проникать в ткани. В эксперименте было показано, что потенциал проникновения в ткани у мацитентана в 600 раз больше, чем у амбризентана и в 60 раз выше, чем у бозентана [7]. Время связывания мацитентана с рецепторами-мишенями ($T_{1/2}$) в 15 раз больше по сравнению с амбризентаном и бозентаном, что позволяет сократить кратность приема до 1 раза в сутки [8]. Мацицентан остается высокоактивным при повышенной концентрации ЕТ-1 в отличие от амбризентана и бозентана [8], что является чрезвычайно актуальным при ЛАГ.

Позитивные эффекты мацитентана были показаны в крупном многоцентровом двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании SERAPHIN, направленном на оценку заболеваемости и смертности у пациентов с ЛАГ [9]. В исследование было включено 742 пациента, из которых 8,7% были больные с резидуальной ЛАГ после хирургической коррекции простых дефектов (ДМПП, ДМЖП, ОАП). Средний возраст составил $46,6 \pm 16,3$ лет; 52,5% имели I/II ФК, 47,5% III/IV ФК. Пациенты были рандомизированы в группы в соотношении 1:1:1 и получали 3 мг или 10 мг мацитентана или плацебо один раз в день. Причем больше половины пациентов (63,7%), включенных в исследование, находились на стабильной ЛАГ-специфической терапии как минимум в течение 3 месяцев до рандомизации ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) (61,4%), пероральными / ингаляционными простаноидами (5,4%), блокаторам кальциевых каналов или L-аргинином.

Первичной конечной точкой было время до наступления первого события, включающего смерть от всех причин или предсердную септостомию, или трансплантацию легких, или потребность в назначении внутривенной / подкожной терапии простаноидами или другое ухудшение ЛАГ (ухудшение ФК или правожелудочковая декомпенсация + ухудшение дистанции в Т6МХ $>15\%$ + потребность в эскалации терапии – присоединение другого ЛАГ – специфического препарата или парентерального диуретика).

В результате исследования была показана способность мацитентана в дозе 10 мг в сутки снижать риск возобновления неблагоприятных событий и смерти на 45%. На 55% снижалась заболеваемость и смертность при назначении мацитентана в качестве монотерапии и на 38% – при назначении его в качестве второго препарата. Было зарегистрировано 49,8% снижение частоты госпитализаций, связанных с ЛАГ, и 52,3% – снижение количества дней госпитализации. При оценке вторичных конечных точек к 6 месяцу терапии выявлен прирост дистанции в Т6МХ на 22,8 м ($p=0,007$), при этом более значимо дистанция увеличилась у пациентов с III/IV ФК ($+37 \text{ м}$), при I/II ФК ($+12,3 \text{ м}$). Улучшение ФК выявлено у 22% больных ($p=0,006$). При оценке гемодинамических показателей по сравнению с группой плацебо мацитентан значимо снижал ЛСС и увеличивал сердечный индекс (СИ): терапевтический эффект, скорректированный на плацебо, составил 61,5% (97,5% ДИ: 51,0, 74,3) и 0,63 (97,5% ДИ: 0,28, 0,97), соответственно.

Мацицентан имеет оптимальный профиль безопасности. Так, при назначении его в дозе 10 мг в сутки частота развития периферических отеков была сопоставима с группой плацебо (44% против 45%, соответственно), более чем 3-х кратное увеличение уровня верхней границы нормы (\times ВГН) печеночных трансаминаз зарегистрировано реже, чем в группе плацебо (3,6% против 4,5%, соответственно), незначительно чаще регистрировалось >3 -х ВГН печеночных трансаминаз в сочетании с >2 -х ВГН уровнем билирубина (2,1% против 1,7%, соответственно). Появление анемии было единственным критерием, регистрируемым чаще при лечении мацитентаном (13,2% против 3,2% при плацебо), однако для больных ЛАГ-ВПС характерно значительное повышение уровня гемоглобина и эритроцитов, в связи с чем это побочное действие еще не имеет клинической оценки.

В настоящее время уже появились первые результаты замены стабильной терапии бозентаном на мацитентан [10].

Таблица 4. Эффекты переключения больных ЛАГ-ВПС с терапии бозентаном на мацитентан

Факторы, определяющие прогноз	Бозентан	Мацитентан	p
Госпитализация в связи с сердечной недостаточностью*, %	7,5	2,5	0,50
Синкопальное состояние, %	2,5	2,5	1,00
ФК по ВОЗ III или IV, %	48	23	0,004
Т6МХ, мин±SD	394±125	397±123	0,79
SaO ₂ , %, ИКШ	87 [81-93]	85 [81-94]	0,42
Ферритин, нг/л, ИКШ	45 [22-89]	63 [28-110]	0,41
NT-proBNP, нг/л, ИКШ	723 [311-1328]	488 [215-1291]	0,02
TAPSE, мм±SD	19±4	21±5	0,002

Примечание: ИКШ – интерквартильная широта; SD – стандартное отклонение; TAPSE – систолическое смещение трикуспидального кольца

Так в многоцентровое проспективное когортное исследование было включено 40 пациентов с ЛАГ-ВПС (синдром Эйзенменгера 75%, с системно-легочными шунтами 7,5%, с небольшими дефектами 2,5% и с резидуальной ЛАГ 15%) [11]. Эти пациенты ранее получали бозентан в течение длительного времени (медиана длительности составила 7,2 года). Замена бозентана на мацитентан осуществлялась после 24 часовой отмены. Спустя 6 месяцев терапии мацитентаном зарегистрировано значительное уменьшение процента тяжелых пациентов с III/IV ФК (23% против 48% исходно, $p=0,004$), снижение уровня NT-proBNP с 723 (311-1328) до 488 (215-1291) ($p=0,02$), увеличилась систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE) (21±5 против 19±4 мм, $p=0,002$) (табл. 4). В исследовании 40% пациентов имели синдром Дауна, что, вероятно, могло повлиять на отсутствие прироста дистанции в Т6МХ. После перехода на мацитентан серьезных нежелательных явлений отмечено не было. Зарегистрирован один летальный исход по причине сепсиса.

Еще в одно проспективное открытое исследование Herbert S. с соавторами (2017 г.) [12] было включено 15 взрослых пациентов с ЛАГ-ВПС в возрасте 38 (23-61) лет, 46,7% из которых были женщины, 8 пациентов с синдромом Дауна. У 8 пациентов имелся сложный ВПС, что встречается достаточно редко в клинических исследованиях. 9 пациентов ранее получали бозентан, в том числе в комбинации с ИФДЭ5, 2 пациента получали монотерапию ИФДЭ5 и 4 ранее не лечились. Медиана периода терапии мацитентаном составила 289 (0-694) дней. В результате исследования было показано достоверное увеличение дистанции в Т6МХ с 286 (120-146) до 360 (150-450) метров ($p<0,05$) несмотря на большое количество включенных пациентов с синдромом Дауна. Медианы ФК, сатурации артериальной крови (SaO₂) в покое и после нагрузки, индекс одышки по Боргу, TAPSE имели тенденцию к улучшению, однако не набрали статистической значимости.

Перевод на мацитентан у взрослых пациентов с ЛАГ-ВПС в большинстве случаев переносился хорошо, с удовлетворительными показателями сатурации крови кислородом и обнадеживающими результатами оценки эффективности. Нарушений функциональных проб печени или снижения уровня гемоглобина выявлено не было. Был зарегистрирован 1 летальный исход спустя 10 дней лечения у пациента IV ФК с исходной SaO₂ 67%; 2 пациента были исключены: 1 случай из-за побочного эффекта (сыпь), второй из-за несоблюдения схемы лечения в связи с проблемами обучения при синдроме Дауна.

К сожалению, крупное ($n=226$) многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование MAESTRO (MAcitantan in Eisenmenger Syndrome To RestOre exercise capacity), стартовавшее в 2013 г., досрочно завершилось в августе 2016 г. в связи с отсутствием достоверной положительной динамики в оценке дистанции в Т6МХ на фоне проводимой терапии мацитентаном 10 мг в сутки против плацебо у больных с ЛАГ-ВПС. Было показано 20% снижение уровня NT-proBNP ($p=0,006$), снижение индекса ЛСС -409,8 дин·сек/см⁵/м² против +79,4 дин·сек/см⁵/м² у плацебо ($p=0,018$) [13].

Если проводить параллель с результатами исследований BREATHE-5 и EARLY, то становятся очевидными недостатки дизайна исследования MAESTRO. В него было включено 59,7% больных со II ФК, в тоже время в BREATHE-5 все пациенты были III ФК. В исследовании EARLY, в котором участвовали исключительно пациенты со II ФК, также не удалось достичь статистической значимости динамики в Т6МХ. Кроме того, в исследовании MAESTRO допускалось включение пациентов, получающих препараты из группы ИФДЭ5 (27,4%).

Таким образом, анализируя итоги исследования MAESTRO можно заключить, что в него были включены заведомо более легкие пациенты, а учитывая низкую скорость прогрессирования заболевания у больных с ЛАГ-ВПС, часть из которых уже получала лечение, вероятно требуется более длительный, чем 16 недель, период наблюдения.

Еще один представитель класса APЭ амбризентан является селективным по отношению к рецепторам эндотелина типа А. В открытом проспективном одноцентровом плацебо-неконтролируемом исследовании у 17 пациентов с синдромом Эйзенменгера спустя 163±57 дня было выявлено достоверное улучшение дистанции в Т6МХ с 389±74 до 417±77 метров ($p=0,03$), 2 пациента из 15 улучшили ФК. Не было выявлено значимого отрицательного воздействия терапии амбризентаном на уровень гемоглобина ($p=0,11$) и SaO₂ ($p=0,75$) [14]. При долгосрочном наблюдении (до 2,5±0,5 лет) при сравнении с исходными и кратковременными результатами была отмечена стабильность показателей SaO₂, гемоглобина и ФК.

Для воздействия на дефицит NO в настоящее время применяются ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы. Первые блокирует ФДЭ-5, снижая распад циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Крупных плацебо-контролируемых РКИ с ИФДЭ5 у больных ЛАГ-ВПС не проводилось. Единственным двойным-слепым, плацебо-контролируемым 12 недельным исследова-

нием по применению силденафила у пациентов с ЛАГ является SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension), в которое в том числе было включено 7% пациентов с резидуальной ЛАГ. По результатам терапии было показано достоверное увеличение дистанции в Т6МХ ($p < 0,0001$), сердечного выброса ($p < 0,05$), снижение ЛСС ($p < 0,0001$) и ДЛА ср ($p < 0,05$). Вместе с тем, субанализа у больных с ВПС проведено не было [15].

Опубликованы результаты ряда плацебо-неконтролируемых работ, наиболее крупными из которых являются работы из Китая. В первой в открытом многоцентровом исследовании было включено 60 пациентов, в том числе 48 с синдромом Эйзенменгера, 4 с резидуальной ЛАГ, 8 с прочими ВПС. Спустя 12 недель терапии силденафилом 75 мг в сутки выявлено достоверное улучшение дистанции в Т6МХ (+50,95 м [42-69], $p < 0,0001$), уменьшение одышки по Боргу (-0,47 балла, $p = 0,03$), ДЛА ср (-6,42±13,36 мм рт ст, $p = 0,0002$), ЛСС (-518,28±759,05 дин.сек/см⁵/м², $p < 0,0001$) и увеличение СИ (+1,09±4,38 л/мин/м², $p < 0,0001$). В общей сложности 43,34% пациентов улучшили ФК: у 21,67% (исходно не одного пациента) ФК увеличился до I, снизилось количество пациентов с III ФК с 22% до 10% и IVФК (ни одного против 3%) [16].

Второе открытое многоцентровое исследование было более продолжительным. В него было включено 84 пациента с синдромом Эйзенменгера II-III ФК. Спустя 12 месяцев терапии силденафилом 60 мг в сутки выявлено достоверное увеличение дистанции в Т6МХ (+56 м [42-69], $p < 0,0001$), SaO₂ (+2,4%, $p < 0,0001$), снижение ДЛА ср (-4,7 (-7,9; -1,5) мм рт. ст., $p < 0,001$), индекса ЛСС (-774 (-314; -634) дин.сек/см⁵/м², $p < 0,0001$) [17].

Риоцигуат является представителем нового класса лекарственных препаратов – стимулятором растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Риоцигуат способен повышать биосинтез цГМФ двумя путями: посредством прямой стимуляции рГЦ подобно NO, а также путем повышения чувствительности цГМФ в условиях низких концентраций эндогенного NO, что выгодно отличает его от силденафила.

Риоцигуат был изучен в 12 недельном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании PATENT у пациентов с ЛАГ. В последующем был проведен субанализ для больных ЛАГ-ВПС [18]. 35 пациентам с резидуальной ЛГ после коррекции ВПС (ДМПП 40%, ДМЖП 34%, ОАП 23%, другие пороки 3%) назначался риоцигуат по схеме с титрацией дозы от 1,5 до 2,5 мг x 3 раза в день. Было показано значительное снижение уровня NT-proBNP (-164±317; плацебо -46±697 пг/мл), ЛСС (-250±410; плацебо -66±632 дин.сек/см⁵/м²), прирост дистанции в Т6МХ (+ 39±60; плацебо 0±42 м) и улучшение ФК (21/79/0% против 8/83/8% в плацебо для II/III/IV, соответственно). Однако, несмотря на эти данные, в инструкции по применению в настоящее время среди форм ЛАГ представлены идиопатическая ЛГ, наследуемая ЛАГ и ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани.

Из аналогов простаглицина в РФ зарегистрирован только илопрост для ингаляционного применения. Двенадцати пациентам с синдромом Эйзенменгера (ДМПП – 4, ДМЖП – 5, ДМПП + ДМЖП – 2, ОАП – 1), 75% из которых имели III ФК и 25% – IV, назначался илопрост в дозе 60 мкг в сутки. Спустя в среднем 18,6±7,4 месяцев зарегистрировано значительное увеличение дистанции в Т6МХ (349,4±134,7 по сравнению с 255,8±120,4 исходно, $p = 0,013$), SaO₂ (84,9±13,0 против 80,6±14,2, $p = 0,04$), 10 пациентов улучшили ФК как минимум на 1 ($p = 0,007$). Не было зарегистрировано значимых изменений размеров правого желудочка и ДЛА ср по данным эхокардиографии. Терапия хорошо переносилась, не было ни

одного отказа от лечения, из побочных эффектов наиболее часто встречались легкая головная боль и одышка. Не зарегистрировано ни одного летального случая, несмотря на то, что это были достаточно тяжелые пациенты. У илопроста в инструкции по применению также нет показаний для ЛАГ-ВПС.

Несмотря на потенциальную привлекательность, результаты исследований, посвященных изучению преимуществ комбинированной ЛАГ-специфической терапии с использованием классов ЛАГ препаратов, влияющих на различные пути патогенеза, являются противоречивыми. В одних исследованиях было показано, что добавление силденафила к терапии бозентаном или бозентана к эппростенолу может улучшить гемодинамические показатели и толерантность к физической нагрузке [19, 20], другие не показали никакой пользы такой комбинации [21]. В настоящее время отсутствуют данные крупных длительных РКИ по применению комбинированной терапии в этой когорте больных.

Таким образом, учитывая проведенные РКИ, в настоящее время сформулированы следующие рекомендации по применению ЛАГ-специфической терапии [1]:

1. АРЭ бозентан показан пациентам с синдромом Эйзенменгера при ФК III по классификации ВОЗ (I B)
2. Другие АРЭ, ИФДЭ5 и протаноиды следует рассматривать у больных с синдромом Эйзенменгера (IIa C)
3. Комбинированная терапия может рассматриваться у больных с синдромом Эйзенменгера (IIb C)
4. У пациентов с синдромом Эйзенменгера применение антагонистов кальция не рекомендуется (III C)

Что же касается рекомендаций по применению ЛАГ-специфической терапии при других группах системно-легочных шунтов, то есть надежда, что в ближайшее время экспертами будет проанализирован весь опыт проведенных РКИ и регистров, что позволит разработать рекомендации и для этой категории больных.

В целом, больные с ЛАГ-ВПС отличаются от других форм ЛАГ более благоприятным прогнозом, а соблюдение рекомендаций по диагностике и лечению способствует лучшей выживаемости. Современные расчетные показатели выживаемости составляют 87% (77-93%) и 86% (60-96%) за 20 лет с момента установления диагноза для синдрома Эйзенменгера и системно-легочных шунтов, соответственно; несколько хуже для ЛАГ, связанной с небольшими дефектами (66% (16-91%) за 15 лет). Пациенты, у которых ЛАГ сохраняется или развилась после хирургической коррекции, имеют наихудший прогноз: выживаемость 36% (12-72%) за 20 лет наблюдения [22]. Низкая выживаемость последней группы диктует, с одной стороны, потребность взвешенного подхода к выбору хирургической тактики лечения, а с другой – рациональный выбор медикаментозной специфической терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2015; 46: 903–975.
2. Клинические рекомендации. Легочная гипертензия 2016 г. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=136#/text/> / *Clinical guidelines. Pulmonary hypertension. 2016, http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=136#/text/ [in Russian]*
3. D'Alto M., Mahadevan V.S. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev.* 2012; 21: 126, 328–337

4. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Сравнительная оценка демографических характеристик и функциональной способности пациентов с ЛАГ в Российском регистре и наиболее крупных зарубежных регистрах. В книге: Лёгочная гипертензия, сборник тезисов III Всероссийского конгресса. 2015. С. 35-36 / О.А. Arkhipova, T.V. Martynyuk, S.N. Nakonechnikov, I.Ye. Chazova. Comparative assessment of demographic characteristics and functional abilities of patients with PAH in the Russian register and the major foreign registers. Book: abstracts of the III Russian Congress of Pulmonary hypertension. 2015. P. 35-36 [in Russian].
5. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114(1):48-54.
6. Galiè N, Rubin Lj, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Jun 21;371(9630):2093-100.
7. Iglarz M, Binkert C, Morrison K, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 Dec;327(3):736-45.
8. Gatfield J, Mueller Grandjean C, Sasse T, et al. Slow Receptor Dissociation Kinetics Differentiate Macitentan from Other Endothelin Receptor Antagonists in Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells. *PLoS ONE* 7(10): e47662.
9. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809-18
10. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной артериальной гипертензии: возможности применения антагонистов рецепторов эндотелина. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;2:20-27 / T.V. Martynyuk, S.N. Nakonechnikov, I.Ye. Chazova. Optimization of specific therapy for pulmonary arterial hypertension: the possibilities of using endothelin receptor antagonists. *Eurasian heart journal*, 2017; 2: 20-27 [in Russian].
11. Blok I.M., Riel A., Dijk A., et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: further improvement? *Int J Cardiol* 2017; 227:51-52
12. Herbert S., Gin-Singa W., Howard L. et al. Early Experience of Macitentan for Pulmonary Arterial Hypertension in Adult Congenital Heart Disease. *Heart Lung Circ*. 2017;26(10):1113-1116
13. <https://www1.actelion.com/investors/news-archive?newsId=2072728>
14. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2011 May 1;107(9):1381-5.
15. Galiè N1, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17;353(20):2148-57.
16. Lu XL, Xiong CM, Shan GL, et al. Impact of sildenafil therapy on pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Cardiovasc Ther*. 2010; 28: 350-355
17. Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart*. 2011; 97: 1876-1881
18. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2015 Nov;101(22):1792-9
19. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol*. 2012; 155: 378-382.
20. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004 Sep;24(3):353-9.
21. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J*. 2010; 31: 1124-1131.
22. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galiè N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014;35: 716-724



Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Chazova I.Ye.

TACTICS FEATURES OF CONDUCTING AND CHOOSING SPECIFIC THERAPY FOR ADULT PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART DISEASE

The National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, Moscow, Russia

SUMMARY

PAH associated with CHD according to the Russian Register of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) is highly prevalent and ranks second after idiopathic pulmonary hypertension (IPH) in terms of prevalence among all forms of PAH and the first among associated forms. With the development of PAH, patients with congenital heart disease (CHD) require the appointment of a constant PAH-specific therapy. The article presents an overview of clinical trials of medications currently

registered in the Russian Federation for this cohort of patients, including endothelin receptor antagonists (bosentan, macitentan, ambrisentan), phosphodiesterase type 5 inhibitors (sildenafil), soluble guanylate cyclase stimulants (riociguat) and prostacyclin analogues (iloprost).

Key words: PAH associated with CHD; therapy of PAH associated with CHD; antagonists of endothelin receptors; bosentan; macitentan; ambrisentan; phosphodiesterase type 5 inhibitors; sildenafil; soluble guanylate cyclase stimulants; riociguat; analogs of prostacyclin; iloprost.

Information about authors:

Martynyuk Tamila V.	MD, leading researcher, Head of the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15a, tel.: 8-495-414-64-50
Chazova Irina Ye.	Academician of Russian Academy of Science, MD, Director of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15a, tel.: 8-495-414-63-05
Corresponding author: Arkhipova Olga A.	PhD, Researcher of department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15a, tel.: 8-495-414-68-33., Olga_ark@list.ru

✉ Olga_ark@list.ru

For citation: Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Chazova I.Ye. Tactics features of conducting and choosing specific therapy for adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:54-58

Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (PAH-CHD) belongs to the 1st group in the classification of pulmonary hypertension (PH) (Table 1), which is characterized by the following criteria: increase in mean pulmonary artery pressure (mPAP) ≥ 25 mm Hg and pulmonary vascular resistance (PVR) >3 Wood units, normal pulmonary artery wedge pressure (PAWP) <15 mm Hg, normal or decreased cardiac output (CO), measured from right heart catheterization data at rest, and the absence of other causes for increased pulmonary artery pressure (left heart and lung disease, chronic pulmonary embolism of the pulmonary arteries, other rare forms with a mixed PH genesis) [1,2].

There are no precise epidemiological data on the prevalence of PAH-CHD. According to the European registers, the prevalence

of PAH-CHD is 4-28% among patients with PAH, among them Eisenmenger syndrome is registered in 1-6% of patients [3].

PAH does not always accompany CHD. For example, the development of PAH can be expected only in 3% of patients with patent ductus arteriosus (PDA), in 10-17% of patients with atrial septal defect (ASD), in half of patients with ventricular septal defect (VSD), in 90% of cases in the presence of an atrioventricular septal defect and for all patients with a common arterial trunk [3].

At the same time, CHD is the most common cause of the PAH development in our country. According to the Russian registry of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension, the proportion of adult patients with PAH-CHD is 34% and is the second most common among all forms of PAH and the first among associated forms [4].

Table 1. Structure of pulmonary arterial hypertension in clinical recommendations

Group 1: Pulmonary arterial hypertension	<ol style="list-style-type: none"> 1. Idiopathic 2. Heritable 3. Drug and toxin induced 4. Associated with: <ul style="list-style-type: none"> Connective tissue disease HIV infection Portal hypertension Congenital heart disease Schistosomiasis
--	---

The clinical classification of systemic-to-pulmonary shunts associated with PAH is presented in Table 2, including Eisenmenger syndrome, PAH associated with predominance of systemic-to-pulmonary blood shunting, PAH with small / coincidental defects, and residual PAH.

As a rule, patients with CHD in the presence of PAH are already inoperable. The only group of patients who can undergo surgical or endovascular correction are patients with PAH associated with predominant systemic-to-pulmonary blood shunting in the presence of medium and large defects, in which the pulmonary vascular resistance (PVR) is moderately elevated. The operative intervention is justified with PVR <2.3 Wood units and is contraindicated with PVR >4.6 Wood units; at intermediate values can be determined additionally, based on the experience of the surgical center (Table 3) [1]. For patients with Eisenmenger syndrome, surgical intervention is contraindicated, since the removal of a functioning shunt will inevitably lead to an overload of the right heart, right ventricular heart failure and death of the patient. For patients with PAH associated with small defects (VSD <1 cm and ASD <2 cm), surgical correction is ineffective and therefore experts are not recommended, but for patients with residual PAH is not discussed. Thus, virtually all patients with PAH-CHD need the appointment of permanent medical treatment.

The basis of medical therapy is the so-called PAH-specific therapy. For the treatment of patients with PAH-CHD can be used medications that affect the most studied at the present three pathways in PAH pathogenesis. Medications affecting the level of endothelin (bosentan, ambrisentan and macitentan), nitric oxide (NO) (sildenafil and riociguat) and activating prostanoid receptors (inhaled iloprost) are registered in Russian Federation.

Most randomized clinical trials (RCTs) have been performed for patients with Eisenmenger syndrome. Patients with small defects and residual PAH were included in many RCTs conducted for patients with PAH. The use of PAH-specific therapy is practically not studied only for patients with large defects and preferential shunting of the blood at rest from left to right. This is due to the fact that, in the first place, a number of such patients can still

Table 3. Recommendations for the correction of congenital malformations with the predominant systemic-to-pulmonary direction of blood shunting

PVR (Wood)	PVR Index (Wood x m ²)	Indication	Class and strength of recommendations
< 2,3	<4	Yes	Ila C
> 4,6	>8	No	Ila C
2,3 – 4,6	4-8	At center discretion	Ila C

perform a surgical correction of the blemish, and secondly, with the appointment of a pathogenetic medication there is a potential opportunity to increase the volume of blood entering the pulmonary artery, thereby activating a cascade of pathological reactions involving endothelial dysfunction, proliferation, procoagulant reactions, and so on, which can worsen the situation.

Currently, the largest evidence base in this category of patients has bosentan following a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study BREATHE-5 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist THERapy-5) [5]. Bosentan is a non-selective endothelin receptor antagonist (ERA) blocking both receptor types (ETA and ETB). The study included 54 patients with Eisenmenger syndrome of the WHO functional class III (FC), of which 67% had PAH due to ASD, 24% due to VSD and 9% combination of ASD + VSD. Patients were randomized 2:1 to receive bosentan at an initial dose of 62.5 mg twice daily for 4 weeks, followed by a dose increase of 125 mg twice daily and placebo. By the 16th week of treatment, bosentan demonstrated a decrease in PVR (-472 dyn·s·cm⁻⁵, p = 0.038), mean pulmonary artery pressure (mPAP) (-5.5 mmHg, p = 0.036) and an increase in exercise tolerance: the distance in 6-minute walking test (6MWD) increased by 53.1 m, p = 0.0079. 35% of patients in the active treatment group compared with 13% of the placebo group improved FC to II, and only 3% compared to 6% of patients reported worsening of FC to IV. In this case, therapy with bosentan did not worsen the saturation of the blood with oxygen and was characterized by good tolerability.

37 patients continued to follow the open phase until 24 weeks of therapy. In the group receiving a placebo earlier, an increase in 6MWD was recorded at 33.2±23.9 m; in the group previously receiving active therapy, the incremental gain was 6.7±10.0 m, in total for the entire observation period 61.3±8.1 m. At the end of the study, 64.9% of patients had FC II and 35.1% remained in FC III.

The results of the BREATHE-5 study allowed us to recommend bosentan for the treatment of patients with Eisenmenger syndrome of WHO FC III with class and level of evidence base IB [1,2].

Patients with PAH-CHD, including 17% with Eisenmenger syndrome, FC II were included in the EARLY study along with patients of another etiology of PAH. After 24 weeks of therapy, a

Table 2. Clinical classification of congenital systemic-to-pulmonary shunts associated with PAH

I	Eisenmenger syndrome	Patients with large intra- and out-of-cardiac defects, who, due to the progression of the disease, had an increase in PVR, which led to the formation of a bi-directional flow or right-handed blood shunting. They are characterized by the presence of central cyanosis, secondary erythrocytosis and multiple organ failure.
II	PAH associated with predominance of systemic-to-pulmonary blood shunting	It includes medium and large defects, in which the PVR is moderately elevated, mainly the systemic-to-pulmonary blood flow remains. At rest there is no cyanosis.
III	PAH with small/coincidental defects	Increase in PVR in the presence of small defects are detected (usually defects of IVC <1 cm and defects of IAC <2 cm, measured by ECHO), which alone do not explain the increase in PVR. The clinical picture is similar to IPH.
IV	PAH after the surgical correction	Correction of CHD was performed, but PAH is recorded immediately after surgery or appears after months/years in the absence of significant postoperative residual lesions or birth defects

Table 4. Effects of switching patients with PAH-CHD from bosentan therapy to macitentan

Factors determining the forecast	Bosentan	Macitentan	p
Hospitalization due to heart failure *, %	7,5	2,5	0,50
Syncope condition, %	2,5	2,5	1,00
WHO FC III - IV, %	48	23	0,004
6MWD, m±SD	394±125	397±123	0,79
SaO ₂ , %, IQD	87 [81-93]	85 [81-94]	0,42
Ferritin, ng/l, IQD	45 [22-89]	63 [28-110]	0,41
NT-proBNP, ng/l, IQD	723 [311-1328]	488 [215-1291]	0,02
TAPSE, mm±SD	19±4	21±5	0,002

Notes: IQD – Interquartile distance; SD – standard deviation; TAPSE – tricuspid annulus plane systolic excursion

significant decrease in PVR was recorded (-22.6%, $p < 0.0001$), an increase in 6MWD +19.1 m was noted, which was insufficient to achieve statistical significance [6].

At the end of 2015, a new nonselective antagonist of endothelin receptors, macitentan, was registered in the Russian Federation for the treatment of patients with PAH WHO FC II - III, including for patients with a corrected simple congenital heart disease (PAH-CHD). The creation of macitentan was the result of an intensive research for new medications, in which more than 2500 molecules were synthesized and investigated for activity, efficacy and safety profile. The main task was to find a molecule with a higher efficacy in PAH, as well as a favorable safety profile and tolerability, with minimal risks of development of adverse events, especially with regard to hepatic enzyme activity.

Macitentan, in comparison with other representatives of the ERA class, has optimized physicochemical properties, which favor tissue penetration. In the experiment it was shown that the tissue-targeting potential of macitentan is 600 times greater than that of ambrisentan and 60 times higher than of bosentan [7]. Macitentan demonstrated longer receptor occupancy time ($t_{1/2}$) which is 15 times greater than of ambrisentan and bosentan and allows reducing the frequency of administration up to 1 time per day [8]. Macitentan remains highly active at elevated ET-1 concentrations, in contrast to ambrisentan and bosentan [8], which is extremely relevant for PAH.

The positive effects of macitentan were shown in a large, multicenter, double-blind, placebo-controlled study SERAPHIN, aimed at assessing morbidity and mortality of patients with PAH [9]. The study included 742 patients, of whom 8.7% were patients with residual PAH after surgical correction of simple defects (ASD, VSD, PDA). The average age was 46.6 ± 16.3 years; 52.5% had FC I-II, 47.5% FC III-IV. Patients were randomized into 1:1:1 groups and received 3 mg or 10 mg of macitentan or placebo once per day. Moreover, more than half of the patients (63.7%) included in the study were on stable PAH-specific therapy for at least 3 months prior to randomization by phosphodiesterase type 5 inhibitors (61.4%), oral / inhaled prostanoids (5.4%), calcium channel blockers or L-arginine.

The primary endpoint was the time until the onset of the first event, including death from all causes or atrial septostomy, or pulmonary transplantation, or the need for administration of intravenous / subcutaneous therapy with prostanoids or other worsening of PAH (worsening of FC or right ventricular decompensation + decrease in 6MWD > 15% + need for escalation therapy - addition of another PAH – specific drug or parenteral diuretics).

As a result of the study, the ability of macitentan at a dose of 10

mg per day to reduce the risk of morbidity and mortality events by 45% was shown. Macitentan in monotherapy significantly reduced the risk of a morbidity or mortality event by 55% in the 10 mg and by 38% when it was prescribed as the second drug. A 49.8% reduction in the incidence of PAH-related hospitalization and a 52.3% reduction in the number of hospitalization days were reported. When assessing secondary endpoints by the 6th month of therapy, an increase in 6MWD was found to be 22.8m ($p = 0.007$), with a more significant distance increase for patients with FC III-IV (+37 m), with FC I-II (+12,3m). Improvement of FC was detected in 22% of patients ($p = 0.006$). When evaluating hemodynamic parameters compared to the placebo group, macitentan significantly reduced the PVR and increased the cardiac index (CI): the therapeutic effect corrected for placebo was 61.5% (97.5% CI: 51.0, 74.3) and 0, 63 (97.5% CI: 0.28, 0.97), respectively.

Macitentan has an optimal safety profile. Thus, when prescribed at a dose of 10 mg per day, the incidence of peripheral edema was comparable to the placebo group (44% vs 45%, respectively), more than 3 times the upper limit of normal (\times UNL) of liver transaminase was registered less frequently than in placebo group (3.6% vs. 4.5%, respectively), slightly more often >3 UNL of hepatic transaminase in combination with >2 UNL of bilirubin (2.1% vs. 1.7%, respectively) was detected. The appearance of anemia was the only criteria registered more often during the treatment by macitentan (13,2% vs 3,2% with placebo), but for patients with PAH-CHD significant increase in hemoglobin and erythrocyte is characteristic, and this side effect is not yet clinically evaluated.

At present, the first results have already appeared of switching stable bosentan therapy for macitentan [10]. So in a multicentre prospective cohort study, 40 patients with PAH-CHD (Eisenmenger syndrome 75%, with systemic-to-pulmonary shunts 7.5%, with minor defects 2.5% and with residual PAH 15%) were included [11]. These patients had previously received bosentan for a long time (the median duration was 7.2 years). The replacement of bosentan with macitentan was performed after 24 hours withdrawal. After 6 months of therapy with macitentan, a significant reduction in the percentage of severe patients with FC III-IV (23% vs 48% baseline, $p = 0.004$), a decrease in NT-proBNP from 723 (311-1328) to 488 (215-1291) ($p = 0.02$), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) increased (21±5 vs 19±4 mm, $p = 0.002$) (tab 4). In the study, 40% of patients had Down's syndrome, which probably could influence overall 6MWD levels. After switching to macitentan, no serious adverse events were noted. One death was reported due to sepsis.

Another prospective, open-label study Herbert S et al. (2017) [12] included 15 adult patients with PAH at the age of 38 (23-61)

years, 46.7% of whom were women, and 8 patients with Down syndrome. 8 patients had complex CHD, which is rare in clinical studies. 9 patients had previously received bosentan, including 6 in combination with the PDE5 inhibitors, 2 patients received monotherapy with PDE5 inhibitors and 4 had not previously been treated. The median of the therapy period with macitentan was 289 (0-694) days. The study showed a significant 6MWD increased from 286 (120-146) to 360 (150-450) meters ($p < 0.05$) despite a large number of included patients with Down syndrome. Medians of FC, oxygen saturations (SaO₂) at rest and after exercise, Borg Dyspnoea Index, TAPSE tended to improve, but did not gain statistical significance.

Switching to macitentan of adult patients with PAH-CHD in most cases was well tolerated, with satisfactory oxygen saturation and encouraging results of efficacy evaluation. There were no violations of functional liver samples or a decrease in hemoglobin level. One lethal outcome was recorded after 10 days of treatment of patient FC IV with oxygen saturation of 67%; 2 patients were excluded: 1 case due to a side effect (rash), the second because of non-compliance with the treatment regimen due to learning problems with Down's syndrome.

Unfortunately, a large ($n=226$) multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study MAESTRO (MACitentan in Eisenmenger Syndrome To Restore exercise capacity), launched in 2013, ended prematurely in August 2016 due to the lack of reliable positive dynamics in the 6MWD estimate background of ongoing therapy with macitentan 10 mg per day versus placebo for patients with PAH. A 20% reduction in the level of NT-proBNP ($p = 0.006$), a decrease in the PVR index of $-409.8 \text{ dyne} \cdot \text{s}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ was shown compared to $+79.4 \text{ dyne} \cdot \text{s}/\text{cm}^5/\text{m}^2$ in placebo ($p=0.018$) [13].

If we draw a parallel with the results of the BREATHE-5 and EARLY studies, then the design flaws of the MAESTRO study become obvious. It included 59.7% of patients with FC II, at the same time in BREATHE-5 all patients were FC III. In the EARLY study, in which only patients with FC II participated, the statistical significance of the dynamics in 6MWD also failed to reach statistical significance. In addition, the MAESTRO study allowed the inclusion of patients receiving drugs from the group of PDE5 inhibitors (27.4%).

Thus, by analyzing the results of the MAESTRO study, it can be concluded that obviously lighter patients were included, and given the low rate of progression of the disease of patients with PAH, some of whom have already received treatment, it probably takes a longer period than 16 weeks observation.

Another representative of the ERA class ambrisentan is selective for endothelin type A receptors. In an open prospective single-center placebo-uncontrolled for 17 patients with Eisenmenger syndrome after 163 ± 57 days a significant improvement in 6MWD was revealed from 389 ± 74 to 417 ± 77 meters ($p = 0.03$), 2 patients out of 15 improved FC. There was no significant adverse effect of ambrisentan therapy on hemoglobin levels ($p = 0.11$) and SaO₂ ($p = 0.75$) [14]. In long-term follow-up (up to 2.5 ± 0.5 years), when compared with baseline and short-term results, the stability of SaO₂, hemoglobin and FC was noted.

To influence the deficiency of NO, phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5 inhibitors) and stimulants of soluble guanylate cyclase are currently used. The former blocks PDE-5, decreasing the disintegration of cyclic guanosine monophosphate (cGMP). There were no large placebo-controlled RCTs with PDE5 inhibitors for patients with PAH-CHD. The only double-blind, placebo-controlled 12-week trial of the use of sildenafil for patients with PAH is SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension), including 7% of patients with residual PAH. According to the results

of therapy, a significant increase in 6MWD ($p < 0.0001$), cardiac output ($p < 0.05$), decrease in PVR ($p, 0.0001$) and mPAP ($p < 0.05$) was shown. At the same time, subanalysis was not performed for patients with CHD [15].

Results of some placebo-uncontrolled works were published, the largest of which are works from China. In the first, 60 patients were included in the open multicenter study, including 48 with Eisenmenger syndrome, 4 with residual PAH, 8 with other CHD. After 12 weeks of sildenafil 75 mg per day, there was a significant improvement in 6MWD ($+50.95 \text{ m}$ [42-69], $p < 0.0001$), a decrease in Borg dyspnoea (-0.47 points, $p = 0.03$), mPAP ($-6.42 \pm 13.36 \text{ mm Hg}$, $p = 0.0002$), PVR ($-518.28 \pm 759.05 \text{ dyne} \cdot \text{s}/\text{cm}^5/\text{m}^2$, $p < 0.0001$) and increase in CI ($+1.09 \pm 4.38 \text{ l}/\text{min}/\text{m}^2$, $p < 0.0001$). A total 43.34% of patients improved their FC: 21.67% (initially not one patient), FC increased to I, the number of patients with III FC decreased from 22% to 10% and IV FC (none vs. 3%) [16].

The second open multicenter study was longer. It included 84 patients with Eisenmenger syndrome FC II-III. After 12 months of sildenafil 60 mg per day, a significant increase in 6MWD ($+56 \text{ m}$ [42-69], $p < 0.0001$), SaO₂ (2.4%, $p < 0.0001$), a decrease in mPAP ($-4, 7 (-7.9, -1.5) \text{ mm Hg}$, $p < 0.001$), the PVR index ($-774 (-314; -634) \text{ dyne} \cdot \text{s}/\text{cm}^5/\text{m}^2$, $p < 0.0001$) were detected [17].

Riociguat is the representative of a new class of medications - a stimulant of soluble guanylate cyclase (sGC). Riociguat is able to increase biosynthesis of cGMP in two ways: by direct stimulation of the sGC like NO, and by increasing the sensitivity of cGMP in conditions of low concentrations of endogenous NO, which distinguishes it from sildenafil.

Riociguat was studied in a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study PATENT for patients with PAH. Subsequently, a subanalysis was performed for patients with PAH-CHD (18). 35 patients with residual PH after correction of CHD (ASD 40%, VSD 34%, OAD 23%, other defects 3%) were assigned riociguat according to a scheme with a titration dose of 1.5 to 2.5 mg 3 times per day. A significant reduction in the level of NT-proBNP (-164 ± 317 , placebo $-46 \pm 697 \text{ pg/ml}$), PVR (-250 ± 410 , placebo $-66 \pm 632 \text{ dyne} \cdot \text{s}/\text{cm}^5/\text{m}^2$) was shown, 6MWD ($+39 \pm 60$; placebo $0 \pm 42 \text{ m}$) and improvement in FC (21/79/0% vs 8/83/8% in placebo for II/III/IV, respectively). However, despite these data, the idiopathic PH, heritable PAH and PAH associated with systemic connective tissue diseases are currently represented among the forms of PAH in the instruction for use.

Among the analogs of prostacyclin, only iloprost for inhalation has been registered in the Russian Federation. Twelve patients with Eisenmenger syndrome (ASD - 4, VSD - 5, ASD + VSD - 2, OAD - 1), 75% of whom had FC III and 25% IV, were prescribed iloprost at a dose of 60 μg per day. After an average of 18.6 ± 7.4 months, a significant increase in 6MWD (349.4 ± 134.7 compared with 255.8 ± 120.4 initially, $p = 0.013$), SaO₂ ($84.9 \pm 13, 0 \text{ vs. } 80.6 \pm 14.2$, $p = 0.04$), 10 patients improved the FC by at least 1 ($p = 0.007$). There were no significant changes in the size of the right ventricle and mPAP according to ECHO. The therapy was well tolerated, there was no refusal of treatment, side effects most often met mild headache and shortness of breath. No deaths were recorded, despite the fact that they were quite severe patients. In the iloprost instruction for use, there is also no indication for PAH-CHD.

Despite the potential attractiveness, the results of studies on the benefits of combined PAH-specific therapy using classes of PAH drugs that affect different pathogenesis pathways are controversial. Some studies have shown that adding sildenafil to bosentan or bosentan for epoprostenol can improve hemodynamic performance and exercise tolerance [19, 20]; others have shown

no benefit from this combination [21]. At present, there are no data from large long-term RCTs on the use of combination therapy in this cohort of patients.

Thus, taking into account the RCTs conducted, the following recommendations on the conducting of PAH-specific therapy are currently formulated [1]:

1. ERA bosentan is indicated for patients with Eisenmenger syndrome with WHO FC III (I B)
2. Other AREs, PDE5 inhibitors and prostanoids should be considered for patients with Eisenmenger syndrome (IIa C)
3. Combination therapy may be considered for patients with Eisenmenger syndrome (IIb C)
4. Patients with Eisenmenger syndrome are not recommended to use calcium antagonists (III C)

As for the recommendations on the use of PAH-specific therapy with other groups of systemic-to-pulmonary shunts, it is hoped that in the near future experts will analyze all the experience of RCTs and registers, which will allow to develop recommendations for this category of patients.

In general, patients with PAH-CHD differ from other forms of PAH with a more favorable prognosis, and adherence to recommendations for diagnosis and treatment contributes to better survival. Current estimated survival rates are 87% (77-93%) and 86% (60-96%) for 20 years from the date of diagnosis for Eisenmenger syndrome and systemic-to-pulmonary shunts, respectively; somewhat worse for PAH associated with small defects (66% (16-91%) over 15 years). Patients in whom PAH persists or developed after surgical correction have the worst prognosis: a survival rate of 36% (12-72%) for 20 years of follow-up [22]. The low survival rate of the latter group dictates, on the one hand, the need for a balanced approach to the selection of surgical treatment tactics, and on the other hand, the rational choice of drug-specific therapy.

BIBLIOGRAPHY

1. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2015; 46: 903–975.
2. *Clinical guidelines. Pulmonary hypertension.* 2016, <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=136#/text/> [in Russian]
3. D'Alto M., Mahadevan V.S. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev.* 2012; 21: 126, 328–337
4. O.A. Arkhipova, T.V. Martynyuk, S.N. Nakonechnikov, I.Ye. Chazova. Comparative assessment of demographic characteristics and functional abilities of patients with PAH in the Russian register and the major foreign registers. *Book: abstracts of the III Russian Congress of Pulmonary hypertension.* 2015. P. 35-36 [in Russian].
5. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006;114(1):48-54.
6. Galiè N, Rubin Lj, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Jun 21;371(9630):2093-100.
7. Iglarz M, Binkert C, Morrison K, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008 Dec;327(3):736-45.
8. Gatfield J, Mueller Grandjean C, Sasse T, et al. Slow Receptor Dissociation Kinetics Differentiate Macitentan from Other Endothelin Receptor Antagonists in Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells. *PLoS ONE* 7(10): e47662.
9. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809-18
10. T.V. Martynyuk, S.N. Nakonechnikov, I.Ye. Chazova. Optimization of specific therapy for pulmonary arterial hypertension: the possibilities of using endothelin receptor antagonists. *Eurasian heart journal,* 2017; 2: 20-27 [in Russian].
11. Blok I.M., Riel A., Dijk A., et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: further improvement? *Int J Cardiol* 2017; 227:51-52
12. Herbert S., Gin-Singa W., Howard L. et al. Early Experience of Macitentan for Pulmonary Arterial Hypertension in Adult Congenital Heart Disease. *Heart Lung Circ.* 2017;26(10):1113-1116
13. <https://www1.actelion.com/investors/news-archive?newsId=2072728>
14. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2011 May 1;107(9):1381-5.
15. Galiè N1, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005 Nov 17;353(20):2148-57.
16. Lu XL, Xiong CM, Shan GL, et al. Impact of sildenafil therapy on pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Cardiovasc Ther.* 2010; 28: 350–355
17. Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart.* 2011; 97: 1876–1881
18. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart.* 2015 Nov;101(22):1792-9
19. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol.* 2012; 155: 378–382.
20. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J.* 2004 Sep;24(3):353-9.
21. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J.* 2010; 31: 1124–1131.
22. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galiè N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J.* 2014;35: 716–724



Архипова О.А., Кузнецова Э.Г., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ МАЛОИЗМЕНЁННЫХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ

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

РЕЗЮМЕ

Чаще всего острый инфаркт миокарда правого желудочка диагностируется у пациентов с острым поражением левого желудочка и ассоциирован с атеросклеротическим процессом в коронарном русле. Изолированный острый инфаркт миокарда правого желудочка диагностируется достаточно редко и нередко выявляется лишь при проведении аутопсии. Ранее считалось, что при отсутствии значимого коронарного поражения, острый инфаркт миокарда правого желудочка ассоциирован с гипертрофией миокарда правого желудочка. Позднее появились результаты исследования, в котором острый инфаркт миокарда правого желудочка был обнаружен у пациентов, умерших вследствие острой массивной тромбоэмболии легочной артерии и не имеющих гипертрофии

правого желудочка. Остается много вопросов относительно тактики терапии этого осложнения, особенно у пациентов с легочной гипертензией, находящихся на терапии легочными артериальными вазодилататорами.

В статье описан редкий клинический случай посмертного выявления инфаркта миокарда правого желудочка на фоне малоизмененных коронарных артерий у пациентки 41 года с диагнозом хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, обсуждаются трудности прижизненной диагностики и ограничения лекарственной терапии.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда правого желудочка, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ишемия миокарда при отсутствии коронарного атеросклероза.

Сведения об авторах:

Кузнецова Эльвира Газинуровна	Аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, ИКК им.А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава РФ, 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, тел. 8-495-414-64-50, valeeva289@mail.ru
Мартынюк Тамила Витальевна	Д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, ИКК им.А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава РФ, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а, тел.: 8-495-414-64-50, trukhiniv@mail.ru
Чазова Ирина Евгеньевна	Академик РАН, профессор, директор института клинической кардиологии ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава РФ, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а, тел.: 8-495-414-63-05
Автор, ответственный за контакты с редакцией: Архипова Ольга Александровна	К.м.н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, ИКК им.А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава РФ. 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а, тел.: 8-495-414-68-33, Olga_ark@list.ru

✉ Olga_ark@list.ru

Для цитирования: Архипова О.А., Кузнецова Э.Г., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Инфаркт миокарда правого желудочка у больной с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией при малоизменённых коронарных артериях. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Февраль 25; 1:60-65 / Arkhipova O.A., Kuznetsova E.G., Martynyuk T.V., Chazova I.Ye. Right ventricular myocardial infarction in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension against the background of small coronary arteries. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:60-65 [in Russian]

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) правого желудочка (ПЖ) обычно ассоциирован с наличием коронарного атеросклероза и практически всегда сопровождается ОИМ левого желудочка (ЛЖ) сердца. Вовлечение ПЖ зависит от локализации ОИМ: при поражении нижней стенки регистрируется в 24-50% случаев; в редких случаях он развивается при поражении передней стенки ЛЖ [1]. Относительно небольшая частота ОИМ ПЖ может быть объяснена несколькими факторами: более низ-

кое потребление кислорода из-за меньшей мышечной массы и рабочей нагрузки; большая скорость кровотока во время диастолы и систолы; более обширная коллатеральная сеть, в том числе от левой коронарной артерии; диффузия кислорода из внутрисполостной крови через тонкую стенку ПЖ и через мельчайшие вены, идущие от эндокарда непосредственно к коронарным артериям крупного и среднего порядка [1].

В редких случаях изолированный ОИМ ПЖ описан у паци-

ентов с острой тромбоэмболией легочной артерии и диагностируется, как правило, посмертно [2]. Клинический случай пациентки Ж. 41 года, наблюдавшейся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России в течение 11 месяцев на фоне хронической тромбоэмболической легочной гипертензии вследствие рецидивирующих тромбоэмболий в систему позволит проанализировать это редкое осложнение.

Впервые пациентка поступила в клинику с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке (ходьба на расстояние 10 метров) и разговоре, боль колющего характера в левой половине грудной клетки, возникающую без связи с физической нагрузкой, проходящую при изменении положения тела или после приема валокардина в течение 5-10 минут, учащенное сердцебиение и периодически возникающие отеки нижних конечностей.

Из анамнеза известно, что впервые появление одышки пациентка стала отмечать летом 2012 года при ходьбе по лестнице, когда при подъеме была вынуждена останавливаться на 3-ем этаже. Тогда одышка была незначительной, за медицинской помощью не обращалась. Резкое ухудшение состояния отметила в июне 2013 года, когда спустя 2 дня после перенесенной кишечной инфекции появилась одышка при небольшой физической нагрузке, обычной ходьбе на расстояние около 50 метров, а также отеки на ногах. Впервые обратилась к врачу 16 декабря 2013 г., когда после перенесенной ОРВИ появились массивные отеки нижних конечностей, одышка стала беспокоить в покое. 25 декабря 2013 года была госпитализирована по месту жительства. По данным проведенного обследования отмечалось повышение уровня Д-димера до 1,8 мкг/мл (норма <0,5); электрокардиография (ЭКГ) – отклонение электрической оси вправо, выраженная гипертрофия и перегрузка правых отделов сердца, неполная блокада правой ножки пучка Гиса; эхокардиография (ЭхоКГ) – расширены правые отделы сердца, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – 120 мм рт. ст., недостаточность трикуспидального клапана 3-4 степени; мультиспиральная компьютерная томография легких (МСКТ) – пристеночные тромботические массы в проекции ствола, левой и правой легочных артерий. Был выставлен диагноз: рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии, посттромбоэмболическая легочная гипертензия тяжелой степени. Проводилась тромболитическая терапия актилизе 100 мг, антикоагулянтная терапия (эноксапарин, варфарин), диуретическая терапия, на фоне которой состояние пациентки стабилизировалось. Повторно, спустя 15 дней после проведенного лечения, вновь проводилась ангиопульмонография, отмечалась положительная динамика: дефекты контрастирования в стволе легочной артерии, левой ЛА не визуализировались. Объем тромботических масс в правой легочной артерии существенно уменьшился. После выписки, на фоне соблюдения режима и приема медикаментозной терапии постепенно нарастала одышка, снизилась толерантность к физической нагрузке.

В августе 2012 года, пациентка впервые перенесла синкопальное состояние. Всего с 2012 по 2014 гг. отмечалось 6 эпизодов синкопе, в связи с чем было выполнено МРТ головного мозга, патологии не обнаружено.

С февраля 2014 г. после повторной госпитализации по месту жительства получала варфарин 2,5 мг без достижения целевого уровня МНО, бисопролол 2,5 мг, торасемид 2,5 мг, спиронолактон 25 мг в сутки.

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России пациентка поступила в тяжелом состоянии. Сознание ясное. Обращал на себя бледный

цвет кожных покровов, наличие румянца на щеках и акроцианоз. Слизистые оболочки обычной окраски, влажности. Зев не гиперемирован. Подкожно-жировой слой развит умеренно. Индекс массы тела 28 кг/м². Грубых нарушений со стороны 12-пар черепно-мозговых нервов не выявлено. Лимфоузлы не увеличены. Костно-суставная и мышечная системы, молочные железы, щитовидная железа без особенностей. Отмечалась пастозность голеней. ЧДД 20 в мин. Обе половины грудной клетки участвовали в акте дыхания равномерно. Перкуторный звук над легочными полями с коробочным оттенком, при аускультации легких – дыхание проводилось во все отделы с жестким оттенком, хрипов нет. При аускультации сердца тоны приглушены, выслушивался акцент II тона над легочной артерией, нежный систолический шум над проекцией трикуспидального клапана. Шумы над магистральными артериями не выслушивались. Ритм сердца правильный, ЧСС 80 в минуту, АД на правой руке 90/60 мм рт. ст., на левой 95/70 мм рт. ст. Пульсация периферических сосудов хорошая, состояние вен удовлетворительное. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Почки не пальпируются, симптом "поколачивания" отрицательный с обеих сторон, дизурии нет.

При регистрации ЭКГ была выявлена синусовая тахикардия с ЧСС 105 уд. в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо, изменение предсердного компонента по типу r-pulmonale, признаки изменения миокарда вследствие гипертрофии правого желудочка, нарушение внутрижелудочковой проводимости (рис. 1).

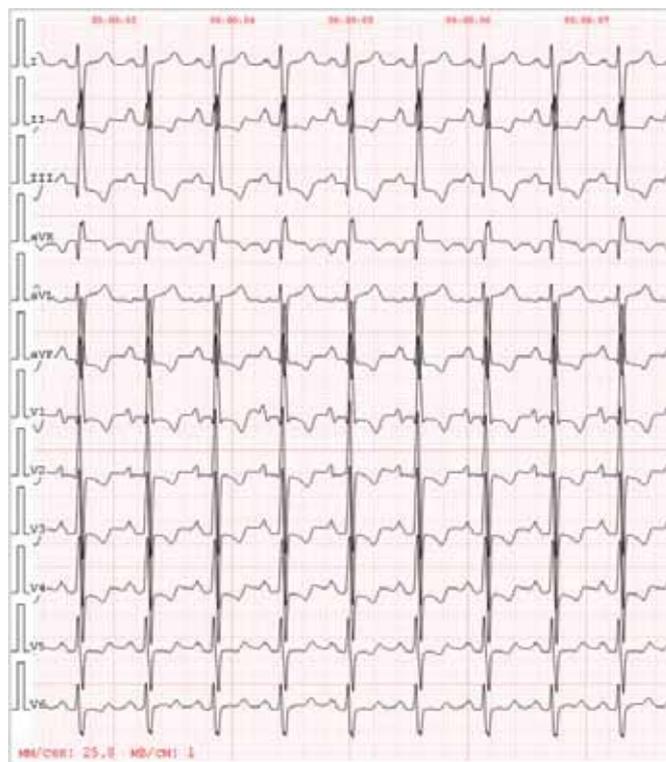


Рисунок 1. Электрокардиография пациентки Ж. во время первой госпитализации

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру: основной ритм синусовый, средняя ЧСС – 80 уд/мин., максимальная – 154 уд/мин., минимальная – 54 уд/мин. Ишемической динамики сегмента ST не выявлено, зарегистрировано 3 желудочковых экстрасистолы, суправентрикулярных экстрасистол и пауз не выявлено.

Результаты эхокардиографии представлены в таблице 1. Обращает на себя внимание дилатация правых отделов серд-

ца с признаками перегрузки правого желудочка давлением, гипертрофия миокарда ПЖ, дилатация легочной артерий и её ветвей, высокая лёгочная гипертензия, относительная недостаточность трикуспидального клапана II степени, клапана легочной артерии I-II степени, расширение нижней полой вены, признаки коллабироваия левого желудочка за счет сдавления его расширенным правым желудочком.

Таблица 1. Результаты ЭхоКГ пациентки Ж. в динамике

	Норма	Первая госпитализация	Повторная госпитализация
Аорта, см	2,9-4,5	3,4	3,0
ЛП, см	2,0-4,0	3,1	3,6
КДР ЛЖ, см	4,0-5,5	3,8	2,6
ТМЖП, см	0,7-1,1	1,0	1,0
ТЗСЛЖ, см	0,7-1,1	1,0	1,0
S ПП, см ²	<18	32	32
ПЗР ПЖ, см	≤2,9	4,3	4,8
ТПС ПЖ, см	≤0,5	0,9	1,1
СДЛА, мм рт. ст.	<30	105	105
ТР, степень	0-I	II	III
ЛР, степень	0-I	I-II	I-II
Ствол ЛА, см	≤2,6	4,1	4,8
ПЛА / ЛЛА, см	≤1,5	3,5 / 3,0	4,3 / 3,0
НПВ, см	≤2,2	2,4 / 1,0 на вдохе	2,6 / 1,6 на вдохе

По данным рентгенографии органов грудной клетки, очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, легочный рисунок диффузно обеднен за счет сосудистого компонента, визуализируются расширенные сегментарные и субсегментарные артерии высокой интенсивности. Сердце в поперечнике расширено, по левому контуру выступает ствол легочной артерии. Визуализируются количественные признаки легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) (табл. 2). Плевральные синусы свободны.

Таблица 2. Количественные признаки легочной гипертензии по данным рентгенографии органов грудной клетки у больной Ж. в динамике

Показатели	Норма	Май 2014 г.	Февраль 2015 г.
Правый корень, мм	≤15	18	18
Левый корень, мм	-	40	44
Козф. Мура, %	≤30	38	40
Козф. Люти, %	≤33	39	39
КТИ, %	≤50	55	58

При проведении совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и компьютерной томографии (ОЭКТ/КТ-томография) легких с внутривенным введением радиофармпрепарата ^{99m}Tc-МАА регистрируется участок неоднородного снижения накопления РФП в области S4 средней доли правого легкого с достаточно четким контуром. По остальным отделам легких распределение РФП равномерное. При оценке КТ-исследования очаговых и инфильтративных изменений легочной ткани не определяется. КТИ >50%. Жидкости в плевральных полостях не выявлено. Сцинтиграфическая картина может соответствовать перенесенной эмболии в бассейне правой ветви легочной артерии.

Больной была выполнена мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением (МСКТ-ангиопульмонография): определялось расширение ствола ЛА до 4,2 см, правая легочная артерия (ПЛА) – 3,6 см, левая легочная артерия (ЛЛА) – 3,4 см. По нижнему контуру ПЛА визуализировался тромб толщиной до 1,2 см, стенозирующий просвет артерии до 35%, дистальнее до уровня субсегментарных ветвей дефектов наполнения не выявлено. Ствол ЛА и ЛЛА до уровня субсегментарных ветвей контрастировались без стенотических изменений. Правые отделы сердца выражено расширены. В легких без свежих очаговых и инфильтративных изменений. Легочный рисунок диффузно усилен. Фиброзные изменения средней доли правого легкого. Просветы трахеи и крупных бронхов свободны. Корни легких структурны. Увеличение подмышечных, внутригрудных лимфоузлов не определяется. Костной деструкции на исследованном уровне не обнаружено. Заключение: тромб по нижней стенке ПЛА. Признаки легочной гипертензии.

При проведении катетеризации правых отделов сердца СДЛА 121 мм рт. ст., среднее – 69 мм рт. ст., среднее давление в правом предсердии 3 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии 6 мм рт. ст., сатурация капиллярной крови 94%, сатурация крови из легочной артерии 50%, сердечный индекс 1,3 л/мин × м², легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) 2260 дин × сек/см⁵; острая фармакологическая проба положительная (снижение среднего давления ЛА с 69 до 32 мм рт. ст., сердечный выброс увеличился с 2,3 до 3,4 л/мин.). При проведении селективной ангиопульмонографии выявлено расширение ствола и основных ветвей легочной артерии, значимых нарушений перфузии не регистрировалось.

По данным ультразвукового исследования размеры печени в пределах нормальных значений, контуры ее четкие, ровные, эхогенность умеренно повышена, структура диффузно однородная, мелкозернистая, сосудистый рисунок без особенностей. Дополнительные структуры в паренхиме не выявлены. Воротная вена не расширена, нижняя полая вена – на верхней границе нормы (23 мм при норме до 22 мм), печеночные вены не расширены. Внепеченочные желчные протоки, холедох не расширены. Дополнительные структуры в просвете не определяются. Желчный пузырь с перегибом в шейке, нормальных размеров, стенки не утолщены, умеренно уплотнены, содержимое полости однородное. УЗДГ вен нижних конечностей – тромботических масс не выявлено.

По данным компьютерной спирометрии жизненная емкость легких и показатели проходимости дыхательных путей в пределах возрастной нормы (ЖЕЛ > 0%, ОФВ1 >70%).

В анализах крови обращало на себя внимание небольшое повышение уровня общего билирубина до 41,3 мкмоль/л (норма 3-29 мкмоль/л), мочевоы кислоты до 619 мкмоль/л (норма 142,8-339,2 мкмоль/л), С-реактивного белка до 1,06 мг/дл (норма до 0,5 мг/дл), гемоглобина до 16,2 г/дл (12-16 г/дл), Д-димера до 2,58 мкг/мл (норма до 0,5 мкг/мл). Уровень МНО при поступлении 1,49, что свидетельствует о проведении недостаточной антикоагуляционной терапии. При проведении генетического анализа крови на выявление наследственных тромбофилий был выявлен гетерозиготный полиморфизм в гене ингибитора/активатора плазминогена 1 типа.

На основании проведенного обследования был подтвержден диагноз: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Функциональный класс III-IV (ВО3). Рецидивирующие тромбоэмболии в систему легочной артерии. Легочное сердце:

недостаточность трикуспидального клапана II степени, легочного клапана I-II степени. Хроническая сердечная недостаточность II A стадии. Хронический геморрой. Хронический аднексит.

Проводилась терапия эноксапарином 160 мг, торасемидом 5-7,5 мг, спиронолактоном 50 мг в сутки. Бисопролол был заменен на дилтиазем с титрацией дозы до 180 мг в сутки, начата патогенетическая терапия силденафилом 60 мг в сутки с хорошей переносимостью.

Повторно пациентка поступила в стационар через 11 месяцев после первой госпитализации. При расспросе выяснилось, что вскоре после выписки она снизила дозу силденафила до 12,5 мг в сутки в связи со сложностями лекарственного обеспечения и появлением стойкой гипотонии (систолическое АД 80-90 мм рт. ст.). С момента выписки у пациентки были три эпизода ухудшения состояния, которые сопровождалась усилением одышки и появлением отеков, однако за медицинской помощью она не обращалась.

При поступлении предъявляла жалобы на одышку в покое и при минимальной физической (ходьба на расстояние 10 метров), интенсивные боли колющего характера в левой половине грудной клетки с иррадиацией в левую руку, возникающие без связи с физической нагрузкой, проходящие при изменении положения тела или после приема валокардина в течение 5-10 минут, эпизоды учащенного сердцебиения, купирующиеся самостоятельно, периодические отеки нижних конечностей.

Объективно состояние тяжелое, кожные покровы бледные, выраженный румянец на щеках, отмечается пастозность голеней. При аускультации легких дыхание проводилось во все отделы, с жестким оттенком, хрипы не выслушивались, ЧДД 20 в минуту. Перкуторно относительная граница сердца расширена вправо. При аускультации тоны сердца ритмичные, выслушивался акцент II тона над проекцией легочной артерии, систолический шум над проекцией трикуспидального клапана и диастолический шум вдоль левого края грудины. ЧСС 80 в минуту, АД 80/60 мм рт. ст. Живот при пальпации был мягкий, безболезненный. Печень выступала на 3 см из-под края ребер-

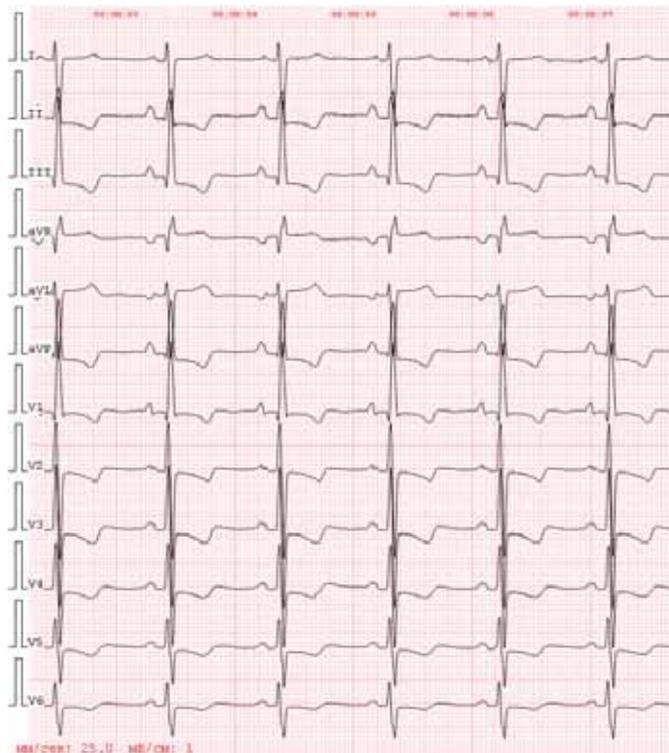


Рисунок 2. Электрокардиография пациентки Ж. во время повторной госпитализации

ной дуги, слегка болезненная при пальпации. Со стороны мочевыделительной, нервной систем – без особенностей.

По данным электрокардиографии при поступлении ритм синусовый с ЧСС 65 в мин., отклонение электрической оси сердца вправо, изменение предсердного компонента по типу *r-pulmonale*, признаки гипертрофии миокарда правого желудочка. При сравнении с данными ЭКГ в динамике без существенных изменений (рис. 2). Во время госпитализации ЭКГ снималась повторно на фоне болей в грудной клетке, однако конфигурация комплекса оставалась без изменения.

По данным рентгенографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не выявляется, легочный рисунок обеднен диффузно слева и на периферии справа за счет сосудистого компонента, в проекции левого корня определяются расширенные и "обрубленные" сегментарные артерии. В динамике отмечается увеличение размера левого корня, коэф. Мура и кардио-торакальный индекс (табл. 2).

При проведении ЭхоКГ в динамике выявлено увеличение полости и толщины передней стенки ПЖ, ствола легочной артерии и ее правой ветви, уменьшение КДР ЛЖ (табл. 1). По данным УЗИ признаки правожелудочковой сердечной недостаточности в виде увеличения и застойных явлений в печени, расширения НПВ, печеночных вен.

Пациентке было выполнена МСКТ грудной клетки с контрастным усилением: определяется расширение ствола ЛА до 5,3 см, ПЛА 4,4 см, ЛЛА 3,9 см. По нижнему контуру ПЛА определяется тромб толщиной до 1,2 см, стенозирующий до 35% просвет артерии, тромб распространяется на устье среднедолевой ветви, обтурируя просвет на всем протяжении. Ствол ЛА и ЛЛА до уровня субсегментарных ветвей контрастируются без стенотических изменений. Правые отделы сердца выражено дилатированы. В легких рисунок диффузно усилен, определяется "мозаичная" перфузия легких. Фиброзные изменения средней доли правого легкого. Просвет трахеи и крупных бронхов свободны. Корни легких структурны. Увеличенных подмышечных, внутригрудных лимфоузлов не определяется.

Таким образом, пациентка поступила в отделение повторно в крайне тяжелом состоянии, обусловленным наличием высокой легочной гипертензии вследствие рецидивирующей ТЭЛА, а также декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Учитывая стойкую гипотонию, была проведена коррекция подобранной ранее терапии: дилтиазем заменен на ивабрадин 15 мг/сут., варфарин на эноксапарин 140 мг / сут.; учитывая стойкую гипотонию силденафил был назначен в дозе 15 мг в сутки, предполагалась титрация дозы под контролем АД. Наличие сердечной недостаточности, необходимость назначения парентеральных петлевых диуретиков потребовали провести установку центрального катетера с целью проведения инфузии прессорных аминов, на фоне которой отмечалась временная стабилизация АД на уровне 90-110/60-80 мм рт. ст., диурез был положительным (+300-500 мл). К терапии присоединены ингаляции илоprostа по 20 мкг/сут.

Учитывая тяжесть состояния, сохраняющуюся стойкую гипотонию, отрицательный диурез, невозможность продолжать терапию силденафилом и илоprostом в назначенных дозах пациентка была переведена в БИТ, установлен центральный катетер, начата инфузия добутамина со скоростью 10 мкг/кг/мин., на фоне которой наблюдалось относительное повышение АД до 95-105/62-70 мм рт. ст. На прикроватном мониторе регистрировался синусовый ритм с признаками перегрузки правых

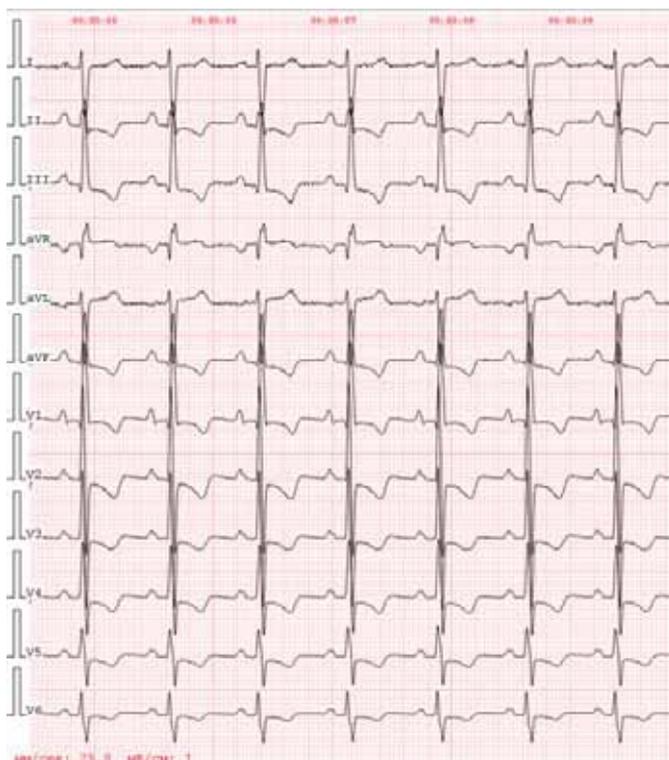


Рисунок 3. Электрокардиография пациентки Ж. во время повторной госпитализации во время болевого синдрома

отделов сердца (рис. 3). В дальнейшем отмечалась тенденция к гипотонии 80-85/64 мм рт. ст., в связи с чем скорость добутина увеличена до 15 мкг/кг/мин. За весь период наблюдения в БИТ сохранялась анурия. Из-за появления рвоты, нарастание кашля, одышки ингаляции илопроста были прекращены. На фоне проводимой терапии, включающей инфузию добутина спустя 7 часов больная внезапно потеряла сознание, захрипела. По монитору – урежение гемодинамически неэффективно-го синусового ритма до 30 уд/мин и ниже, начаты реанимационные мероприятия: непрямой массаж сердца, ИВЛ мешком Амбу, внутривенное введение атропина, адреналина, проведена интубация трахеи, налажена аппаратная ИВЛ, внутривенная инфузия адреналина с возрастающей скоростью. При проведении экстренной ЭхоКГ – отсутствие механической систолы желудочков – электромеханическая диссоциация. Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия в течение 50 минут восстановить сердечную и дыхательную деятельность не удалось, констатирована биологическая смерть.

На вскрытии был обнаружен хронический тромбоэмболический синдром, проявивший себя тромбоэмболией сегментарной ветви легочной артерии правого легкого, геморрагическим инфарктом средней доли правого легкого, ателектазом нижней доли правого легкого, хроническим легочным сердцем. Помимо этого, в области верхушки правого желудочка был выявлен бледно-коричневый малокровный участок неправильной формы, размерами 4,0x2,5x2,0см. При гистологическом исследовании – очаг некроза в области верхушки правого желудочка давностью около суток. Коронарные артерии сердца извитые, зияют, стенки местами утолщены за счет плотных бело-желтых бляшек. Гемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий не выявлено. Непосредственной причиной смерти явилась острая легочно-сердечная недостаточность.

Таким образом, у пациентки с рецидивирующей тромбоэмболией, высокой легочной гипертензией по данным аутопсии

выявлен острый инфаркт миокарда на фоне малоизмененных коронарных артерий, клинические проявления которого были малохарактерными для этого заболевания. Предъявляемые пациенткой жалобы на боли в области сердца были нетипичными для острого коронарного синдрома, возникали без связи с физической нагрузкой, купировались после приема седативных препаратов. ЭКГ изначально имела изменения в виде выраженной гипертрофии и перегрузки правого желудочка и в динамике не демонстрировала изменения, характерные для ОИМ.

Изолированный инфаркт миокарда правого желудочка встречается крайне редко, в 1,9-4,2% случаев как находка при проведении аутопсии [2]. Наиболее же частой причиной является атеросклеротическое поражение (30-50% всех случаев) правой коронарной артерии, реже – огибающей артерии [3].

Ранее считалось, что при отсутствии значимого коронарного поражения, ОИМ ПЖ ассоциирован с гипертрофией миокарда ПЖ [4]. Позднее появились результаты исследования, в котором ОИМ ПЖ был обнаружен у 6 пациентов, умерших вследствие острой массивной тромбоэмболии легочной артерии и не имеющих гипертрофии ПЖ, при этом у 5 пациентов имелось значимое стенозирующее поражение коронарного русла [5]. Вместе с тем, описано несколько случаев выявления ОИМ ПЖ у пациентов с острой ТЭЛА, не имеющих гипертрофии миокарда ПЖ и гемодинамически незначимые поражения коронарного русла (имелись стенозы коронарных артерий <50%) [2]. Также случаи развития ОИМ ПЖ описаны у новорожденных и младенцев при наличии перинатальной асфиксии, миокардита, легочной дисплазии и легочной артериальной гипертензии новорожденных [6].

Таким образом, у пациентов с легочной гипертензией, в особенности с ХТЭЛГ, в случае развития резкого ухудшения состояния при наличии болевого синдрома и нестабильной гемодинамикой следует исключать ОИМ ПЖ. Дифференциальный диагноз также необходимо проводить с рецидивом тромбоэмболии в систему легочной артерии, диссекцией легочной артерии, компрессией ствола левой коронарной артерии.

Причины развития острой ишемии ПЖ на фоне отсутствия значимого атеросклеротического поражения коронарного русла в настоящее время не достаточно изучены. Ранее нами было показано наличие признаков ишемии миокарда у больных легочной артериальной гипертензией по данным синхронизированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с ⁹⁹Tc-МИБИ в покое и в сочетании с нагрузочными пробами [7]. Вероятно, в условиях, когда ПЖ работает против высокого легочного сосудистого сопротивления иногда достаточно незначительного уменьшения суммарного просвета легочного русла (например, эмболия одного сегмента легкого), дополнительного прироста ЛСС для развития острой ишемии миокарда даже без значимого атеросклеротического поражения за счет возрастания потребности в кислороде [8]. Гипертрофию ПЖ следует рассматривать в качестве предрасполагающего фактора в этой ситуации. В отношении схожего механизма развития ишемии ЛЖ в 2013 г. Европейским обществом по лечению стабильной стенокардии предложен термин «микроваскулярная стенокардия» [9].

Диагностика ОИМ ПЖ у больных с ЛГ значительно затруднена. Клиническими признаками являются болевой синдром в грудной клетке, артериальная гипотензия, вздутие вен шеи, симптом Кулсмауля (увеличение давления в венах шеи и их расширение на вдохе), при этом характерно отсутствие физических и рентгенологических признаков застоя в малом круге кровообращения [3]. Стоит отметить, что подобные клини-

ческие симптомы присутствуют у большинства больных с ЛГ в клинически развернутой стадии заболевания.

Всем пациентам с подозрением на ОИМ ПЖ необходимо выполнять регистрацию ЭКГ в отведении V1 и, особенно, V3R и V4R (элевация ST ≥ 1 мм) [10], хотя в условиях исходно измененной ЭКГ с признаками гипертрофии и перегрузки правых отделов сердца это может быть малоинформативно. Дополнительное проведение ЭхоКГ также может быть не информативно: характерные для инфаркта миокарда правого желудочка признаки, такие как расширение полости ПЖ, повышение давления в правом предсердии (до 10 мм рт. ст. и более) и трикуспидальная регургитация выявляются у всех пациентов с легочной гипертензией. Поражение миокарда ПЖ может быть подтверждено радионуклидным исследованием (накопление Тс-пирофосфата в очаге поражения или отсутствие микроциркуляции в соответствующей области) или с помощью МРТ с контрастированием.

Остается много вопросов относительно тактики терапии. При ОИМ ПЖ рекомендовано увеличение притока крови к правым отделам сердца за счет введения объем замещающих растворов (плазмозекспандеры) [10]. Однако в условиях высокого ЛСС повышение преднагрузки ПЖ не целесообразно, так как может привести к развитию электромеханической диссоциации. В условиях гипотонии и олигоурии оправдано назначение симпатомиметиков. Более предпочтительно в такой ситуации использование добутамина. Показано, что применение добутамина приводит к увеличению сердечного индекса, ударного объема ПЖ [11]. Добутамин также может уменьшить ЛСС, тем самым уменьшая постнагрузку ПЖ, что актуально для больных с ЛГ. Однако добутамин следует применять с осторожностью у больных с ОИМ, так как в высоких дозах он может привести к увеличению ЧСС и сократимости миокарда, что ведет к повышению потребности в кислороде и усилению ишемии [12].

При ОИМ ПЖ следует избегать диуретиков и, особенно, периферических вазодилататоров. Однако у больных с ЛГ часто имеются проявления сердечной недостаточности, требующие применения петлевых диуретиков, а современные ЛАГ-специфические препараты являются вазодилататорами и их отмена сопряжена с риском возрастания ЛСС.

Таким образом, данный клинический случай и анализ литературных данных демонстрирует, что у пациентов с ХТЭЛГ резкое ухудшение состояния может быть обусловлено развитием острого инфаркта миокарда правого желудочка. Механизмы этого осложнения до последнего времени недостаточно изучены, заболевание диагностируется в основном посмертно, лечение требует значительной осторожности. Тем не менее, своевременная диагностика значительно повышает шансы на благоприятный исход. Учитывая вышеописанные сложности ведения пациентов с ОИМ ПЖ, целесообразно уделять больше внимания ранней диагностике заболевания, профилактике осложнений ЛГ, тщательному контролю состояния в динамике, своевременной коррекции ЛАГ-специфической терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ondrus T., Kanovsky J., Novotny N. et al. Right ventricular myocardial infarction: From pathophysiology to prognosis. *Exp Clin Cardiol.* 2013; 18(1): 27–30.
2. Garcia-Rojo M., Porras L., Ortega J., Carbajo M. Right ventricular acute infarct associated with massive acute arterial pulmonary thrombosis without coronary obliteration. An autopsy study. *The Electronic Journal of Autopsy* 2003:35-37
3. Руда М.Я., Голицын С.П., Грацианский Н.А. и др. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 6 (8), Приложение 1:415-500 / Ruda M.Ya., Golitsyn S.P., Gratsiansky N.A. *Diagnostics and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation ECG. Cardiovascular therapy and prevention.* 2007; 6 (8), Annex 1: 415-500 [in Russian]
4. Carlson E.B., Reimer K.A., Rankin J.S. et al. Right ventricular infarction in patient pulmonary hypertrophy and normal coronary arteries. *Clin Cardiol* 1985;8:499-502.
5. Coma-Canella I., Gamallo C., Martinez Onsurbe P., Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 1988 May; 9(5):534-40.
6. Booth G.R., Thornton K., Jureidini S., Fleming R.E. Subendocardial infarction associated with ventricular hypertrophy in preterm infants with chronic lung disease. *Journal of Perinatology* (2008); 28:580–583
7. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Валеева Э.Г. и соавт. Ишемия миокарда у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2015; 2 (4): 52-56 / Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Valeeva E.G. et al. *Myocardial ischemia in patients with pulmonary arterial hypertension. Systemic hypertension.* 2015; 2 (4): 52-56 [in Russian]
8. Haji Sh.A., Movahed A. Right ventricular infarction – Diagnosis and Treatment. *Clin. Cardiol.* 2000; 23:473–482
9. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/28/ehurheartj.eht296>
10. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Клинические рекомендации 2013 г. http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Ostryj_infarkt_miokarda.pdf / Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation ECG. *Clinical recommendations* 2013. http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Ostryj_infarkt_miokarda.pdf [in Russian]
11. Dell'Italia L.J., Starling M.R., Blumhardt R. et al. Comparative effects of volume loading, dobutamine, and nitroprusside in patients with predominant right ventricular infarction. *Circulation* 1985; 72:1327–1335
12. Инструкция по применению лекарственного препарата добутамин. https://medi.ru/instrukciya/dobutamin_3192/ / Instructions for the use of the drug dobutamine. https://medi.ru/instrukciya/dobutamin_3192/ [in Russian]



Arkhipova O.A., Kuznetsova E.G., Martynyuk T.V., Chazova I.Ye.

RIGHT VENTRICULAR MYOCARDIAL INFARCTION IN A PATIENT WITH CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION AGAINST THE BACKGROUND OF SMALL CORONARY ARTERIES

National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, Moscow, Russia

SUMMARY

Most often acute myocardial infarction of the right ventricle is diagnosed in patients with acute left ventricular lesion and is associated with an atherosclerotic process in the coronary arteries. Isolated acute myocardial infarction of the right ventricle is rarely diagnosed and is often detected only during autopsy. Previously it was believed that in the absence of a significant lesion of the coronary arteries, an acute myocardial infarction of the right ventricle is associated with hypertrophy of the right ventricular myocardium. The results of a study in which acute myocardial infarction of the right ventricle were found in patients who died due to acute massive pulmonary embolism and who did not have right ventricular hypertrophy appeared later. There are many

questions regarding the tactics of therapy for this complication, especially in patients with pulmonary hypertension who are on treatment with pulmonary arterial vasodilators.

The article describes a rare clinical case of postmortem detection of myocardial infarction of the right ventricle against the background of small coronary arteries in a 41-year-old patient with a diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, the difficulties of intravital diagnosis and the restriction of drug therapy.

Keywords: acute myocardial infarction of right ventricle, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, myocardium ischemia in the absence of a coronary atherosclerosis.

Information about authors:

Kuznetsova Elvira G.	PhD student of department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., Building 15 a, tel. 8-495-414-64-50, valeeva289@mail.ru
Martynyuk Tamila V.	MD, leading researcher, Head of the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15 a, tel. 8-495-414-64-50, trukhiniv@mail.ru
Chazova Irina Ye.	Academician of Russian Academy of Science, MD, Director of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15 a, tel. 8-495-414-63-05
Corresponding author: Arkhipova Olga A.	PhD, Researcher of department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15 a, tel. 8-495-414-68-33, Olga_ark@list.ru

✉ Olga_ark@list.ru

For citation: Arkhipova O.A., Kuznetsova E.G., Martynyuk T.V., Chazova I.Ye. Right ventricular myocardial infarction in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension against the background of small coronary arteries. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:66-71

Right ventricular acute myocardial infarction (MI) is usually associated with the presence of coronary atherosclerosis and almost always accompanies the acute MI of the left ventricle (LV) of the heart. Involvement of the right ventricle (RV) depends on the localization of acute MI: in case of lesion of the lower wall it is recorded in 24-50% of cases; in rare cases, it develops with lesion of the anterior wall of the LV [1]. The relatively small frequency of the RV acute MI can be explained by several factors: lower

oxygen consumption due to less muscle mass and workload; high velocity of blood flow during diastole and systole; a more extensive collateral network, including from the left coronary artery; diffusion of oxygen from the intracavitary blood through the thin wall of the RV and through the smallest veins going from the endocardium directly to the coronary arteries of large and medium order [1].

In rare cases, isolated MI of the RV is described in patients with acute pulmonary artery thromboembolism and is diagnosed, as a

rule, posthumously [2]. The clinical case of a 41-year-old female patient who was observed at the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health for 11 months against a background of chronic thromboembolic pulmonary hypertension due to recurrent thromboembolism into the system will allow to analyze this rare complication.

For the first time, the patient was admitted to the clinic complaining of dyspnea while doing minimal physical activity (walking for 10 meters) and while speaking, of pain in the left side of the chest, which is unrelated to physical activity and which gets better with body position changes or in 5-10 minutes after taking valocardin, of fast heart beat and recurrent swelling of the lower extremities.

From the anamnesis it is known, that for the first time the patient started to notice dyspnea in the summer of 2012 while walking the stairs (she was forced to stop on the 3rd floor when climbing the stairs). Then the dyspnea was insignificant, and the patient did not apply for the medical help. The patient experienced a sharp deterioration in June 2013, when dyspnea and swelling of legs appeared in 2 days after the intestinal infection while walking at a distance of about 50 meters. For the first time she consulted the doctor on December 16, 2013, when a severe swelling of the lower extremities appeared after the acute respiratory viral infection and also dyspnea began to disturb at rest. On December 25, 2013 the patient was hospitalized at the place of residence. According to medical examination, the level of D-dimer increased to 1.8 µg/ml (<0.5); electrocardiography (ECG) – deviation of the electrical axis to the right, severe hypertrophy and congestion of the right heart, incomplete blockade of the right bundle branch leg of Gies; echocardiography (EchoCG) – the right heart is enlarged, pulmonary artery systolic pressure (PASP) is 120 mm Hg, insufficiency of tricuspid valve of 3-4 degrees; multispiral computed tomography of the lungs (MSCT) – parietal thrombotic masses in the projection of the trunk, left and right pulmonary arteries. A diagnosis was made: recurrent pulmonary artery thromboembolism, severe post thromboembolic pulmonary hypertension. Patient underwent thrombolytic therapy (actinolysis 100 mg), anticoagulant therapy (enoxaparin, warfarin), diuretic therapy, after which her condition stabilized. 15 days after the treatment, pulmonary angiography was again performed, where positive dynamics was noted: contrast defects in the pulmonary artery trunk and in left pulmonary artery were not visualized. The volume of thrombotic masses in the right pulmonary artery significantly decreased. After discharge, dyspnea gradually increased and tolerance to physical exercises decreased, even so the patient complied with the regime and was taking prescribed medicine in time.

In August 2012, the patient had a syncope for the first time. From 2012 to 2014 there were 6 episodes of syncope in total, so the brain MRI was performed, no pathology was found.

Since February 2014, after repeated hospitalization at the place of residence, the patient received 2.5 mg of warfarin without achieving the target level of the international normalized ratio (INR), bisoprolol 2.5 mg, torasemide 2.5 mg, spironolactone 25 mg per day. Patient was admitted to the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health in severe condition. Consciousness is clear. Attention was paid to the pale color of the skin, the presence of blush on the cheeks and acrocyanosis. Mucous membranes of usual color, humidity. Fauces is not hyperemic. The subcutaneous fat layer is developed moderately. The body mass index is 28 kg / m². There were no violations of 12-pairs of cranial nerves. Lymph nodes are not enlarged. Bones, joints and muscles, mammary glands, thyroid gland are without any characteristic features. The pastosity

of the legs was noted. Respiratory rate – 20 breaths per minute. In the act of breathing, both halves of the thorax were involved evenly. With auscultation of the lungs, breathing was carried out in all departments with a hard hue, there is no wheezing. At auscultation of heart tones are muffled and an accent of the second tone over the pulmonary artery was heard, there is a gentle systolic murmur above the projection of the tricuspid valve. There were no sounds over the main arteries. Heart rhythm is regular, heart rate is 80 per minute, arterial pressure on the right arm is 90/60 mm Hg, on the left – 95/70 mm Hg. Pulsation of peripheral vessels is good, the condition of the veins is satisfactory. The abdomen is soft, painless in all parts, the liver is at the edge of the costal arch, the spleen is not enlarged. The kidneys are not palpable, the symptom of "effluage" is negative on both sides, there is no dysuria.

At ECG recording, a sinus tachycardia with a heart rate of 105 beats per minute was registered, deviation of the electric axis of the heart to the right, change in the p-pulmonale type atrial component, signs of myocardial changes due to right ventricular hypertrophy, and violation of intraventricular conduction (Figure 1).

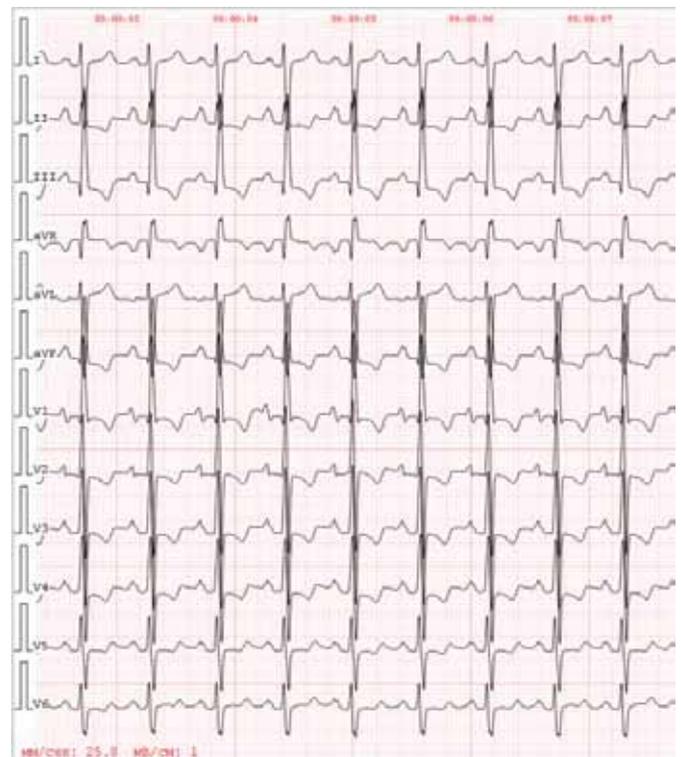


Figure 1. Electrocardiography of the patient during the first hospitalization

Daily monitoring of the ECG according to Holter: the main rhythm is sinus, the average heart rate is 80 beats per minute, the maximum is 154 beats per minute, and the minimum is 54 beats per minute. Ischemic dynamics of the ST segment was not detected, 3 ventricular ectasyoles were registered, supraventricular extrasystoles and pauses were not detected.

The results of echocardiography are presented in Table 1. Attention is drawn to the dilatation of the right heart with signs of right ventricular overload pressure, myocardial hypertrophy of the right ventricle, dilatation of the pulmonary arteries and its branches, high pulmonary hypertension, relative deficiency of tricuspid valve of II degree, pulmonary artery valve of I-II degree, widening of inferior hollow vein, signs of compression of left ventricle due to compression of the enlarged right ventricle.

Table 1. Results of EchoCG of patient G. in dynamics

	Norm	First hospitalization	Recurrent hospitalization
Aorta, cm	2,9-4,5	3,4	3,0
LA, cm	2,0-4,0	3,1	3,6
LV EDD, cm	4,0-5,5	3,8	2,6
IVST, cm	0,7-1,1	1,0	1,0
LV PWT, cm	0,7-1,1	1,0	1,0
S RA, cm ²	<18	32	32
AP RVD, cm	≤2,9	4,3	4,8
RVAWT, cm	≤0,5	0,9	1,1
PASP, mm Hg	<30	105	105
TR, degree	0-I	II	III
PR, dergee	0-I	I-II	I-II
PAT, cm	≤2,6	4,1	4,8
RPA / LPA, cm	≤1,5	3,5 / 3,0	4,3 / 3,0
IVC, cm	≤2,2	2,4 / 1,0 on inspiration	2,6 / 1,6 on inspiration

According to chest radiography, focal and infiltrative changes were not detected, the pulmonary pattern is diffusely poor due to the vascular component; extended segmental and subsegmental arteries of high intensity are visualized. The heart is widened in diameter, the pulmonary artery trunk protrudes along the left contour. The quantitative signs of pulmonary arterial hypertension (PAH) are visualized (Table 2). Pleural sinuses are free.

Table 2. Quantitative signs of pulmonary hypertension based on chest radiography in patient Z. in dynamics

Indicators	Norm	May 2014	February 2015
Right root, mm	≤15	18	18
left root, mm	-	40	44
Coefficient of Moore, %	≤30	38	40
Coefficient of Luthi, %	≤33	39	39
CTI, %	≤50	55	58

When the combined single-photon emission computed tomography and computed tomography of the lungs with intravenous injection of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc-MAA were performed, the area of heterogeneous decrease in accumulation of radiopharmaceutical drug in the region S4 of the middle lobe of the right lung with a sufficiently sharp contour was recorded. For the rest parts of the lungs, the distribution of radiopharmaceutical drug is even. When evaluating computed tomography (SPECT/CT-tomography) lung intravenous radiopharmaceutical ^{99m}Tc-MAA a site of a non-uniform decrease in accumulation of RFP in the region S4 of the middle lobe of the right lung with a sufficiently sharp contour is recorded. When evaluating CT research, focal and infiltrative changes in lung tissue are not determined. Cardiothoracic index >50%. Fluids in the pleural cavities are not detected. The scintigraphic picture can show embolism in the basin of the right branch of the pulmonary artery.

The patient underwent multispiral computed tomography with contrast enhancement (MSCT-angiopulmonography): the expansion of the pulmonary artery was determined to 4.2 cm,

the right pulmonary artery (RPA) – 3.6 cm, the left pulmonary artery (LPA) – 3.4 cm. On the lower contour of the right pulmonary artery, a thrombus with a thickness of up to 1.2 cm was visualized, stenosing the artery lumen to 35%, distal to the level of subsegmental branches of filling defects was not revealed. The trunk of the pulmonary artery and the LPA to the level of the subsegmental branches were contrasted without stenotic changes. The right parts of the heart are greatly expanded. Lungs are without fresh focal and infiltrative changes. The pulmonary pattern is diffusely strengthened. Fibrotic changes in the middle lobe of the right lung. Lumens of trachea and large bronchia are free. The roots of the lungs are structural. Axillary, intrathoracic lymph nodes are not enlarged. Bone destruction at this examination was not detected. Conclusion: a thrombus along the lower wall of the right pulmonary artery. Signs of pulmonary hypertension.

When conducting a catheterization of the right heart, the SPAP was 121 mm Hg, the average – 69 mm Hg, the average pressure in the right atrium – 3 mm Hg, pulmonary artery wedge pressure – 6 mm Hg, saturation of capillary blood – 94%, blood saturation of the pulmonary artery 50%, cardiac index 1.3 l / min x m², pulmonary vascular resistance – 2260 dyn x s / cm⁵; acute pharmacological test – positive (a decrease in the average pressure of the left artery from 69 to 32 mm Hg, cardiac output increased from 2.3 to 3.4 l / min). When performing selective pulmonary angiography, the trunk and main branches of the pulmonary artery were enlarged; significant violations of perfusion were not detected.

According to ultrasound, the size of the liver within normal values, its contours are clear, even, an increased echogenic, structure - diffusely homogeneous, fine-grained, vascular pattern without features. Additional structures in the parenchyma have not been identified. The portal vein is not enlarged, the inferior vena cava is at the upper border of the norm (23 mm, norm – up to 22 mm), the hepatic veins are not dilated. Extrahepatic bile ducts, choledoch are not dilated. Additional structures in the lumen are not determined. Gallbladder with an inflection in the neck, of normal size, the walls are not thickened, moderately compacted, the contents of the cavity are homogeneous. Ultrasound dopplerography of veins of lower extremities – thrombotic masses were not detected.

According computer spirometry lung capacity and performance airway within the age norm. (VC >0%, FEV₁ >70%).

In blood tests, attention was attracted to a slight increase in the level of total bilirubin up to 41.3 μM/L (norm – 3-29 μMol / L), uric acid up to 619 μM / L (norm – 142.8-339.2 μMol/L), C-reactive protein up to 1.06 mg / dl (norm – up to 0.5 mg / dL), hemoglobin up to 16.2 g / dl (12-16 g/dL), D-dimer up to 2.58 μg/ml (norm up to 0.5 μg/ml). The level of international normalized ratio (INR) at admission – 1.49, which indicates the lack of anticoagulation therapy. When carrying out a genetic blood test to identify hereditary thrombophilia, heterozygous polymorphism in the gene of the inhibitor / activator of plasminogen of type 1 was detected.

Based on medical examination, the diagnosis was confirmed: chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Functional class III-IV (WHO). Recurrent thromboembolism in the pulmonary artery system. Pulmonary heart: insufficiency of tricuspid valve of II degree, pulmonary valve of I-II degree. Chronic heart failure – II A stage. Chronic hemorrhoids. Chronic adnexitis.

Therapy was conducted with enoxaparin 160 mg, torasemide 5-7.5 mg, spironolactone 50 mg per day. Bisoprolol was replaced by diltiazem with a dose up to 180 mg per day, pathogenetic therapy with sildenafil 60 mg per day was started with good tolerability.

The patient was admitted to the hospital again in 11 months after the first hospitalization. When questioned, it was found that soon after discharge she lowered the dose of sildenafil to 12.5 mg per day due to the complications of drug provision and the appearance of persistent hypotension (systolic blood pressure 80-90 mm Hg). Since discharge, the patient had three episodes of deterioration, which were accompanied by increased dyspnoea and edema, but she did not seek medical help.

At admission, she complained about dyspnoea at rest and with minimal physical activity (walking for a distance of 10 meters), intense pains of a stabbing character in the left half of the chest with irradiation into the left arm, arising without connection with physical activity, passing with a change in the position of the body or in 5-10 minutes after taking Valokardin, episodes of cardiopalmus, self-stopping, periodic swelling of the lower extremities.

Patient's condition is heavy, the skin is pale, pronounced blush on the cheeks, the pastosity of the shins. At auscultation of the lungs, breathing was carried out in all departments, with a hard tinge, without wheezing, respiratory rate – 20 breaths per minute. Percutally the relative border of the heart is widened to the right. At auscultation heart tones are rhythmic, the accent of the second tone over the projection of the pulmonary artery is heard, and also systolic sound above the projection of the tricuspid valve and diastolic noise along the left edge of the sternum are heard. Heart rate – 80 per minute, blood pressure 80/60 mm Hg. At palpation the abdomen was soft, painless. The liver protruded by 3 cm from under the edge of the costal arch, slightly painful at palpation. From the side of the urinary and nervous systems without particular features.

According to the electrocardiography, at admission, sinus rhythm with a heart rate of 65 per min., deviation of the electric axis of the heart to the right, atrial component change as p-pulmonale type, signs of myocardial hypertrophy of the right ventricle. When compared with ECG data in the dynamics there were no significant changes (Fig. 2). During hospitalization, the ECG was

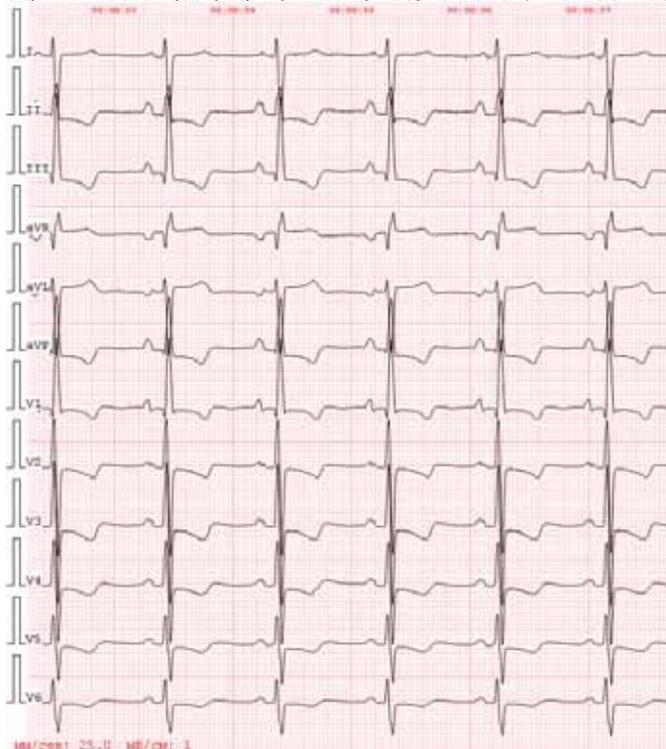


Figure 2. Electrocardiography of patient G. during second hospitalization

performed again against a background of pains in the chest, but the configuration of the complex remained unchanged.

According to chest radiography, focal and infiltrative changes are not detected, cells of focal and infiltrative changes are not detected, the pulmonary pattern is diffusely poor on the left and on the periphery to the right due to the vascular component, in the projection of the left root, extended and "chopped" segmental arteries are defined. In dynamics there is an increase in the size of the left root, the Moor coefficient and cardio-thoracic index (Table 2).

EchoCG in dynamics revealed an increase in the cavity and thickness of the anterior wall of the right ventricle, the pulmonary artery trunk and its right branch, and a decrease in the left ventricular end-diastolic dimension (Table 1).

According to ultrasound, signs of right ventricular heart failure as enlargement of the liver and stagnation in the liver, dilation of lower hollow veins and hepatic veins. MSCT of the chest with contrast enhancement was performed: the expansion of the pulmonary artery up to 5.3 cm, right pulmonary artery 4.4 cm, left pulmonary artery 3.9 cm. On the lower contour of the right pulmonary artery, a thrombus with a thickness of up to 1.2 cm is determined, stenosing artery lumen up to 35%, the thrombus extends to the mouth of the mid – lobe branch, obturating the lumen all over. The trunk of the pulmonary artery and the left pulmonary artery up to the level of the subsegmental branches are contrasted without stenotic changes. The right parts of the heart are markedly dilated. In the lungs, the pattern is diffusely enhanced, a "mosaic" perfusion of the lungs is determined. Fibrotic changes in the middle lobe of the right lung. The lumen of the trachea and large bronchi are free. The roots of the lungs are structural. The enlarged axillary and intrathoracic lymph nodes are not determined.

Thus, the patient was admitted to the hospital in an extremely severe condition due to the presence of high pulmonary hypertension because of recurrent pulmonary thromboembolism, as well as decompensation of chronic heart failure. Given persistent hypotension, the correction of previously selected therapy was made: diltiazem replaced with ivabradine 15 mg /day, warfarin with enoxapryrine 140 mg/day; given the persistent hypotension sildenafil was prescribed at a dose of 15 mg per day, with a further increase in the dose under the control of blood pressure. The presence of heart failure, the need for parenteral loop diuretics required the installation of a central catheter to infuse pressor amines, against which there was a temporary stabilization of blood pressure at a level of 90-110/60-80 mm Hg. The diuresis was positive (+ 300-500 ml). Inhalations of iloprost are added to the therapy – 20 µg / day.

Given the severity of the condition, persistent hypotension, negative diuresis, the inability to continue therapy with sildenafil and iloprost in prescribed doses, the patient was transferred to the Intensive Care Team, a central catheter was installed, infusion of dobutamine was started at a rate of 10 µg/kg/min, against which there was a relative increase in blood pressure to 95-105/62-70 mm Hg. On the bedside monitor, a sinus rhythm was recorded with signs of an overload of the right heart (Figure 3). Later there was a tendency to hypotension 80-85/64 mm Hg, in connection with which the speed of dobutamine was increased to 15 mcg/kg/min. Anuria remained throughout the observation period in the Intensive Care Team. Due to the appearance of vomiting, the increase in cough, dyspnea inhalation of iloprost was terminated. Against the background of ongoing therapy, including the infusion of dobutamine the patient suddenly lost consciousness and wheezed

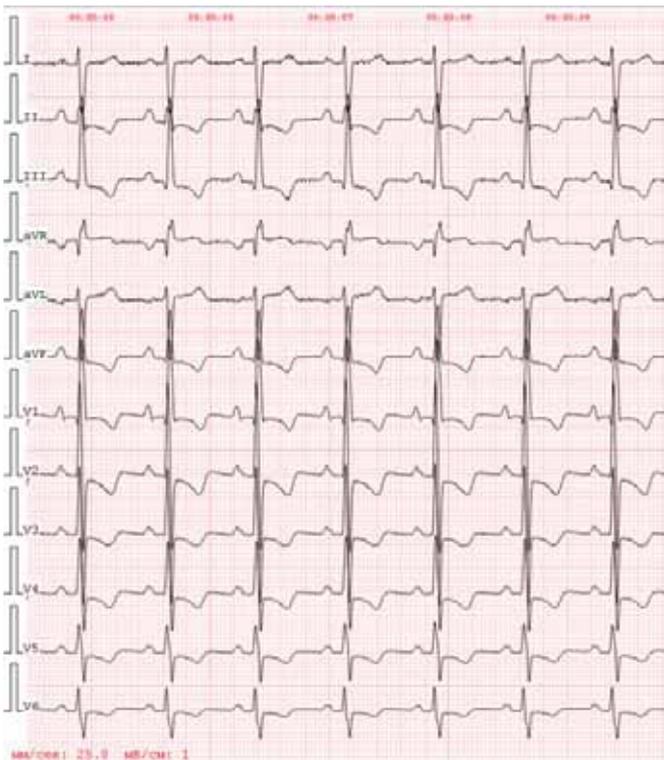


Figure 3. Electrocardiography of patient G. during second hospitalization at pain syndrome

in 7 hours. On the monitor – the decrease of the hemodynamically inefficient sinus rhythm to 30 beats/min and below, reanimation measures started: indirect heart massage, artificial ventilation by an Ambo bag, intravenous administration of atropine, epinephrine, intubation of the trachea performed, hardware-assisted ventilation started and intravenous infusion of adrenaline with increasing speed. When carrying out emergency echocardiography, you can notice the absence of a mechanical systole of the ventricles – electromechanical dissociation. Despite the resuscitation measures carried out within 50 minutes, it was not possible to restore cardiac and respiratory activity, biological death was ascertained.

An autopsy revealed a chronic thromboembolic syndrome, manifested itself with thromboembolism of the segmental branch of the pulmonary artery of the right lung, hemorrhagic infarction of the middle lobe of the right lung, atelectasis of the lower lobe of the right lung, chronic pulmonary heart. In addition, in the area of the tip of the right ventricle, a pale brown anemic section of irregular shape was found, measuring 4.0x2.5x2.0 cm. At histological research – the center of a necrosis in the field of an apex of the right ventricle, which appeared about a day ago. Coronary arteries of the heart are convoluted, yawn, the walls are thickened due to dense white and yellow plaques. Hemodynamically significant atherosclerotic lesion of the coronary arteries was not revealed. The immediate cause of death was acute pulmonary-cardiac failure.

Thus, in a patient with recurrent thromboembolism, high pulmonary hypertension, autopsy revealed an acute myocardial infarction against a background of almost unchanged coronary arteries, the clinical manifestations of which were poorly characterized for this disease. The patient complained of pains in the region of the heart, but they were atypical, and occurred with no connection with physical activity and stopped after taking sedative medication. The ECG initially had changes in the form of severe hypertrophy and right ventricular overload and in dynamics did not show changes, that are typical of AMI.

Isolated myocardial infarction of the right ventricle is extremely rare, in 1,9-4,2% of cases as a finding in autopsy [2]. The most common cause is atherosclerotic lesion (30-50% of all cases) of the right coronary artery, rarely – lesion of the envelope artery [3].

Previously it was believed that in the absence of significant coronary lesion, the right ventricular AMI is associated with RV myocardial hypertrophy [4]. Later, results of a study appeared in which AMI of the RV was found in 6 patients who died due to acute massive pulmonary embolism and without ventricular hypertrophy, while 5 patients had significant stenosing coronary lesions [5]. At the same time, there are several cases of detection of the right ventricular acute MI in patients with acute pulmonary embolism, no right ventricular myocardial hypertrophy, and hemodynamically insignificant coronary lesions (there were coronary artery stenoses <50%) [2]. Also, cases of development of AMI of the RV are described in newborns and infants in the presence of perinatal asphyxia, myocarditis, pulmonary dysplasia and pulmonary arterial hypertension of newborns [6].

Thus, in patients with pulmonary hypertension, especially with CTEPH, in the case of a sharp deterioration in the presence of pain syndrome and unstable hemodynamics, the right ventricular acute MI should be excluded. Differential diagnosis should also be performed with recurrence of thromboembolism in the pulmonary artery system, pulmonary artery dissection, compression of the left coronary artery trunk.

The reasons for the development of acute right ventricular ischemia in the absence of a significant atherosclerotic lesion of the coronary bed are not sufficiently studied at present time. Earlier, we showed the presence of signs of myocardial ischemia in patients with pulmonary arterial hypertension from synchronized single-photon emission computer tomography of the myocardium with ⁹⁹Tc-MIBI at rest and in combination with stress tests [7]. Probably, in conditions when the right ventricle works against the high pulmonary vascular resistance, sometimes it's enough to have a slight decrease in the total lumen of the pulmonary bed (for example, the embolism of one segment of the lung), an additional increase in pulmonary vascular resistance for the development of acute myocardial ischemia even without significant atherosclerotic lesion in oxygen [8]. Hypertrophy of the right ventricle should be considered as a predisposing factor in this situation. With respect to a similar mechanism of development of left ventricular ischemia, in 2013 the European Society for the Treatment of Stable Angina proposed the term "microvascular angina" [9].

Diagnosis of acute myocardial infarction of the right ventricle in patients with pulmonary hypertension is very difficult. Clinical signs are pain in the chest, arterial hypotension, swelling of neck veins, a symptom of Kussmaul (increased pressure in the neck veins and their expansion on the inspiration), with the absence of physical and radiographic signs of stagnation in the small circulatory system [3]. It is worth noting that such clinical symptoms are present in most patients with pulmonary hypertension in the clinically developed stage of the disease.

All patients with suspected acute myocardial infarction of the right ventricle need to perform ECG recording in V1 lead, and especially V3R and V4R (ST elevation ≥ 1 mm) [10], although under the conditions of the initially changed ECG with signs of hypertrophy and overload of the right heart, this can be of little informative. Additional Echocardiography may also be not informative: characteristic features of myocardial infarction of the right ventricle, such as an expansion of the right ventricular

cavity, increased right atrial pressure (up to 10 mm Hg or more) and tricuspid regurgitation are detected in all patients with pulmonary hypertension. Lesion of the right ventricle myocardium can be confirmed by a radionuclide study (accumulation of Tc pyrophosphate in the lesion or absence of microcirculation in the appropriate area) or by MRI with contrast.

Many questions remain regarding the tactics of therapy. In acute myocardial infarction of the right ventricle, an increase in blood flow to the right heart is recommended due to the intravenous administration of a volume substitution solutions (plasmoeexpanders) [10]. However, in conditions of high pulmonary vascular resistance, an increase in right ventricular preload is not advisable, since it can lead to the development of electromechanical dissociation. In the conditions of hypotension and oliguria, the appointment of sympathomimetics is justified. In this situation, the use of dobutamine is more preferable. It has been shown that the use of dobutamine leads to an increase in the cardiac index, right ventricular stroke volume [11]. Dobutamine also can reduce pulmonary vascular resistance, thereby decreasing the post-loading of the right ventricle, which is important for patients with pulmonary hypertension. However, dobutamine should be used with caution in patients with acute myocardial infarction, since at high doses it can lead to a heart rate increase and myocardial contractility, which leads to an increased need for oxygen and worsening of ischemia [12].

In acute myocardial infarction of the right ventricle, diuretics and, especially, peripheral vasodilators should be avoided. However, in patients with pulmonary hypertension, there are often manifestations of heart failure requiring the use of loop diuretics, and modern PAH-specific drugs are vasodilators and their cancellation is associated with the risk of pulmonary vascular resistance increase.

Thus, this clinical case and the analysis of literature data demonstrate that in patients with CTEPH, a sharp deterioration in the condition may be due to the development of an acute myocardial infarction of the right ventricle. The mechanisms of this complication have not been sufficiently studied until recently, the disease is diagnosed mostly posthumously, so treatment requires considerable caution. Nevertheless, timely diagnosis significantly increases the chances of a favorable outcome. Given the difficulties described above in managing patients with acute myocardial infarction of the right ventricle, it is advisable to pay more attention to early diagnosis of the disease, prevention of complications of pulmonary hypertension, careful monitoring of the state in the dynamics, timely correction of PAH-specific therapy.

BIBLIOGRAPHY

1. Ondrus T., Kanovsky J., Novotny N. et al. Right ventricular myocardial infarction: From pathophysiology to prognosis. *Exp Clin Cardiol.* 2013; 18(1): 27–30.
2. Garcia-Rojo M., Porras L., Ortega J., Carbajo M. Right ventricular acute infarct associated with massive acute arterial pulmonary thrombosis without coronary obliteration. An autopsy study. *The Electronic Journal of Autopsy* 2003:35-37
3. Ruda M.Ya., Golitsyn S.P., Gratsiansky N.A. Diagnostics and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation ECG. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2007; 6 (8), Annex 1: 415-500 [in Russian]
4. Carlson E.B., Reimer K.A., Rankin J.S. et al. Right ventricular infarction in patient pulmonary hypertrophy and normal coronary arteries. *Clin Cardiol* 1985;8:499-502.
5. Coma-Canella I., Gamallo C., Martinez Onsurbe P., Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 1988 May; 9(5):534-40.
6. Booth G.R., Thornton K., Jureidini S., Fleming R.E. Subendocardial infarction associated with ventricular hypertrophy in preterm infants with chronic lung disease. *Journal of Perinatology* (2008); 28:580–583
7. Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Valeeva E.G. et al. Myocardial ischemia in patients with pulmonary arterial hypertension. *Systemic hypertension.* 2015; 2 (4): 52-56 [in Russian]
8. Haji Sh.A., Movahed A. Right ventricular infarction – Diagnosis and Treatment. *Clin. Cardiol.* 2000; 23:473–482
9. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/28/eh.heartj.eht296>
10. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation ECG. *Clinical recommendations 2013.* http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Ostryj_infarkt_miokarda.pdf [in Russian]
11. Dell'Italia L.J., Starling M.R., Blumhardt R. et al. Comparative effects of volume loading, dobutamine, and nitroprusside in patients with predominant right ventricular infarction. *Circulation* 1985; 72:1327–1335
12. Instructions for the use of the drug dobutamine. https://medi.ru/instrukciya/dobutamin_3192 [in Russian]



Грацианская С.Е., Архипова О.А., Ананичева Н.А., Белкорей О.С., Давыдов А.И., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ВОЗМОЖНОСТЬ ОПТИМИЗАЦИИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗА СЧЕТ ЗАМЕНЫ БОЗЕНТАНА НА МАЦИТЕНТАН У ПАЦИЕНТКИ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА И СИНДРОМОМ ЭЙЗЕНМЕНГЕРА

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

РЕЗЮМЕ

Пациентке с диагнозом легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), ассоциированной с врожденным пороком сердца (дефектом межжелудочковой перегородки), синдромом Эйзенменгера была начата ЛАГ-специфическая терапия антагонистом рецепторов эндотелина (АРЭ) – бозентаном. На фоне лечения состояние больной оставалось стабильным, однако ко второму году терапии отмечалась отрицательная дина-

мика в виде усиления одышки и снижения толерантности к физическим нагрузкам и увеличения правых отделов сердца. Терапия бозентаном заменена на мацитентан. Через год после смены терапии отмечено улучшение функционального статуса. Кроме того, на фоне терапии мацитентаном больной было успешно произведено гинекологическое оперативное вмешательство с общей анестезией.

Ключевые слова: синдром Эйзенменгера, мацитентан

Сведения об авторах:

Архипова Ольга Александровна	к.м.н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России. 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а. Тел.: 8-495-414-68-33.
Давыдов Александр Ильгизирович	д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. Тел.: 8 (499) 782-3341.
Мартынюк Тамила Витальевна	д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России. 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а. Тел.: 8-495-414-64-50.
Ананичева Наталья Александровна	врач-кардиолог высшей квалификационной категории, заведующая кардиологическим отделением городской клинической больницы им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы, 115446, г. Москва, Коломенский проезд, 4. Тел.: 8 (499) 782-30-51, n.ananicheva@mail.ru
Белкорей Ольга Сергеевна	врач 1-й квалификационной категории, врач-кардиолог городской поликлиники №218 127642, г. Москва, пр-д Шокальского, 8. Тел.: 8 (499) 790-32 68, gp218@zdrav.mos.ru
Чазова Ирина Евгеньевна	Академик РАН, профессор, директор института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России. Тел.: 8-495-414-63-05.
Автор, ответственный за связь с редакцией: Грацианская Светлана Евгеньевна	аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России. 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а. Тел. 8-495-414-68-42, s.gratsianskaya@gmail.com

✉ s.gratsianskaya@gmail.com

Для цитирования: Грацианская С.Е., Архипова О.А., Ананичева Н.А. и соавт. Клинический случай: возможность оптимизации специфической терапии за счет замены бозентана на мацитентан у пациентки с врожденным пороком сердца и синдромом Эйзенменгера. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Февраль 25; 1:72-76 / Gratsianakaya S.Ye., Arkhipova O.A., Ananicheva N.A. et al. Case report: the possibility of specific therapy optimization by switching from bosentan to macitentan in a patient with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:72-76 [in Russian]

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ассоциированная с врожденными пороками сердца (ВПС) (ЛАГ-ВПС) с наличием внутрисердечных или внесердечных шунтов является следствием постоянной перегрузки повышенным объемом малого круга кровообращения и повышения легочного сосуди-

стого сопротивления (ЛСС) [1]. Несмотря на сходство с точки зрения гистологического поражения легких, ЛАГ-ВПС заметно отличается от других форм ЛАГ. Согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов по диагностике и лечению ЛГ 2015 года, в клинической классификации выделяют четыре

Таблица 1. Показания к применению: бозентан vs мацитентан

Бозентан	Мацицентан
для лечения легочной артериальной гипертензии II–IV ФК (ВОЗ) с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических симптомов у взрослых и детей старше 2 лет	для длительного лечения ЛАГ в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии у взрослых пациентов с ФК II или III для предотвращения прогрессирования ЛАГ (смерть или потребность в назначении в/в или п/к про-станоидов, или трансплантация легких, или предсердная септостомия или другое клиническое ухудшение ЛАГ)
<ul style="list-style-type: none"> - ИЛГ/наследуемая; - ЛАГ, ассоциированная с системной склеродермией при отсутствии значимого интерстициального поражения легких; - ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца, в частности, при синдроме Эйзенменгера. 	<ul style="list-style-type: none"> - идиопатическая и наследственная ЛАГ, - ЛАГ, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани, - ЛАГ, ассоциированная с корригированным протым врожденным пороком сердца.

основные группы ЛАГ-ВПС: 1) синдром Эйзенменгера, 2) ЛАГ, ассоциированная с преимущественно системно-легочными шунтами, 3) ЛАГ при малых, случайных дефектах, 4) ЛАГ после хирургической коррекции пороков [2].

Особой формой ЛАГ-ВПС является синдром Эйзенменгера, который характеризуется начальным системно-легочным шунтом, приводящим к прогрессированию ЛАГ, реверсии или двунаправленному шунтированию крови и развитию цианоза. Пациенты с синдромом Эйзенменгера имеют яркую симптоматику с низким качеством жизни и тяжелыми функциональными ограничениями. Кроме того, клиническая картина помимо центрального цианоза, одышки, утомляемости, может включать кровохарканье, синкопальные состояния и проявления правожелудочковой сердечной недостаточности. Снижение насыщения артериальной крови кислородом приводит к нарушению гемостаза, тромбоцитопении, в связи с чем пациенты находятся в зоне риска развития, как кровотечения, так и тромбоза [3]. Однако, несмотря на выраженные клинические проявления, снижающие качество жизни, выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера разительно выше по сравнению с больными идиопатической ЛАГ (ИЛГ). Так, 5-летняя выживаемость при синдроме Эйзенменгера составляет более 80%, тогда как 3-летняя выживаемость при ИЛГ составляет 20-30% [4].

После успешного завершения рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования BREATHE-5 бозентан, как представитель класса антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ), был одобрен для терапии ЛАГ-ВПС и синдрома Эйзенменгера [5]. У 54 больных к 16 неделе терапии бозентан приводил к достоверному снижению легочного сосудистого сопротивления, приросту дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ).

В 2015 г. в нашей стране появился новый двойной антагонист ЭТ-1 мацитентан, который был создан с целью оптимизации тканевых эффектов препарата за счет повышения липофильности [6] (табл. 1).

В настоящее время проходят клинические исследования с целью определения клинической эффективности мацитентана при синдроме Эйзенменгера. Кроме того, интенсивно накапливаются клинические данные в пользу стратегии переключения АРЭ – замены бозентана или амбризентана на мацитентан у пациентов с ЛАГ. Хотя в Европейских Рекомендациях 2015 года этот вопрос не рассматривается, как не имеющий обширной доказательной базы. Российскими экспертами разработаны

Таблица 2. Возможности оптимизации терапии АРЭ: бозентан/амбризентан → мацитентан

1. Учитывать профиль лекарственных взаимодействий (БОЗЕНТАН + СИЛДЕНАФИЛ)

Замена на мацитентан желательна у пациентов, принимающих бозентан и силденафил, в связи с установленным межлекарственным взаимодействием – изменением фармакокинетики и, соответственно, концентрации силденафила при совместном применении с бозентаном.

2. Замена на мацитентан желательна у пациентов, принимающих **бозентан и варфарин**, который достаточно часто применяется в качестве симптоматической терапии у больных с ЛАГ и требует тщательного контроля МНО.

При приеме бозентана снижается эффективность **гормональных контрацептивов**, что требует применения двойной контрацепции у женщин детородного возраста. Мацицентан не влияет на фармакокинетику варфарина и пероральных контрацептивов.

3. Пациенты с ЛАГ, ассоциированной с **системной склеродермией**, имеющие наихудший прогноз среди всех этиологий ЛАГ. Такие препараты, как мацитентан и риоцигуат, доказавшие свою эффективность в отношении долгосрочных исходов в рандомизированных клинических исследованиях, предложено называть препаратами 2 поколения (в отличие от препаратов 1го поколения – бозентана и силденафила, влияющих, в основном, на симптоматику ЛАГ).

4. Пациентам, с впервые выявленной ЛАГ и не получившим ранее ЛАГ-специфическую терапию, следует рассматривать **мацитентан как препарат первого выбора**: он имеет наилучшие показатели эффективности (влияние на прогноз – риск и частоту госпитализаций, риск событий заболеваемости и смертности), лучший профиль межлекарственных взаимодействий и переносимости, а также доказанное положительное влияние на качество жизни этих тяжелых больных.

5. Приоритет мацитентана при признаках нарушений функции печени у больных ЛАГ.

Пациенты, у которых на фоне терапии бозентаном отмечается или ранее отмечалось повышение трансаминаз, а также при отсутствии возможности проведения печеночных проб.

правила по оптимизации терапии определены категории пациентов, нуждающихся в подобной тактике (табл. 2) [7].

В качестве примера, иллюстрирующего возможность и эффективность перехода с терапии бозентаном на мацитентан при недостижении целей лечения, представим клинический случай пациентки с ВПС, синдромом Эйзенменгера.

Больная Б., 1976 года рождения, наблюдается в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ России института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с декабря 2014 года. Из анамнеза жизни и заболевания известно, что в возрасте 1,5 лет был выявлен врожденный порок сердца – дефект межжелудочковой перегородки. От предложенной хирургической коррекции порока в возрасте 2 лет родители отказались. С детства пациентка отмечает одышку при нагрузках, в связи с чем школу посещала нерегулярно, отставала в физическом развитии от сверстников. Постепенно снижалась толерантность к физическим нагрузкам, появился цианоз видимых слизистых. Со слов пациентки, в возрасте 10-12 лет диагностирована высокая легочная гипертензия, синдром Эйзенменгера. На фоне отсутствия с момента выявления легочной гипертензии ЛАГ-специфической терапии состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, периодически стали возникать эпизоды кровохарканья, усиливался акроцианоз, нарастала одышка при физических нагрузках.

По данным Эхо-КГ от 2009 года, размер дефекта МЖП составил от 2.5 см до 3.3 см, визуализировался двунаправленный сброс, высокая легочная гипертензия (СДЛА – 80 мм рт. ст.) (синдром Эйзенменгера), расширение правых отделов сердца, гипертрофия правого желудочка, признаки стенозирования выходного тракта ПЖ легкой степени.

В связи с резким ухудшением состояния в виде значительного снижения толерантности к физическим нагрузкам, появления за грудиной болей, эпизоды учащенного сердцебиения, отеков нижних конечностей, пресинкопальных состояний в 2014 году впервые госпитализирована в НМИЦ кардиологии.

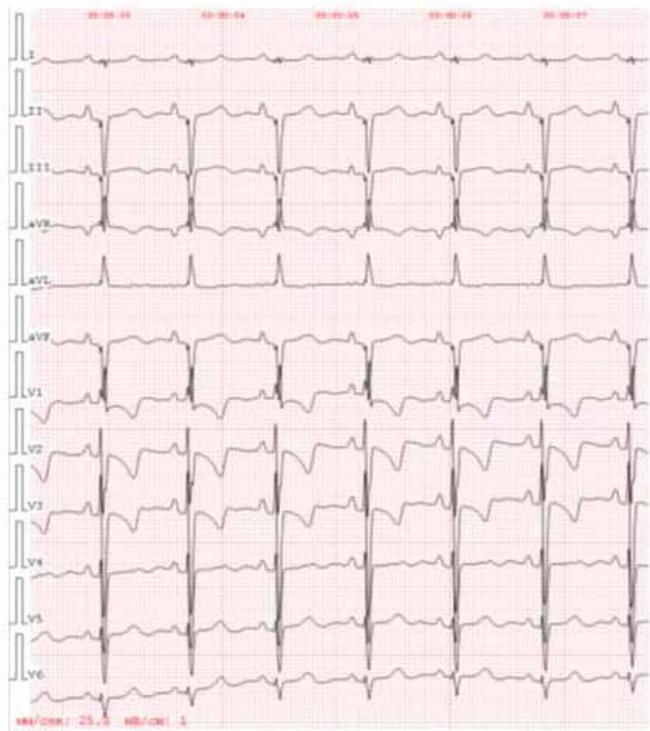


Рисунок 1. Электрокардиограмма пациентки Б. (2014 год)

При объективном осмотре больной состояние средней тяжести, индекс массы тела=23кг/м². Акроцианоз, цианоз кожных покровов дистальных фаланг верхних и нижних конечностей, подбородка. Дистальные фаланги пальцев в виде "барабанных палочек", ногти по типу "часовых стекол". В лёгких дыхание проводилось во все отделы, с жестким оттенком, ЧДД – 18 в минуту. При аускультации тоны сердца ясные, ритм правильный; акцент II тона над легочной артерией. Выслушивался грубый систолический шум над всеми точками аускультации, с эпицентром вдоль левого края грудины. АД 130/80 мм рт. ст., ЧСС 90 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Пастозность голеней и стоп.

По данным электрокардиографии (ЭКГ) ритм синусовый, ЧСС 77 уд/мин., изменение предсердного компонента с признаками P-pulmonale, отклонение электрической оси сердца влево. Блокада правой ножки и передне-верхней ветви левой ножки. Признаки изменения миокарда вследствие гипертрофии правого желудочка, признаки комбинированной гипертрофии желудочков (рис. 1).

По результатам рентгенографии органов грудной клетки: лёгкие без инфильтративных изменений. Легочный рисунок усилен за счет сосудистого компонента. Выявлены признаки ЛАГ: повышение коэффициента Мура до 28%, коэффициента Люпи – до 33%. Корни лёгких не расширены, ширина правого корня 16 мм. Кардиоторакальный индекс (КТИ) – 51%. Заключение: увеличение правых отделов сердца. Артериальная легочная гипертензия (гиповолемия). По данным ЭхоКГ подтвержден ВПС: большой подаортальный ДМЖП (с двунаправленным сбросом крови), дэкстрапозиция аорты, гипертрофия правого желудочка, стеноз лёгочной артерий (клапанный), лёгкая степень, высокая артериальная лёгочная гипертензия (синдром Эйзенменгера). Выявлена гипертрофия миокарда ПЖ (толщина передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ) – 1,3 см), расчетное систолическое давление легочной артерии (СДЛА) составило 100 мм рт. ст. При оценке функции внешнего дыхания патологии не выявлено, жизненная емкость легких и показатели вентиляции были в пределах возрастной нормы. По данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких – данных за острую тромбоэмболию в систему легочной артерии не получено. Признаки сброса крови из малого круга кровообращения в большой. По данным МРТ сердца – дефект межжелудочковой перегородки с двунаправленным сбросом, соотношение системного и легочного кровотоков 1:1,3, небольшое количество жидкости в полости перикарда. Катетеризация правых отделов сердца не проводилась в связи с отсутствием показаний. Для оценки функциональной способности проводился тест 6-минутной ходьбы с оценкой степени одышки по шкале Борга. Пройденная дистанция в тесте составила 310 метров, одышка 3 балла (умеренная).

Учитывая тяжесть состояния пациентки и недостаточность кровообращения, обусловленную наличием высокой легочной гипертензии вследствие синдрома Эйзенменгера, пациентке по жизненным показаниям за время госпитализации инициирована ЛАГ-специфическая терапия бозентаном в начальной дозировке 125 мг/сут. Учитывая наличие признаков недостаточности кровообращения, пациентке был рекомендован прием диуретиков (спиронолактон 25 мг/сут, торасемид 2,5 мг 2 раза/неделю).

После выписки состояние пациентки оставалось стабиль-

ным, однако сохранялись жалобы на одышку при незначительных нагрузках, низкую толерантность к нагрузкам. В амбулаторном порядке титрация дозы бозентана не производилась. В декабре 2015 года в связи с отрицательной динамикой по данным комплексного обследования (ЭХО-КГ, рентгенография органов грудной клетки) бозентан увеличен до 250 мг/сут. Однако дистанция ходьбы увеличилась до 350 метров (+40 м).

При обследовании в декабре 2016 года на терапии бозентаном 250 мг/сут также отрицательная динамика в виде снижения пройденной дистанции в Т6МХ с 350 до 326 м, повышения СДЛА до 115 мм рт. ст. (по данным ЭХО-КГ), повышением коэффициента Мура до 39% (по данным рентгенографии органов грудной клетки). Учитывая недостижение целей терапии, принято решение о замене бозентана на мацитентан в дозе 10 мг/сут.

Кроме того, в 2015 г. установлен диагноз подслизистой миомы матки. Пациентка предъявляла жалобы на обильные учащенные маточные кровотечения, вызывающие железодефицитные состояния. Рекомендовано хирургическое лечение, однако последнее не проводилось из-за высокого риска интра- и постоперационных осложнений. Консилиум принял решение о проведении хирургического вмешательства в объеме трансцервикальной миомэктомии (гистерорезектоскопия). От предложенного лечения пациентка отказывалась. В современных российских и зарубежных рекомендациях проблеме железодефицитных состояний уделяется особое внимание. Дефицит железа определяется у 56% больных с синдромом Эйзенменгера. У этой категории больных показано, что дефицит железа может привести к ухудшению переносимости физических нагрузок и, вероятно, повышению смертности независимо от тяжести анемии. Требуется регулярный мониторинг за состоянием обмена железа у всех больных с ЛАГ для своевременного определения дефицита железа и назначения терапии железосодержащими препаратами. В ряде исследований показано, что при ЛАГ нарушается абсорбция железа, поэтому внутривенное назначение может считаться предпочтительным, хотя контролируемые исследования в этой области не проводились [2]. Поэтому вопрос о коррекции гинекологической патологии представлялся чрезвычайно важным. В дальнейшем (09.2017) пациентка вновь обращается в ГКБ им. С.С. Юдина ДЗ г. Москвы с жалобами на усиление менструального кровотечения и еще большее уменьшение межменструального периода. Предыдущее решение повторного консилиума остается в силе, несмотря на значимое увеличение подслизистой опухоли матки – 58×46 мм. 13.09.17 произведено оперативное вмешательство: гистерорезектоскопия. Трансцервикальная миомэктомия. Выскабливание слизистых шеечного канала и тела матки. Тотальная абляция эндометрия. Перевязка нисходящих ветвей маточных артерий. В качестве анестезиологического пособия выбрана общая анестезия с искусственной вентиляцией легких. Перед индукцией в общую анестезию, под местной анестезией произведена пункция и катетеризация правой лучевой артерии по методике Сельдингера катетером 20 G., начато проведение инвазивного мониторинга АД. Так же до индукции под ультразвуковым контролем пунктирована и катетеризована правая внутренняя яремная вена двухпросветным катетером, один порт которого использовался для проведения инфузионной терапии и введения лекарственных препаратов, другой – для введения катехоламинов (норадреналина). Инфузия норадреналина начата так же до индукции в общую анестезию, с целью поддержания систолического

артериального давления выше 140 мм рт. ст. и снижения внутрисердечного сброса справа налево. Хирургическое вмешательство прошло в штатном режиме общей длительностью 25 мин, интраоперационная кровопотеря оценена менее 50,0 мл. После операции пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии для наблюдения. Выписана из стационара на 3-и сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить лечение, ранее согласованное с кардиологом.

При контрольном обследовании в НМИЦ кардиологии пациентке, получающей мацитентан 10 мг/сут, через 3 месяца после оперативного лечения с использованием общей анестезии по результатам ЭХО-КГ и рентгенографии органов грудной клетки сохраняется стабильное состояние. По данным Т6МХ дистанция увеличилась с 326 м до 350 м. Уровень железа крови в норме.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует возможности перехода с терапии бозентаном на мацитентан в случае неэффективности и не достижения целей на фоне терапии бозентаном у пациентов с ЛАГ-ВПС и синдромом Эйзенменгера, данная замена является безопасной и хорошо переносимой. Эффективность терапии АРЭ с точки зрения воздействия на толерантность к физическим нагрузкам, как минимум, сохраняется.

Данный клинический случай соответствует данным проспективного наблюдательного исследования у 43 взрослых пациентов с ЛАГ-ВПС (75% – с синдромом Эйзенменгера, 40% – с синдромом Дауна), в возрасте 45±13 лет, которые получали терапию бозентаном в амбулаторных условиях [8]. Медиана периода терапии бозентаном составила 7,2 года (5,0–8,1). 10 пациентов (23%) получали комбинированную терапию бозентаном/силденафилом. Исходно и через 6 месяцев после начала терапии мацитентаном оценивались следующие параметры: госпитализация по поводу сердечной недостаточности, синкопе, ФК III или IV (ВОЗ), Д6МХ, сатурация кислородом артериальной крови (SaO₂), уровни ферритина, NT-proBNP, систолическая экскурсия трикуспидального кольца (TAPSE). К 6 месяцу наблюдения доля пациентов с ФК III-IV (ВОЗ) уменьшилась с 48% до 23% (p=0,004), уровни NT-proBNP снизились с 723 нг/л до 488 нг/л (p=0,019), TAPSE улучшился с 19±4 до 21±5 мм (p=0,002). Наблюдалась хорошая переносимость терапии мацитентаном. Серьезные нежелательные явления отсутствовали.

В другое проспективное исследование вошло 15 пациентов с ЛАГ-ВПС в возрасте 38±16 лет, получающих терапию мацитентаном [9]. Шесть пациентов изначально принимали мацитентан, и девяти больным бозентан был заменен на мацитентан в целях улучшения лекарственного взаимодействия. Медиана периода терапии мацитентаном составила 289 (0–694) дней до даты включения в исследование. В результате, все пациенты, включенные в исследование, имели значительный прирост дистанции в Т6МХ: от медианы в 286 м (120–426) до 360 м (150–450) (p<0,05). SaO₂ в покое улучшились с 83% в среднем (77–95%) до 91% (77–96%) и после ходьбы с 78% (48–90%) до 79% (62–96%). Эпизодов нарушения функции печени не отмечалось.

Для оценки стратегии оптимизации лечения АРЭ у больных с ЛАГ, учитывая важность проблемы и недостаточный опыт применения мацитентана в клинической практике, представляется рациональным инициировать российскую программу длительного наблюдения за такими пациентами под эгидой Национального регистра.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lowe B.S., Therrien J., Ionescu-Iltu R., et al. *Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population impact on outcomes.* *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 538–546. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.033.
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. *Итоги Европейского конгресса кардиологов 2015 года: новая версия рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии.* *Евразийский кардиологический журнал*, 2015; 4: 3-10 / Chazova I.Ye., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N. *According to the results of the European congress of cardiology 2015: new version of guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.* *Eurasian heart journal*, 2015; 4: 3-10 [in Russian].
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. *Легочная гипертензия. М: Практика, 2015 / Chazova I.Ye., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. M: Practice, 2015 [in Russian].*
4. Beghetti M., Galiè N. *Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension.* *J Am Coll Cardiol.* 2009 Mar 3; 53(9):733-40. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.025.
5. Galiè N., Beghetti M., Gatzoulis M.A. et al. *Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study.* *Circulation.* 2006; 114 (1): 48-54.
6. Wagner O.F., Christ G., Wojta J. et al. *Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells.* *J Biol Chem* 1992; 267:16066–16068.
7. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. *Оптимизация специфической терапии легочной артериальной гипертензии: возможности применения антагонистов рецепторов эндотелина.* *Евразийский кардиологический журнал*, 2017; 2: 20-27 / T.V. Martynyuk, S.N. Nakonechnikov, I.Ye. Chazova. *Optimization of specific therapy for pulmonary arterial hypertension: the possibilities of using endothelin receptor antagonists.* *Eurasian heart journal*, 2017; 2: 20-27 [in Russian].
8. Blok I.M., Riel A., A. van Dijk, et al. *From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement?* *Intern J Cardiol* 2017; 227: 51-52.
9. Herbert, S. et al. *Early Experience of Macitentan for Pulmonary Arterial Hypertension in Adult Congenital Heart Disease.* *Heart, Lung and Circulation* , Volume 26, Issue 10 , 1113 – 1116.



Gratsianakaya S.Ye., Arkhipova O.A., Ananicheva N.A., Belkorey O.S., Davydov A.I., Martynyuk T.V., Chazova I.Ye.

CASE REPORT: THE POSSIBILITY OF SPECIFIC THERAPY OPTIMIZATION BY SWITCHING FROM BOSENTAN TO MACITENTAN IN A PATIENT WITH CONGENITAL HEART DISEASE AND EISENMENGER SYNDROME

National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

A patient with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with congenital heart disease (ventricular septal defect) and Eisenmenger syndrome was started on an endothelin receptor antagonist bosentan. With treatment, the patient's condition had been stable, however, by the second year, worsening shortness of breath, reduced exercise tolerance and an increase of the right

heart were noted. Bosentan was switched to macitentan. After a year of this pathogenetic therapy, an improvement in functional status was registered. Moreover, while on macitentan, the patient has successfully undergone a gynecological surgical procedure under general anesthesia.

Key words: Eisenmenger syndrome, macitentan

Information about authors:

Arkhipova Olga A.	PhD, Researcher of the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15a.
Davydov Alexander I.	MD, PhD, DSc, professor of medicine at the chair of obstetrics, gynaecology and perinatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russian Federation, phone: 8 (499) 782-3341.
Martynyuk Tamila V.	MD, leading researcher, Head of the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15a.
Ananicheva Natalia A.	MD, high category cardiologist, head of the cardiological department of the S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Department of Health Kolomenskii proezd, 4, Moscow, 115446, Russian Federation, 8 (499) 782-30-51, n.ananicheva@mail.ru
Belkorey Olga S.	MD, 1st category physician, cardiologist at the City Polyclinic No 218 8, pr-d Shokal'skogo, Moscow, 127642, Russian Federation, 8 (499) 790-32-68, gp218@zdrav.mos.ru
Chazova Irina Ye.	Academician of Russian Academy of Science, MD, Director of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15a.
Responsible for correspondence: Gratsianakaya Ye.	Postgraduate student of the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15a, s.gratsianskaya@gmail.com, tel. 8-495-414-68-42

✉ s.gratsianskaya@gmail.com

For citation: Gratsianakaya S.Ye., Arkhipova O.A., Ananicheva N.A. et al. Case report: the possibility of specific therapy optimization by switching from bosentan to macitentan in a patient with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:78-81

Pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with congenital heart defects (CHD) (PAH-CHD) with the presence of intracardiac or extracardiac shunts is a consequence of constant overload with an elevated volume of the pulmonary circulation and an increase in pulmonary vascular resistance (PVR) [1]. Despite the similarity in terms of histological damage of the lungs, PAH-

CHD differs markedly from other forms of PAH. There are four main groups of PAH-CHD in the clinical classification according to the Guidelines of European Society of Cardiology for diagnosis and treatment of PH, 2015: 1) Eisenmenger syndrome; 2) PAH associated with systemic-to-pulmonary shunts; 3) PAH with small, coincidental cardiac defects, 4) PAH after defect closure [2].

Table 1. Indications for use: bosentan vs macitentan

Bosentan	Macitentan
for the treatment of pulmonary arterial hypertension II-IV FC (WHO) in order to improve exercise tolerance and clinical symptoms of adults and children over 2 years	as monotherapy or in combination, is indicated for the long-term treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in adult patients of WHO Functional Class (FC) II to III to prevent the progression of PAH (death or initiation of intravenous (i.v.) or subcutaneous (s.c.) prostanoids, or atrial septostomy, or lung transplantation, or other worsening of PAH)
<ul style="list-style-type: none"> - IPAH / heritable; - PAH associated with systemic sclerosis in the absence of significant interstitial lung injury; - PAH, associated with congenital heart disease, in particular, with Eisenmenger syndrome. 	<ul style="list-style-type: none"> - idiopathic and heritable PAH, - PAH, associated with connective tissue diseases, - PAH, associated with a corrected simple congenital heart disease.

A special form of PAH-CHD is Eisenmenger syndrome, which is characterized by an initial systemic-to-pulmonary shunt leading to the progression of PAH, reversion or bi-directional blood bypass and the development of cyanosis. Patients with Eisenmenger syndrome have a vivid symptoms with a low quality of life and severe functional limitations. In addition, the clinical picture besides central cyanosis, dyspnoea, fatigue, may include hemoptysis, syncope, and manifestations of right ventricular heart failure. Reduction in saturation of arterial blood with oxygen leads to disruption of hemostasis, thrombocytopenia, due to which these patients are at risk of developing both bleeding and thrombosis [3]. However, despite pronounced clinical manifestations that reduce the quality of life, the survival of patients with Eisenmenger syndrome is strikingly higher compared with patients with idiopathic PAH (IPAH). Thus, the 5-year survival rate with Eisenmenger syndrome is more than 80%, whereas the 3-year survival with IPAH is 20-30% [4].

After the successful completion of a randomized, double-blind, placebo-controlled study BREATHE-5, bosentan, as a representative of endothelin receptor antagonists (ERA) class, was approved for the therapy of PAH-CHD and Eisenmenger syndrome [5]. Among 54 patients at the 16th week of therapy, bosentan led to a significant decrease in pulmonary vascular resistance and increase a distance in 6-minute work test (6MWT).

In 2015 in our country, a new dual antagonist ET-1 macitentan appeared, which was created to optimize the tissue effects of the drug due to increased lipophilicity [6] (Table 1).

Currently, clinical trials are under way to determine the clinical efficacy of macitentan in case of Eisenmenger syndrome. In addition, clinical data are intensively accumulating in favor of the strategy for switching ERA from bosentan or ambrisentan to macitentan for patients with PAH. Although in the European Guidelines of 2015 this issue is not considered as having no extensive evidence base. Russian experts have developed rules for optimizing therapy, identified categories of patients in need of such tactics (Table 2) [7].

As an example illustrating the possibility and effectiveness of the switching from bosentan to macitentan in the absence of treatment goals, we present the clinical case of a patient with PAH-CHD, Eisenmenger syndrome.

Patient B., born in 1976, is observed in “National Medical Research Center of Cardiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov since December 2014. It is known that at the age of 1,5 years CHD (ventricular septum defect (VSD)) was revealed. Parents refused from the proposed surgical defect correction at the age of

2 years. Since childhood, the patient has noted exertional dyspnea that caused irregular school attending, lagged behind in physical development from peers. Gradually tolerance to physical activity decreased, cyanosis appeared. High pulmonary hypertension, Eisenmenger syndrome was diagnosed at the age of 10-12

Table 2. Opportunities for optimizing ERA therapy: bosentan/ ambrisentan → macitentan

1. Take into account the profile of drugs interactions (BOSENTAN + SILDENAFIL)

Switching to macitentan is desirable for patients taking bosentan and sildenafil, in connection with the established drug interaction - a change in the pharmacokinetics and, accordingly, the concentration of sildenafil when combined with bosentan.

2. Substitution for macitentan is desirable for patients taking bosentan and warfarin, which is often used as symptomatic therapy for patients with PAH and requires careful monitoring of INR.

Taking bosentan, the effectiveness of hormonal contraceptives decreases, which requires the use of dual contraception for women of childbearing age. Macitentan does not affect the pharmacokinetics of warfarin and oral contraceptives.

3. Patients with PAH associated with systemic sclerosis that have the worst prognosis among all etiologies of PAH. Such drugs as macitentan and riociguat, which proved to be effective for long-term outcomes in randomized clinical trials, were suggested to be called drugs of the 2nd generation (unlike 1st-generation drugs - bosentan and sildenafil, affecting mainly the symptoms of PAH).

4. For newly diagnosed patients with PAH and not previously treated PAH-specific therapy, macitentan should be considered as the first choice drug: it has the best performance indicators (impact on prognosis - risk and hospitalization rate, risk of morbidity and mortality events), the best profile of drug interactions and tolerability, as well as the proven positive impact on the quality of life of these severe patients.

5. Priority of macitentan on signs of liver function abnormalities of patients with PAH.

Patients who, on the background of bosentan therapy, are noted or previously noted an increase of transaminases, and also in the absence of the possibility of carrying out liver tests.

years. The patient's condition progressively worsened, episodes of hemoptysis periodically began, acrocyanosis increased, and dyspnea increased during physical activities.

On ECHO in 2009, the size of the VSD was 2,5-3,3 cm, a bi-directional discharge, high pulmonary hypertension (sPAP – 80 mmHg) (Eisenmenger syndrome), right heart enlargement, right ventricular hypertrophy, signs of mild level stenosis of the RV output tract.

Due to significant decrease in tolerance to physical activities, chest pain occurrence, episodes of palpitations, edema of the lower limbs, presyncope the patient was first hospitalized to the NMRC of Cardiology in 2014.

According to the physical examination the body mass index was 23 kg /m², there were acrocyanosis, cyanosis of the distal phalanx of the upper and lower limbs skin, chin, "drumsticks" fingers and "watch glass" nails. In the lungs, breathing was carried out in all departments, with a stiff hue, with breathe rate – 18 per minute. During auscultation, heart sounds were clear, the rhythm was correct; the accent on pulmonary artery. A rough systolic murmur over all auscultation points was heard, with an epicenter along the left edge of the sternum. Blood pressure was 130/80 mm Hg, heart rate – 90 per minute. The abdomen was soft, painless. The liver was not enlarged. There was lower limbs pastosity.

According to electrocardiography (ECG) the rhythm was sinus, heart rate was 77 beat per minute, P-pulmonale atrial component. Right bundle branch block and left antero-upper branch block. Signs of myocardial changes due to right ventricular hypertrophy, signs of combined ventricular hypertrophy (Fig. 1).

According to the results of chest X-ray: lungs are without infiltrative changes. The pulmonary pattern is strengthened due to the vascular component. The signs of PAH are revealed. Pulmonary arteries are not enlarged, the width of the right branch is 16 mm. Cardiothoracic index (CTI) – 51%. Conclusion: right heart enlargement. Arterial pulmonary hypertension (hypovolemia).

On ECHO, CHD has been confirmed: a large VSD (with bi-directional discharge of blood), an overriding aorta, right ventricular hypertrophy, mild pulmonary stenosis, high arterial pulmonary

hypertension (Eisenmenger syndrome). The RV hypertrophy (the thickness of the right ventricle anterior wall (TAWRV) was 1.3 cm), the calculated sPAP was 100 mm Hg. On spirometry the pathology was not revealed.

A ventilation-perfusion lung scan didn't demonstrate acute thromboembolism. There were signs of a blood discharge from the pulmonary to the systemic circulation. A heart magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated VSD with bi-directional discharge, the ratio of systemic and pulmonary blood flow is 1: 1,3, a small amount of fluid in the pericardial cavity. Right heart catheterization was not performed due to the lack of evidence. To assess the exercise capacity, a 6-minute walk test was performed to assess the degree of Borg dyspnoea score. The passed distance in the test was 310 meters, dyspnea 3 points (moderate).

Considering the severity of the patient's condition and circulatory insufficiency due to the presence of high pulmonary hypertension and Eisenmenger syndrome, PAH-specific therapy with bosentan at an initial dosage of 125 mg per day was initiated. Considering the signs of circulatory insufficiency, the patient was recommended to take diuretics (spironolactone 25 mg per day, torasemide 2,5 mg 2 times per week).

After discharge, the patient's condition remained stable, but complaints of shortness of breath with minor physical activity, low exercise tolerance remained. In an outpatient setting, the dose of bosentan was not titrated. In December 2015, due to the negative dynamics according to the comprehensive survey (echocardiography, chest X-ray) bosentan was increased to 250 mg per day. However, the walking distance increased to 350 meters (+40 m).

In December 2016, when bosentan therapy was 250 mg per day, negative dynamics were also observed – decreased distance in 6-minute walking test from 350 to 326 m, an increase in sPAP to 115 mm Hg, an enlargement of right heart (according to chest X-ray). Considering the failure to achieve the treatment goals, it was decided to switch from bosentan to macitentan at a dose of 10 mg per day.

In addition, in 2015, the diagnosis of submucosal uterine fibroids has been established. The patient complained of copious uterine bleeding causing iron deficiency. Surgical treatment was recommended, but the latter was not performed because of the high risk of intra- and post-operative complications. The council of physicians decided to perform a surgical intervention in the volume of transcervical myomectomy (hysteroscopy). From the proposed treatment the patient refused. In Russian and International guidelines, the problem of iron deficiency is given special attention. Iron deficiency is defined in 56% of patients with Eisenmenger syndrome. In this category of patients, it has been shown that iron deficiency can lead to a worsening of exercise tolerance and, possibly, an increase in mortality, regardless of the severity of the anemia. It is necessary to monitor regularly the iron level of all patients with PAH for the timely determination of iron deficiency and the appointment of therapy with iron-containing drugs. In a number of studies, it has been shown that absorption of iron is disturbed by PAH, so intravenous administration may be considered preferable, although controlled studies in this area have not been performed [2]. Therefore, the issue of correction of gynecological pathology seemed extremely important.

Later (09.2017) the patient again appealed to the State Clinical hospital named after S.S. Yudin of Moscow Healthcare department, with complaints of increased menstrual bleeding and an even greater reduction in the intermenstrual period. The previous decision of the repeated council of physicians remains in



Figure 1. ECG of patient B. (2014).

force, despite a significant increase in the submucosal tumor of the uterus – 58×46 mm. 13.09.17 an operative intervention was made: hysteroresectoscopy. Transcervical myomectomy. Scraping of the mucous membranes of the cervical canal and uterus body. Total ablation of the endometrium. Ligation of descending branches of uterine arteries.

As an anesthetic, general anesthesia with artificial ventilation was chosen. Before induction into general anesthesia, under local anesthesia, a puncture and catheterization of the right radial artery was performed according to the Seldinger method by a 20G catheter, and invasive monitoring of blood pressure was started. Also, before the induction under ultrasound control the right internal jugular vein was punctured and catheterized by a double-lumen catheter, one port of which was used for infusion therapy and drug administration, and the other port for the administration of catecholamines (noradrenaline). Norepinephrine infusion was also started before induction into general anesthesia, in order to maintain a systolic blood pressure above 140 mm Hg and decrease intracardiac discharge from right to left. Surgical intervention was performed in a regular mode with a total duration of 25 minutes, intraoperative blood loss was estimated to be less than 50.0 ml. After the operation, the patient was transferred to the intensive care unit for observation. She was discharged from the hospital on the 3rd day of the postoperative period in a satisfactory condition with recommendations to continue treatment, previously agreed with the cardiologist.

During control examination at the NMRC of Cardiology of the patient receiving macitentan 10 mg per day in 3 months after surgery with general anesthesia ECHO and chest X-ray results remain in a stable state. According to 6-minute walking test the distance increased from 326 m to 350 m. The level of iron is normal.

Thus, this case demonstrates the possibility of switching from bosentan therapy to macitentan in the case of ineffectiveness and failure to achieve goals with bosentan therapy for patients with PAH and Eisenmenger syndrome, this replacement is safe and well tolerated. At the very least, the effectiveness of ERA therapy in terms of impact on exercise tolerance is maintained.

This clinical case corresponds to a prospective observational study of 43 adult patients with PAH (75% with Eisenmenger syndrome, 40% with Down's syndrome), aged 45±13 years who received bosentan therapy on an outpatient basis [8]. The median treatment duration on bosentan was 7.2 years (5.0-8.1). 10 patients (23%) were on bosentan – sildenafil combination therapy. Initially and 6 months after initiation of therapy with macitentan, the following parameters were evaluated: hospitalization for heart failure, syncope, FC III or IV (WHO), 6MWD, oxygen saturation (SaO₂), ferritin, NT-proBNP and tricuspid annular plane systolic excursion ring (TAPSE). At 6 months of follow-up, the proportion of patients with FC III-IV (WHO) decreased from 48% to 23% (p = 0.004), NT-pro-BNP levels decreased from 723 ng/l to 488 ng/l (p = 0.019), TAPSE improved from 19±4 to 21±5 mm (p = 0.002). There was good tolerability of therapy with macitentan. Serious adverse events were absent.

Another prospective study included 15 patients with PAH aged 38±16 years who received macitentan therapy [9]. Six patients initially took macitentan, and for nine patients bosentan was switched to macitentan in order to improve drug interactions. The median treatment duration on macitentan was 289 (0-694) days up to end of study. As a result, all patients included in the study had a significant increase 6MWD: from the median at 286 m (120-426) to 360 m (150-450) (p<0.05). SaO₂ at rest improved from 83%

on average (77-95%) to 91% (77-96%) and after walking from 78% (48-90%) to 79% (62-96%). There were no episodes of liver dysfunction.

In order to evaluate the strategy for optimizing the treatment of ERA for patients with PAH, considering the importance of the problem and the lack of experience with the use of macitentan in clinical practice, it seems efficient to initiate a Russian program for long-term follow-up of such patients under the favour of the National Registry.

BIBLIOGRAPHY

1. Lowe B.S., Therrien J., Ionescu-Iltu R., et al. *Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population impact on outcomes.* *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 538–546. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.033.
2. Chazova I.Ye., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N. *According to the results of the European congress of cardiology 2015: new version of guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.* *Eurasian heart journal*, 2015; 4: 3-10 [in Russian].
3. Chazova I.Ye., Martynyuk T.V. *Pulmonary hypertension. M. Practice*, 2015 [in Russian].
4. Beghetti M., Galiè N. *Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension.* *J Am Coll Cardiol.* 2009 Mar 3; 53(9):733-40. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.025.
5. Galiè N., Beghetti M., Gatzoulis M.A. et al. *Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study.* *Circulation.* 2006; 114 (1): 48-54.
6. Wagner O.F., Christ G., Wojta J. et al. *Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells.* *J Biol Chem* 1992; 267:16066–16068.
7. T.V. Martynyuk, S.N. Nakonechnikov, I.Ye. Chazova. *Optimization of specific therapy for pulmonary arterial hypertension: the possibilities of using endothelin receptor antagonists.* *Eurasian heart journal*, 2017; 2: 20-27 [in Russian].
8. Blok I.M., Riel A., A. van Dijk, et al. *From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement?* *Intern J Cardiol* 2017; 227: 51-52.
9. Herbert, S. et al. *Early Experience of Macitentan for Pulmonary Arterial Hypertension in Adult Congenital Heart Disease.* *Heart, Lung and Circulation*, Volume 26, Issue 10, 1113 – 1116.



Юневич Д.С., Аксентьев С.Б.

К ВОПРОСУ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФОРТЕЛИЗИНА® ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ: ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ

ГБУ РО «Областная клиническая больница», г. Рязань, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены два клинических случая успешного повторного применения тромболитика Фортелизина® в дозе суммарно 25-30 мг, наблюдаемые авторами у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, проходивших стационарное лечение в отделении неотложной кардиологии ГБУ РО «Областная клиническая больница» города Рязани. Больные относились к разным гендерно-воз-

растным группам и имели различный краткосрочный прогноз по шкалам TIMI или GRACE, различную продолжительность ишемического повреждения миокарда до момента реперфузии. Приведенные наблюдения подтверждают высокую безопасность и эффективность использования Фортелизина® при остром коронарном синдроме.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, тромболитическая терапия, фортелизин

Сведения об авторах:

Аксентьев Сергей Брониславович	кандидат медицинских наук, заведующий отделением неотложной кардиологии ГБУ РО «Областная клиническая больница», врач-кардиолог, анестезиолог-реаниматолог, 390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, 3а, тел. +7-491-236-02-34, e-mail: aksentiev@mail.ru
Автор, ответственный за связь с редакцией: Юневич Денис Сергеевич	кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, анестезиолог-реаниматолог отделения неотложной кардиологии ГБУ РО «Областная клиническая больница», 390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, 3а, тел.: 8-491-236-80-40, e-mail: Yunevichden@yandex.ru

✉ Yunevichden@yandex.ru

Для цитирования: Юневич Д.С., Аксентьев С.Б. К вопросу эффективности и безопасности Фортелизина® при остром коронарном синдроме: два клинических случая. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Февраль 25; 1:82-85 / Yunevich D.S., Aksentiev S.B. To the question of efficacy and safety of Fortelyzin® therapy on acute coronary syndrome: two clinical cases. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:82-85 [in Russian]

ВВЕДЕНИЕ

Для проведения тромболитической терапии (ТЛТ) при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (ОКСпST) в Национальных клинических рекомендациях предложены препараты: стрептокиназа, тканевой активатор плазминогена (альтеплаза, тенектеплаза) и проурокиназа [1]. В настоящее время в отечественной кардиологической практике появился новый тромболитик – Фортелизин® (ООО «СупраГен», Россия), распоряжением Правительства РФ с 2015 года включенный в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» [2]. Данный тромболитик имеет достаточную доказательную базу эффективности и безопасности в лечении ОКСпST, но сравнительно более короткий практический опыт применения [3, 4].

В связи с этим весьма актуальным является дальнейшее накопление и анализ клинических наблюдений успешного, в том числе, повторного введения Фортелизина®, как одного из показателей надежного профиля эффективности и, в большей степени, безопасности лекарственного препарата.

Клинический случай №1. Пациент К., 66 лет, мужского пола, первично госпитализирован по скорой медицинской помощи (СМП) в палату блока реанимации и интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии (БРИТ ОНК) ГБУ РО «Об-

ластная клиническая больница» с жалобами на типичные ангинозные боли. Длительность клинического ухудшения – 7 часов. В анамнезе – артериальная гипертензия (регулярно лекарственные препараты не принимает), подагра (полиартрит, стаж заболевания около 10 лет, при обострениях принимает аллопуринол). При осмотре: состояние тяжелое. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Ритм сердца правильный, артериальная нормотония, гемодинамика стабильная. Отеков нет. Индекс массы тела (ИМТ) 34 кг/м².

При электрокардиографии (ЭКГ) у пациента определялся синусовый ритм, ишемия и повреждение миокарда нижней стенки левого желудочка (ЛЖ): подъем сегмента ST в II, III, AVF (рис. 1а). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) наличие зон акинеза нижних, базального и заднего сегментов ЛЖ подтверждалось. В лабораторных анализах выявлено повышение уровней МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ), тропонина Т, холестерина; АЧТВ – 23,4 сек.

Пациенту выставлен диагноз – ИБС: ОКСпST. Гипертоническая болезнь 3 стадия, III степень, риск 4. Ожирение I степени. ХСН I стадии. Подагра, хронический полиартрит, вне обострения. Риск смерти в течение 2-х недель по шкале TIMI – 4 балла (19,9%), высокий риск летального исхода в стационаре по шкале GRACE – 143 балла (более 3%) [5, 6].

В соответствии с «Порядком оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями», утвержденным приказом Минздрава РФ от 2012 года [7], пациенту была проведена системная ТЛТ Фортелизином® в дозе 15 мг по схеме «двойным болюсом» (через 7,5 часов от начала заболевания). Сопутствующая терапия: клопидогрел 300 мг (по СМП), ацетилсалициловая кислота (АСК) 250 мг (по СМП), нефракционированный гепарин (НФГ) внутривенный болюс 60 МЕ/кг, инфузия 12 МЕ/кг/ч, изосорбида динитрат внутривенная инфузия 10 мг.

На контрольной ЭКГ после ТЛТ сохранялся подъем сегмента ST. В связи с чем через 8,5 часов от развития симптоматики в рамках фармако-инвазивной стратегии пациент был взят в рентгеноперационную для проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). При коронароангиографии (КАГ) выявлен мультифокальный атеросклероз со стенозированием передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) – до 80% (TIMI 3), огибающей артерии (ОА) – до 90% (TIMI 3), правой коронарной артерии (ПКА) – до 95% (TIMI 2). Далее пациенту были выполнены баллонная ангиопластика и эндопротезирование области стеноза ПКА голометаллическим стентом, завершившиеся признаками феномена «no-reflow» (отсутствия кровотока в артерии ниже установленного стента, TIMI 0).

В ЭКГ картине пациента этот этап лечения (через 9 часов от начала заболевания) сопровождался сохранением подъема сегмента ST и появлением атрио-вентрикулярной блокады (АВ-блокады) 2-3 степени (рис. 1б).

Данная клинико-диагностическая ситуация (вновь возникшая окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии после осложненного ЧКВ, отрицательная ЭКГ динамика), а также отсутствие антагонистов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов послужили основанием для повторного внутривенного введения Фортелизина® в дозе 10 мг (через 9 часов от развития симптоматики) в сопровождении продолжающихся инфузий НФГ и изосорбида динитрата.

Через 90 мин после повторного введения тромболитика при контроле ЭКГ признаков АВ-блокады не зарегистрировано, через 180 мин отмечено снижение степени подъема сегмента ST более 50% (рис. 1в).

Через 50 часов пациент переведен из БРИТ в общую палату ОНК. В течение следующих 14 суток стационарного наблюдения проводилось лечение: двойная антиагрегантная терапия клопидогрелем и АСК в стандартных дозах, аторвастатин 20 мг в сутки, эналаприл 20 мг в сутки, с 3-х суток – метопролол 50 мг в сутки. Ангинозных болей и симптомов, эквивалентных ишемии миокарда, не было. В лабораторном обследовании отмечалась закономерная динамика нарастания в первые 12-24 часа с последующим снижением уровня КФК-MB, повышенная концентрация тропонина Т сохранялась на протяжении 9-и суток. В течение 2-х суток на фоне инфузии НФГ определялось увеличение АЧТВ до 98-44,7 сек (в 2-3 раза). При ЭКГ контроле отмечались динамические признаки перехода из острой в подострую стадию Q-образующего инфаркта миокарда нижней стенки ЛЖ. По результатам холтеровского мониторирования ЭКГ (Холтер-ЭКГ) на 7-е сутки болезни регистрировались редкие одиночные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, ишемических изменений сегмента ST-T не выявлялось.

За время стационарного лечения у пациента не наблюдались клинико-лабораторных признаков наружных или внутренних кровотечений.

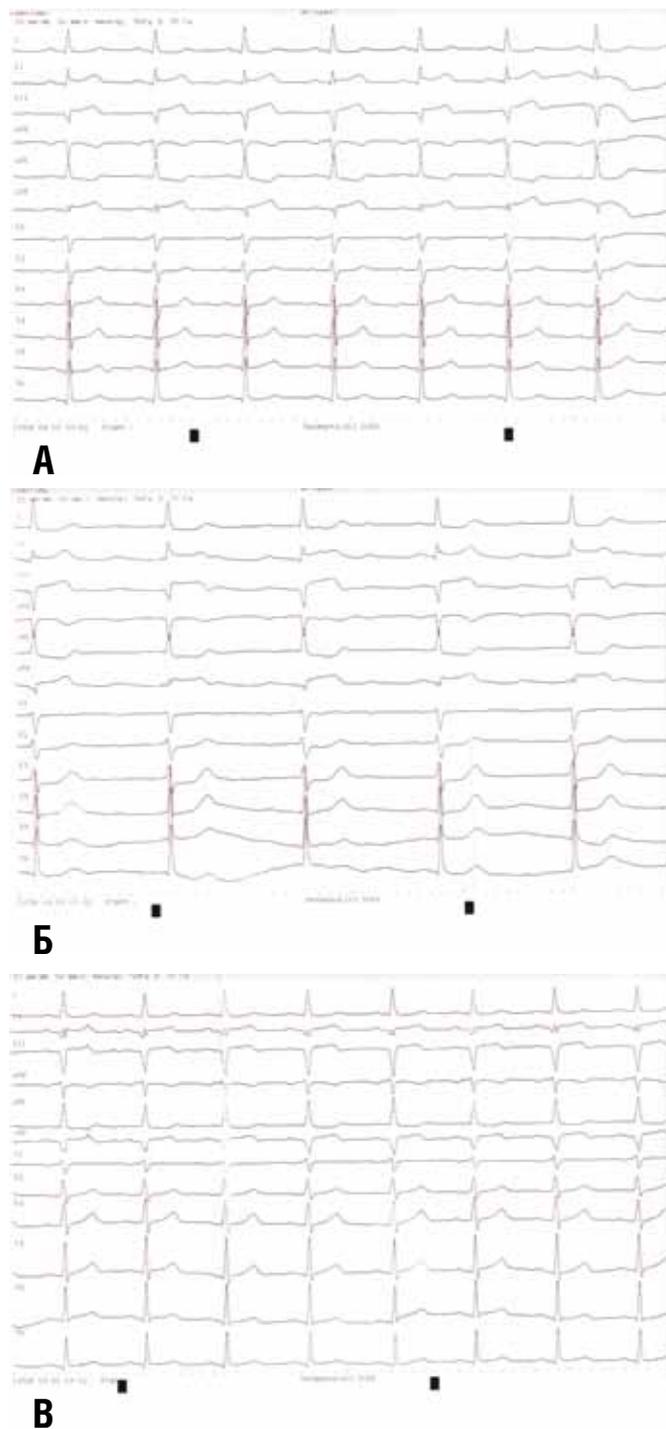
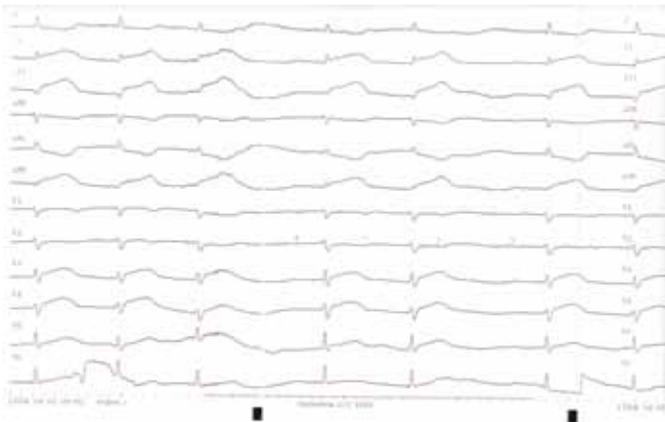
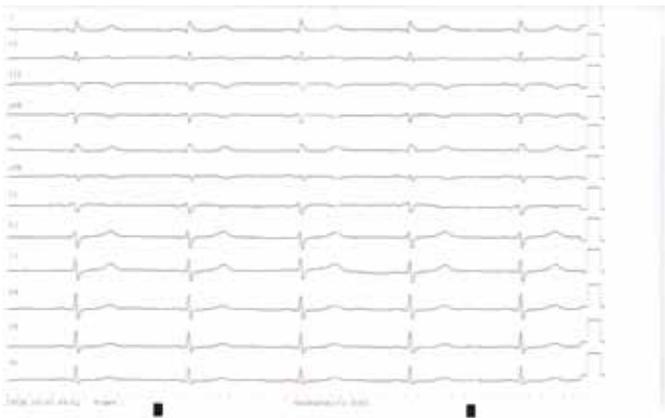


Рисунок 1. ЭКГ пациента К. а) до введения Фортелизина®, б) после проведения ЧКВ, в) после повторного введения Фортелизина® (объяснения см. в тексте)

Клинический случай №2. Пациентка Х., 81 года, женщина, первично госпитализирована по СМП в палату БРИТ ОНК ГБУ РО «Областная клиническая больница» с диагнозом ОКСпСТ через 2,5 часа от начала заболевания. При поступлении жалобы на боли ангинозного характера в области сердца, общую слабость. В анамнезе артериальная гипертензия (стаж заболевания около 15-20 лет, принимает эналаприл, бисопролол, АСК), деформирующий остеоартроз крупных суставов. Объективно: состояние тяжелое. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Ритм сердца неправильный (ЧСС 46-55 уд. в мин),



А



Б

Рисунок 2. ЭКГ пациентки X. а) до первого введения Фортелизина®, б) после первого введения Фортелизина® (объяснения см. в тексте)

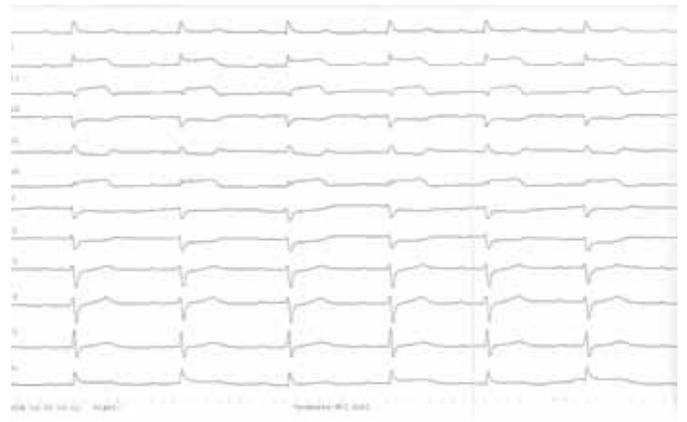
артериальная нормотония, гемодинамика стабильная. Пастозность стоп и голеней. ИМТ 24 кг/м².

При ЭКГ регистрировалась АВ-блокада 2 степени 1 типа, ишемия и повреждение миокарда нижней стенки ЛЖ: подъем сегмента ST в II, III, AVF, V3-V5 (рис. 2а). В лабораторных анализах отмечались нормальные уровни КФК-МВ и тропонина Т, нормохолестеринемия, АЧТВ – 22,9 сек, гемоглобин 100 г/л, гематокрит 30,2%.

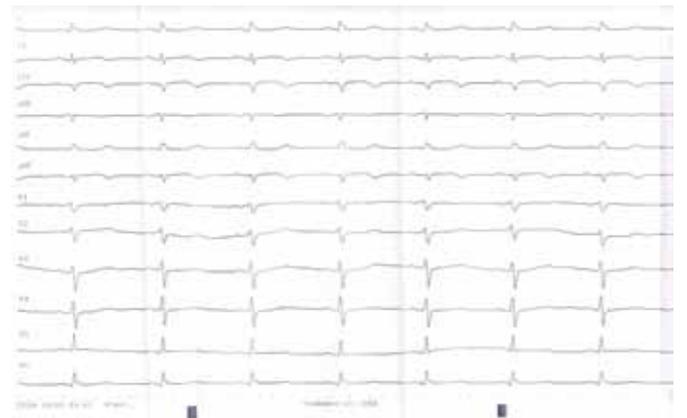
Пациентке поставлен диагноз – ИБС: ОКСпСТ. Гипертоническая болезнь 3 стадия, III степень, риск 4. ХСН 2а стадии. АВ-блокада 2 степени 1 типа. Анемия легкой степени. Деформирующий остеоартроз. Риск смерти в течение 14-и суток по шкале TIMI – 3 балла (13,2%), высокий риск смерти в стационаре по шкале GRACE – 183 балла (более 3%) [5, 6].

Начато лечение: системная ТЛТ Фортелизином® 15 мг по схеме «двойным болюсом» (через 3 часа от появления симптоматики), клопидогрел 75 мг в сутки, АСК 250 мг однократно, затем 100 мг в сутки, внутривенно НФГ болюсом 60 МЕ/кг с последующей инфузией 12 МЕ/кг/ч в течение 48 часов, изосорбида динитрат 10 мг внутривенно инфузионно.

Через 60-90-180 мин после ТЛТ на контрольных ЭКГ у пациентки регистрировался стойкий синусовый ритм, динамика острой стадии инфаркта миокарда нижней стенки ЛЖ (уменьшение подъема сегмента ST на 50-70%), через 24 часа – сегмент ST на изолинии, инверсия зубца Т в III, AVF (рисунок 2б). При ЭхоКГ через 12 часов от начала болезни отмечены зоны гипокинеза нижних, базального и среднего сегментов



А



Б

Рисунок 3. ЭКГ пациентки X. а) до повторного введения Фортелизина®, б) после повторного введения Фортелизина® (объяснения см. в тексте)

ЛЖ. В лабораторном обследовании через 12-24 часа определяется рост уровней КФК-МВ и тропонина Т, АЧТВ – 74 сек, гемоглобин 92 г/л, гематокрит 28,2%. В терапии пациентки добавлены аторвастатин 20 мг в сутки, лизиноприл 10 мг в сутки, омега-3 20 мг в сутки.

В течение следующих 2-х суток состояние больной оставалось стабильным, ангинозные приступы не беспокоили. Через 60 часов от начала заболевания у пациентки отмечен рецидив более ишемического характера за грудиной. По ЭКГ: АВ-блокада 1 степени, вновь возникший подъем сегмента ST в II, III, AVF (рис. 3а).

В связи с клинико-электрокардиографическими признаками рецидива инфаркта миокарда больной повторно проведена ТЛТ Фортелизином® 15 мг по схеме «двойным болюсом» (через 20 мин от развития болевого приступа). Также назначено внутривенно НФГ 60 МЕ/кг болюсом и 12 МЕ/кг/ч инфузией в течение 48 часов, изосорбида динитрат внутривенно инфузионно 10 мг, морфин 10 мг внутривенно, продолжена антиагрегантная терапия в прежних дозах.

Через 90-180 мин после ТЛТ у пациентки на ЭКГ фиксировался синусовый ритм, признаки восстановления перфузии миокарда НС ЛЖ – сегмент ST на изолинии (рис. 3б). Учитывая рецидивирующий характер течения заболевания, через 1-и сутки больной проведена КАГ: ПМЖА – стеноз до 50% (TIMI 3), ОА – неровности контуров (TIMI 3), ПКА – стеноз до 98% (TIMI 0-1). Выполнено эндопротезирование голометаллическим стентом зоны стеноза ПКА.

Через 93 часа пациентка переведена из БРИТ в общую палату ОНК. В течение следующих 15 суток до момента выписки из стационара состояние оставалось стабильным. В лабораторных анализах наблюдалась нормализация уровней маркеров некроза миокарда, АЧТВ – 41 сек. По данным ХолтерЭКГ на 15-е сутки болезни ишемических изменений сегмента ST-T не выявлено, определялась частая желудочковая экстрасистолия (1650 за сутки), что послужило основанием к назначению кордарона 600 мг в сутки с последующим снижением дозы до «поддерживающей». Другой коррекции медикаментозной терапии не проводилось.

За время стационарного лечения клинико-лабораторных признаков кровотечения у пациентки не наблюдалось. При контроле: гемоглобин – 101 г/л, гематокрит – 30,4%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные нами два случая успешного повторного введения системного тромболитика Фортелизина® при ОКСпСТ иллюстрируют достаточно высокую эффективность (снижение степени подъема сегмента ST ЭКГ через 180 мин после ТЛТ, проходимость инфаркт-связанной коронарной артерии по данным КАГ) и безопасность (отсутствие геморрагических осложнений, аллергических реакций после терапии) данного препарата у пациентов, относящихся к разным гендерным и возрастным группам, имеющих различную степень коморбидной патологии, краткосрочный прогноз по шкалам TIMI или GRACE, продолжительность ишемического повреждения миокарда до момента реперфузии. Это является дополнительным подтверждением целесообразности использования Фортелизина® в рутинной клинической практике и обуславливает настоящий высокий научный интерес к описанному препарату.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Кардиологический вестник. 2014; 4: 5-60 / *Clinical guidelines. Diagnosis and management of ST-segment elevation myocardial infarction. Kardiologicheskij Vestnik. 2014; 4: 5-60 [in Russian].*
2. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год: распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р. Собрание законодательства РФ. 2016; 2: 413 / *The list of vital and essential medicinal products for 2016: the decree of the Government of the Russian Federation from 26.12.2015 № 2724-p. Sobraniye zakonodatelstva Rossijskoj Federacii. 2016; 2: 413 [in Russian].*
3. Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А. и соавт. Исследование нового отечественного тромболитического препарата Фортелизин® у больных с острым инфарктом миокарда. Сибирский медицинский журнал. 2012; 27 (1): 27-32 / *Markin S.S., Semenov A.M., Markov V.A. et al. The trial of new made in Russia Thrombolytic Fortelyzin® in patients with acute myocardial infarction. Sibirskij Medicinskij Zurnal. 2012; 27 (1): 27-32 [in Russian].*
4. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и соавт. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ 1. Кардиологический вестник. 2017; 3: 52-59 / *Markov*

5. V.A., Duplyakov D.V., Konstantinov S.L. et al. *Fortelyzin® versus Metalyse® in ST-segment elevation myocardial infarction: results of multicenter randomized trial FRIDOM 1. Kardiologicheskij Vestnik. 2017; 3: 52-59 [in Russian].*
5. Raposeiras-Roubin S., Abu-Assi E., Cabanas-Grandio P. et al. *Walking beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network] Registry and GWTG [Get With the Guidelines] Database), NCDR (National Cardiovascular Data Registry), and EuroHeart Risk Scores Provide? JACC Cardiovasc Interv. 2012; 5 (11): 1117-1125.*
6. Brilakis, E.S., Mavrogiorgos N.G., Kopecky S.L., et al. *Validation of the TIMI risk score for ST-elevation acute myocardial infarction in a community-based coronary care unit registry. Circulation. 2001; 104 (suppl. II): 380.*
7. Порядок оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями: приказ Минздрава России от 15.11.2012 N 918н [Электронный ресурс] // URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9130-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-918n-ob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-serdechno-sosudistymi-zabolevaniyami> (Дата обращения: 11.12.2017) / *The order of rendering of medical aid to patients with cardiovascular disease: order of Ministry of health of Russia 15.11.2012 N 918n [Electronic resource] // URL: https://www.rosminzdrav.ru/documents/9130-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-918n-ob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-serdechno-sosudistymi-zabolevaniyami (Date of access 11.12.2017) [in Russian].*



Yunevich D.S., Aksentiev S.B.

TO THE QUESTION OF EFFICACY AND SAFETY OF FORTELYZIN® THERAPY ON ACUTE CORONARY SYNDROME: TWO CLINICAL CASES

The state budget institution of Ryazan region «Regional clinical hospital», Ryazan, Russia

SUMMARY

The article presents two clinical cases of successful reuse thrombolytic drug Fortelyzin® in the total dose of 25-30 mg observed by the authors in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation, treated in the urgent cardiology department of the State budget institution of Ryazan region «Regional clinical hospital». Patients belonged to different gender

and age groups and had various short term forecast on the scale TIMI or GRACE, different duration of ischemic damage of the myocardium until reperfusion. The above observations confirm the high safety and efficiency of Fortelyzin® in acute coronary syndrome.

Key words: acute coronary syndrome, thrombolytic therapy, fortelyzin

Information about authors:

Aksentiev Sergei B.	PhD in Medicine, the head of the urgent cardiology department of the State budget institution of Ryazan region «Regional clinical hospital», cardiologist, anesthesiologist, expert in resuscitation; Ryazan, Internatsionalnaya str., 3a, 390039, tel: +7-491-236-02-34, e-mail: aksentiev@mail.ru
The responsible author for contact with the editorial board: Yunevich Denis S.	PhD in Medicine, cardiologist, anesthesiologist, expert in resuscitation at the urgent cardiology department of the State budget institution of Ryazan region «Regional clinical hospital»; Ryazan, Internatsionalnaya str., 3a, 390039, tel: +7-491-236-8040, e-mail: yunevichden@yandex.ru

✉ yunevichden@yandex.ru

For citation: Yunevich D.S., Aksentiev S.B. To the question of efficacy and safety of Fortelyzin® therapy on acute coronary syndrome: two clinical cases. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:86-89

INTRODUCTION

To carry out thrombolysis on acute coronary syndrome with ST-elevation the following preparations such as streptokinase, tissue plasminogen activator TPA (alteplase, tenecteplase) and prourokinase have been offered in the National clinical recommendations [1]. However, in Russian cardiology practice, a new thrombolytic (clot-busting drug) Fortelyzin® («SuperGene», Russia) has appeared recently. It has been included into «the Vital and Essential Drugs list» by the Russian Government since 2015 [2]. The above-mentioned clot-busting drug has a sufficient evidence base of efficacy and safety of its therapy on acute coronary syndrome with ST-elevation, although there is comparatively less experience in its implementation [3, 4].

In this regard, the following accumulation of experience and the analysis of clinical monitoring of successful reuse of thrombolytic drug Fortelyzin® is actual because it is a good example of reliability and safety of the preparation.

Clinical case №1. Patient K., 66 years old, male, was firstly hospitalized by the ambulance to the intensive therapy ward of the urgent cardiology department (SBI of Ryazan region «Regional clinical hospital») suffering from typical angina pains. The period of clinical deterioration lasted 7 h. The anamnesis included arterial hypertension (without regular treatment), gout (polyarthritis for 10 years, recrudescence – allopurinol). During the examination:

serious condition. There was vesicular breathing, without wheezing. Heart rhythm was regular, arterial normotonia, stable hemodynamics. There was no hypostasis. The body mass index of the patient was 34 kg/m².

The ECG showed sinus rhythm, ischemia and myocardial damage of the lower wall the left ventricle: ST-elevation in II, III, AVF (picture 1a). According to the ECG data, the existence of akinesian zones of the low segments of the left ventricle was confirmed. The blood tests revealed the increase of creatinephosphokinase-MB (CPK-MB) level, troponin T level, cholesterol level; APPT (activated partial thromboplastin time) – 23,4 sec.

The patient was diagnosed with ischemic heart disease (IHD): acute coronary syndrome with ST-elevation. Hypertension 3rd stage, III degree, risk 4. Obesity I degree. Chronic heart failure (CHF) I degree. Gout, chronic polyarthritis without exasperation. Risk of death in 2 weeks according to TIMI grade – 4 points (19,9%), high risk of death in hospital according to GRACE grade – 143 points (more 3%) [5, 6].

In obedience with «The order of medical treatment of the patients with cardio-vascular diseases» approved by the Ministry of Health in 2012 [7], the above-mentioned patient was treated with a system thrombolytic therapy Fortelyzin® in 15 mg dose on the scheme of «double bolus» (in 7,5 h from the beginning). The concomitant treatment: clopidogrel 300 mg (in the ambulance), acetylsalicylic acid 250 mg (in the ambulance), unfractionated

heparin (UFH) intravenous bolus 60 IU/kg, infusion 12 IU/kg/h, isosorbide dinitrate intravenous infusion 10 mg.

The control ECG showed that after the above-mentioned thrombolytic therapy, the ST elevation myocardial infarction (STEMI) preserved. In this regard, in 8.5 h from the symptoms development the patient was taken to the cath lab for an angioplasty. During the angioplasty, a multifocal atherosclerosis was found out, with stenosis of the anterior interventricular artery (AIA) – up to 80% (TIMI 3), stenosis of the circumflex artery (CA) – up to 90% (TIMI 3), stenosis of the right coronary artery (RCA) – up to 95% (TIMI 2). Further, the patient was given a balloon angioplasty and arthroplasty of the stenosis zones RCA with a bare metal stent, which finished with the evidence of a “no-reflow” phenomenon (the lack of blood flow in the artery below of the stent, TIMI 0).

In the ECG picture, that treatment stage (in 9 h from the beginning) was accompanied by an ST-elevation preservation and an atrio-ventricular blockage (AV- blockage) 2nd-3rd degree appeared (picture 1b).

That clinic diagnostic situation (reoccurrence of occlusion on the blocked branch of the coronary artery after the angioplasty (percutaneous coronary intervention (PCI)) with complications, a negative ECG development), and also the absence of antagonists IIb/IIIa of the glycoprotein platelet receptors caused the necessity of the second 10 mg dosing of thrombolytic drug Fortelyzin® (in 9 h from the symptoms development) with the accompany of continuing infusions UFH and isosorbide dinitrate.

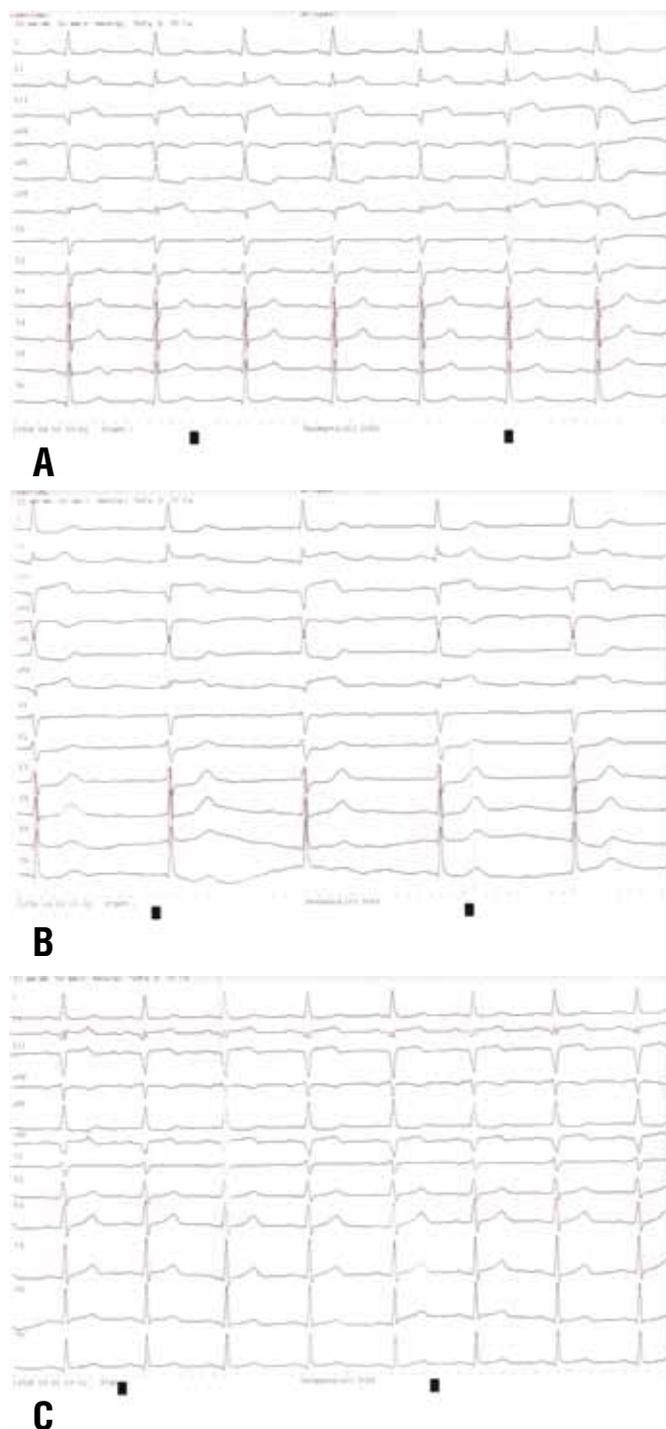
In 90 min after the second dosing of Fortelyzin® in the ECG, there were not any signs of AV- blockage, in 180 min there was a decrease of the ST- elevation by more than 50% (picture 1c).

In 50 h, the patient was replaced from the intensive therapy ward to an ordinary ward of the urgent cardiology department.

During the following 14 days, the patient was treated with a double antiaggregant therapy including clopidogrel, acetylsalicylic acid in standard doses, atorvastatin 20 mg/day, enalapril 20 mg/day, from the third day – metoprolol 50 mg/day. There were not any angina pains equal to myocardial ischemia. In the blood tests, an objective development of increase occurred during the first 12-24 h, which was followed by an increasing CPK-MB level, the above-normal troponin T concentration had been preserving for 9 days. During the 2nd day, an increase of APPT up to 98-44,7 sec (at 2-3 times) occurred on the UFH infusion background. The control ECG showed dynamic signs of transformation from an acute phase to a subacute phase of Q-wave MI of the lower wall the left ventricle. The Holter monitoring on the 7th day showed rare single ESV and ESSV. Any ischemic changes ST-T did not occur.

During the treatment time, the patient did not have any clinic-lab signs of interior or exterior bleeding.

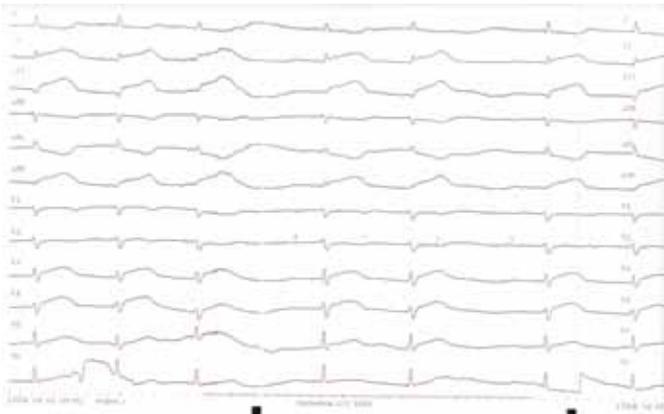
Clinical case №2. Patient H., 81 years old, female, was firstly hospitalized by the ambulance to the intensive therapy ward of the urgent cardiology department (SBI of Ryazan region «Regional clinical hospital») with the diagnosis - acute coronary syndrome with ST-elevation in 2 h after the disease beginning. At entry, there were complaints about angina pains in the region of the heart, general weakness. The anamnesis included arterial hypertension (for about 15-20 years, treated with enalapril, bisoprolol, acetylsalicylic acid), arthropathy deformans of big joints. During the examination: serious condition. There was vesicular breathing, without wheezing. Irregular rate of heart contractions (46-55 /min), arterial normotonia, stable hemodynamics. Pitting edema of knees and feet. The body mass index of the patient was 24 kg/m².



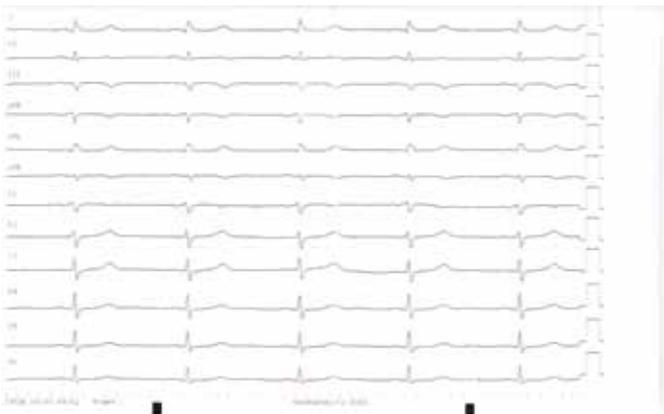
Picture 1. The ECG picture of patient K. a) before Fortelyzin® dosing; b) after the percutaneous coronary intervention; c) after the second dosing of Fortelyzin®

The ECG showed an AV-blockage 2nd degree 1st type, an ischemia and a myocardial injury of the lower wall the left ventricle: ST-elevation in II, III, AVF, V3-V5 (picture 2a). In the blood tests there were normal levels of CPK-MB and troponin T, normal cholesteremia, APPT – 22,9 sec, hemoglobin 100 g/l, hematocrit 30,2%.

The patient was diagnosed with IHD: acute coronary syndrome with ST-elevation. Hypertension 3rd stage, III degree, risk 4. CHF 2a degree. AV- blockage 2nd degree 1st type. Slight anemia. Arthropathy deformans. Risk of death in 14 days according to TIMI grade – 3 points (13,2%), high risk of death in hospital according to GRACE grade – 183 points (more 3%) [5, 6].



A



B

Picture 2. The ECG of the patient X. a) before Fortelyzin® dosing; b) after the first Fortelyzin® dosing

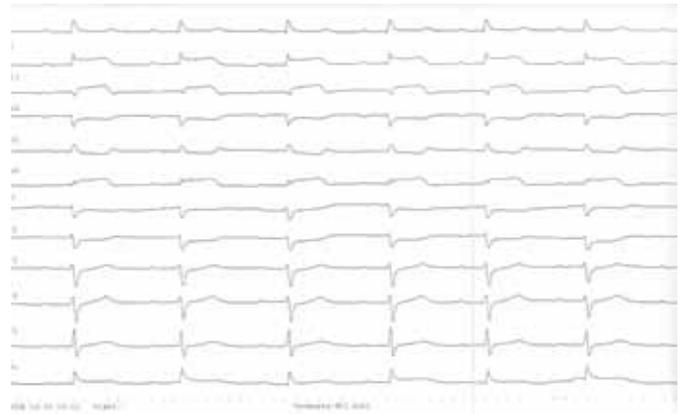
The beginning of the treatment: system thrombolytic therapy with Fortelyzin® in 15 mg dose on the scheme of «double bolus» (in 3 h from the beginning), clopidogrel 75 mg/day, acetylsalicylic acid 250 mg once, and then 100 mg a day; UFH intravenous bolus 60 IU/kg, with further infusion 12 IU/kg/hour during 48 h, isosorbide dinitrate intravenous infusion 10 mg.

In 60-90-180 min after the above-mentioned thrombolysis the control ECG showed stable sinus rhythm, dynamic of the acute stage of the low segments of the left ventricle (decreasing of ST-elevation by 50-70%), in 24 h – segment ST was on the isoline, T-wave inversion in III, AVF (picture 2b).

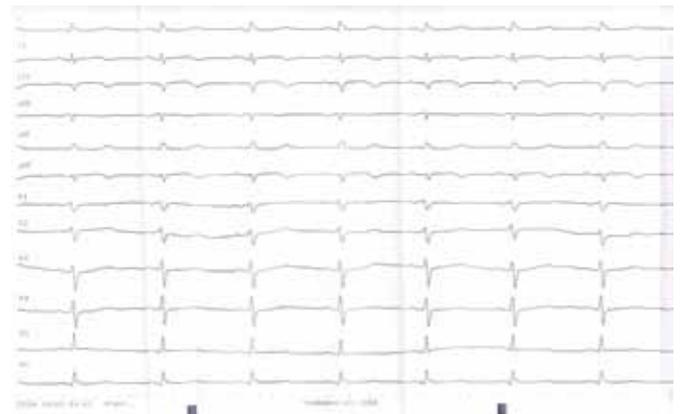
The control ECG in 12 h from the beginning showed the existence of akinesian zones of the low segments of the left ventricle. The blood tests in 12-24 h revealed the rise of CPK-MB level, troponin T level, APPT –74 sec, hemoglobin 92 gm/l, hematocrit 28,2%. In addition to the above-mentioned treatment, atorvastatin 20 mg/day, lizinopril 10 mg/day, omeprazol 20 mg/day were performed

During the following two days the patient's condition was stable, angina pains did not occur. In 60 days from the beginning, a relapse of ischemic pain in the chest cavity took place. According to the ECG: AV-blockage 1st degree, a reoccurrence of ST-elevation in II, III, AVF (picture 3a).

Due to the clinical and ECG sings of a myocardial infarction reoccurrence, the patient was given the second 15 mg dosing of thrombolytic therapy Fortelyzin® on the scheme of «double bolus» (in 20 min from the beginning). Besides that the following treatment plan was performed: UFH intravenous bolus 60 IU/kg with further infusion 12 IU/kg/hour during 48 h, isosorbide dinitrate intravenous infusion 10 mg, morphine 10 mg intravenously, a



A



B

Picture 3. The ECG of the patient H. a) before the second dosing of Fortelyzin®; b) after the second dosing of Fortelyzin®

further antiaggregant therapy in the former dosage.

In 90-180 min after the above-mentioned thrombolytic therapy the patient's ECG results showed a stable sinus rhythm, signs of the recovery of myocardial perfusion of the low segments of the left ventricle – segment ST was on the isoline (picture 3b).

Taking into consideration the myocardial infarction reoccurrence, in 1 day the patient was performed with cardio angiography, which revealed the AIA with stenosis up to 50% (TIMI 3), the CA with uneven limits (TIMI 3), the RCA with stenosis up to 98% (NIMI 0-1). The patient was given a balloon angioplasty and arthroplasty of the stenosis zones RCA with a bare metal stent.

In 93 h, the patient was replaced from the intensive therapy ward to an ordinary ward of the urgent cardiology department. During further 15 days the patient had a stable condition. The blood tests showed the normalization of myocardial necrosis markers, APPT – 41 sec. The Holter monitoring on the 15th day did not reveal any ischemic changes of segment ST-T. But a frequent ESV (1650 per day) made it necessary to prescribe cordaron 600 mg/day with further decreasing dosage up to «supporting». Any other medication treatment was not performed.

During the treatment time, the patient did not have any clinic-lab signs of interior or exterior bleeding. Control blood tests: hemoglobin 101 g/l, hematocrit 30,4%.

CONCLUSION

Both above-mentioned cases of the successful second dosing of thrombolytic (decreasing of ST-elevation level in 180 min after the thrombolytic therapy and an infarction artery permeability

according to the cardio angiography data). Medication safety is also illustrated by the absence of any hemorrhagic complications or allergic reactions, taking into consideration that all the patients were of different gender, age, with different co-morbid diseases, had a short-time prognosis period of TIMI and GRACE grades, and time-periods of ischemic injuries of myocardium to the reperfusion moment.

All these facts confirm the appropriateness of Fortelyzin® usage in every-day routine work. The scientific interest to this preparation is rising and it is worth further studying and using.

BIBLIOGRAPHY

1. *Clinical guidelines. Diagnosis and management of ST-segment elevation myocardial infarction. Kardiologicheskij Vestnik. 2014; 4: 5-60 [in Russian].*
2. *The Vital and Essential Drugs list for 2016: the decree of the Government of the Russian Federation from 26.12.2015 № 2724-p. Sobraniye zakonodatelstva Rossiyskoj Federacii. 2016; 2: 413 [in Russian].*
3. *Markin S.S., Semenov A.M., Markov V.A. et al. The trial of new made in Russia Thrombolytic Fortelyzin® in patients with acute myocardial infarction. Sibirskij Medicinskij Zurnal. 2012; 27 (1): 27-32 [in Russian].*
4. *Markov V.A., Duplyakov D.V., Konstantinov S.L. et al. Fortelyzin® versus Metalyse® in ST-segment elevation myocardial infarction: results of multicenter randomized trial FRIDOM 1. Kardiologicheskij Vestnik. 2017; 3: 52-59 [in Russian].*
5. *Raposeiras-Roubin S., Abu-Assi E., Cabanas-Grandio P., et al. Walking beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network] Registry and GWTG [Get With the Guidelines] Database), NCDR (National Cardiovascular Data Registry), and EuroHeart Risk Scores Provide? JACC Cardiovasc Interv. 2012; 5 (11): 1117-1125.*
6. *Brilakis, E.S., Mavrogiorgos N.C., Kopecky S.L., et al. Validation of the TIMI risk score for ST-elevation acute myocardial infarction in a community-based coronary care unit registry. Circulation. 2001; 104 (suppl. II): 380.*
7. *The order of rendering of medical aid to patients with cardiovascular disease: order of Ministry of health of Russia 15.11.2012 № 918н [Electronic resource] // URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9130-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-918n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-bolnym-s-serdechno-sosudistymi-zabolevaniyami> (Date of access 11.12.2017) [in Russian].*



**Зыкова А.М., Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Демченкова А.Ю.,
Данилов Н.М., Коробкова И.З., Чазова И.Е.**

СЛОЖНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТА С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МИКСОМОЙ СЕРДЦА

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

АННОТАЦИЯ

Описанный в статье клинический случай демонстрирует сложности дифференциальной диагностики, а также определения тактики лечения у больного с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, рецидивирующей мик-

сомой сердца и рентгенологической картиной диссеминации в легочной ткани.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, миксома сердца, синдром диссеминации в легких, стимулятор растворимой гуанилатциклазы, риоцигуат.

Сведения об авторах:

Архипова Ольга Александровна	к.м.н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а. Тел.: 8-495-414-68-33.
Мартынюк Тамила Витальевна	д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а. Тел.: 8-495-414-64-50.
Демченкова Анна Юрьевна	аспирант отдела томографии института клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а.
Данилов Николай Михайлович	к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертонии института клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а.
Коробкова Ирина Захаровна	к.м.н., доцент, руководитель отделения рентгенологии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а.
Чазова Ирина Евгеньевна	Академик РАН, профессор, директор института клинической кардиологии ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России.
Автор, ответственный за связь с редакцией: Зыкова Анна Магомедовна	ординатор отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России. 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 а, e-mail: zykova.am@mail.ru

✉ zykova.am@mail.ru

Для цитирования: Зыкова А.М., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. и соавт. Сложный клинический случай: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия у пациента с рецидивирующей миксомой сердца. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Февраль 25; 1:90-94 / Zykova A.M., Arkhipova O.A., Martynuk T.V. et al. Complicated clinical case: chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patient with recidivous cardiac myxoma. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:90-94 [in Russian]

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – прекапиллярная форма легочной гипертензии, при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий, а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности [1].

Для диагностики ХТЭЛГ в клинической практике применяют следующие критерии: повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛАсп) ≥ 25 мм рт. ст., и легочного сосудистого

сопротивления более 2 ЕД по Вуду при нормальном значении давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС); наличие хронических, организованных тромбов или эмболов в легочных артериях эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные легочные артерии) несмотря на проводимую эффективную антикоагулянтную терапию на протяжении не менее чем 3 месяцев. [1].

Имеются сведения о наличии факторов риска, ассоциированных с развитием ХТЭЛГ, таких как демографические особенности, наличие маркеров наследственной тромбофилии,

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 [2].

Наиболее часто ХТЭЛГ формируется как осложнение острой тромбоэмболии в систему легочной артерии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, а также на фоне гиперкоагуляции при патологии свертывающей системы крови. Однако в современной литературе приводятся сведения о редко встречающихся источниках тромбоэмболии легочной артерии, к которым относится, в том числе, и миксома правого предсердия.

Миксома сердца – это первичная внутриполостная гистологически доброкачественная опухоль сердца, которая во многих случаях имеет клинически злокачественное и даже фатальное течение. Миксома может быть выявлена в любой полости сердца, но наиболее частая её локализация в левом предсердии (ЛП) (75% случаев), в 20% случаев опухоль обнаруживается в правом предсердии (ПП) и реже всего (5% случаев) – в желудочках сердца, иногда с вовлечением клапанного аппарата [3].

Опухоль может фиксироваться к стенке предсердия или межпредсердной перегородке длинной ножкой, что определяет возможность пролабирования в предсердно-желудочковое отверстие. Высокая подвижность миксом приводит к обструкции кровотока, проявляясь симптомами, характерными для стеноза левого или правого атриовентрикулярного отверстия и формированием клиники сердечной недостаточности по малому или большому кругу кровообращения, соответственно.

В опухоли могут происходить такие дистрофические изменения, как некрозы, кровоизлияния, могут быть очаги обызвествления, часто они покрыты тромбами, что характерно для миксом ПП [4].

В 65% случаев поверхность миксомы сердца гладкая, однако нередко встречаются ворсинчатое и сосочковое гистологическое строение, консистенция таких опухолей мягкая, желеобразная при отсутствии волокнистой оси ворсинки рыхлые. Именно эти типы строения обуславливают возможность фрагментации опухоли с последующей эмболизацией артерий головного мозга, селезенки, легочной артерии.

В качестве примера, иллюстрирующего формирование ХТЭЛГ как осложнение эмболии в легочную артерию опухолевыми массами миксомы правого предсердия, представляется следующий клинический случай.

Пациент Х., 1968 года рождения, впервые был госпитализирован в отделение легочной гипертензии и заболеваний сердца в связи с одышкой, возникающей при физической нагрузке (подъем на второй-третий этаж), периодическими покалывающими болями в грудной клетке без связи с физической нагрузкой, отеками нижних конечностей до уровня середины голеней.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент с юношеских лет занимался спортом, проходил неоднократно медицинские обследования, при которых патологии не было выявлено. В 1993 году отмечал эпизод кровохарканья, по поводу чего был обследован у фтизиатра, однако туберкулез легких был исключен.

При расспросе также выяснилось, что у старшей сестры при аутопсии была диагностирована миксома сердца, ставшая причиной летального исхода.

В 1995 году пациент внезапно потерял сознание, в связи с чем был экстренно госпитализирован в стационар. При обследовании была диагностирована миксома ПП больших размеров (5,0*8,0 см), которая пролабировала в полость правого желудочка. Тогда же по данным рентгенографии органов грудной клетки была выявлена двусторонняя нижнедолевая пневмония, признаки легочной гипертензии. По жизненным показаниям пациенту проведено оперативное лечение – удаление миксомы правого предсердия с ножкой, резекция стенки ПП с ушиванием дефекта ПП.

С мая 2007 года у пациента появилась одышка, в связи с чем проводилось амбулаторное обследование, по результатам которого был выявлен рецидив миксомы ПП. В январе 2008 года проводилось стационарное обследование для уточнения дальнейшей тактики лечения в связи с выявленным образованием в полости ПП (по данным эхокардиографии в полости ПП лоцируется эхо-образование размером 50x38 мм подвижное, не препятствующее кровотоку через ТК, давление в ПЖ 30-35 мм рт. ст.). Было принято решение о необходимости оперативного лечения, пациенту проведено удаление миксомы ПП с пластикой межпредсердной перегородки и правого предсердия ксеноперикардальной заплатой. При гистологическом исследовании интраоперационного материала определено ворсинчатое строение миксомы с очагами кровоизлияний и выпадением масс фибрина.

Через несколько месяцев после операции больной отмечал эпизод кровохарканья, за медицинской помощью не обращался. В 2011 году на фоне удовлетворительного самочувствия при повторной эхокардиографии была выявлена миксома ЛП. Пациент был вновь госпитализирован, выполнена операция по удалению миксомы ЛП с атриопластикой правого и левого предсердий ксеноперикардальной заплатой. В связи с выявленными ранее признаками легочной гипертензии по данным рентгенографии органов грудной клетки пациенту проведена компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам которой выявлены локальные пристеночные дефекты контрастирования (тромбы) в субсегментарных ветвях правой и левой легочных артерий. Назначена терапия варфарином с рекомендациями по поддержанию целевого уровня МНО 2,0-3,0, однако достаточный контроль данного показателя не осуществлялся. С 2016 года пациента стала беспокоить выраженная одышка при физической нагрузке, появление отеков нижних конечностей. При обследовании по месту жительства по данным эхокардиографии выявлено повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 55 мм рт. ст., увеличение размера ЛП до 4,3 см, площади ПП (29 мм²), трикуспидальная регургитация 3 степени.

Пациент был госпитализирован в ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России для обследования в связи с ухудшением самочувствия и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на одышку, возникающую при физической нагрузке (подъем на второй-третий этаж), периодические покалывающие боли в грудной клетке, несвязанные с физической нагрузкой, отеки нижних конечностей до уровня середины голеней.

По данным физикального осмотра состояние пациента на момент поступления было средней тяжести, кожные покровы чистые, физиологической окраски, лимфатические узлы на пальпировались, видимой патологии костно-суставной и мышечной системы не было отмечено. Форма грудной клетки

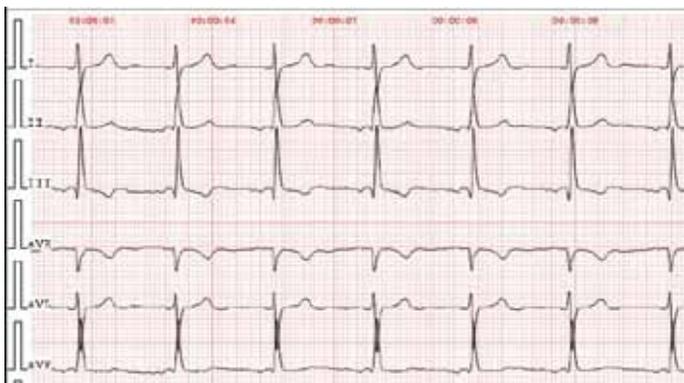


Рисунок 1. ЭКГ пациента X. при поступлении

нормостеническая, обе половины грудной клетки участвовали в акте дыхания равномерно, пальпация грудной клетки безболезненная, перкуторно определялся ясный легочный звук. Аускультативно выслушивалось везикулярное дыхание с жестким оттенком, пневмосклеротические хрипы в нижних отделах с обеих сторон. При обследовании органов кровообращения расширения границ относительной тупости сердца не было выявлено. Аускультативно определялись ясные тоны сердца, акцент второго тона над точкой аускультации легочной артерии, систолический шум в области мечевидного отростка с проведением вдоль грудины, ритм правильный с ЧСС 76 ударов в минуту, АД 110/70 мм рт. ст. При исследовании органов пищеварения, мочевыделительной системы патологические изменения не были выявлены. Нервно-психический статус не изменен, функция органов чувств сохранена.

По данным электрокардиографии выявлен эктопический предсердный ритм с ЧСС 73 удара в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо, нарушение внутрижелудочковой проводимости (рис. 1).

По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечалась отрицательная динамика в сравнении с данными от декабря 2016 года (табл. 1). Было выявлено увеличение правых отделов сердца (площадь ПП = 27 см², правый желудочек расширен: переднезадний размер = 3,6 см, апикально = 4,8 см). Расширение ствола ЛА (2,9 см). Легочная гипертензия 2 степе-

ни (систолическое давление в легочной артерии 65 мм рт. ст.). Недостаточность трикуспидального клапана 2 степени. Признаков повышения ЦВД не выявлено.

По результатам проведенной рентгенографии органов грудной клетки выявлены признаки высокой легочной гипертензии (коэффициент Мура 34 % (норма ≤30%), коэффициент Люпи 31% (норма ≤33%), нисходящая ветвь правой ЛА 31мм (норма ≤15 мм), левая ЛА – 33 мм (в норме – менее 24 мм). Кроме того, в проекции верхней и нижней долей слева, средней и нижней долей справа были выявлены множественные очаговые уплотнения с ровными четкими контурами от 5 до 15 мм в поперечнике, что соответствовало синдрому диссеминации в легочной ткани (рис. 2).

В связи с выявленными изменениями в легочной ткани были выделены две цели дальнейшего обследования, а именно дифференциальная диагностика диссеминации в легких и подтверждение наличия ХТЭЛГ.

При проведении рентгеноскопии органов грудной клетки, описанные множественные очаговые тени, размеры которых 5x15x25 мм, представлены сосудистыми образованиями, является их характерная пульсация, некоторые сосуды расширены на протяжении, многие расположены на пересечении сосудистых ветвлений, что позволило предположить наличие множественных аневризм артерий сегментарного и субсегментарного порядка. Для уточнения характера множественных образований в легочной ткани проведена мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки (МСКТ грудной клетки), где были выявлены локальные аневризматические расширения ветвей легочной артерии, тромбоз ветвей легочной артерии сегментарного и субсегментарного порядка; множественные внутригрудные анастомозы (рис. 3 А, Б).

По результатам проведенной инвазивной ангиопульмонографии были обнаружены изменения в легочных артериях, характерные для ХТЭЛГ.

По данным обследования был сформулирован следующий диагноз: Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Функциональный класс II-III (ВОЗ). Операции по удалению миксом правого предсердия в 1995 году, 2008 году, удалению миксомы левого предсердия с атриопластикой правого и левого предсердий ксеноперикардальной заплатой в 2011 году. Хроническая сердечная недостаточность 2А стадии. Учитывая анамнез заболевания, вероятным источником эмболии в легочную артерию являлась рецидивирующая ворсинчатая миксома ПП.

С учетом наличия сочетания проксимального и дистального тромботического поражения, выраженного аневризматического расширения ветвей легочной артерии, трехкратной стернотомии в анамнезе, а также характеристик гемодинамического профиля, принято решение воздержаться от хирургического

Таблица 1. Показатели эхокардиографии пациента X. от декабря 2016 и во время госпитализации

Показатель	октябрь 2016	январь 2017	НОРМА
Аорта, см	2,9	3,6	2,0-3,7
Левое предсердие, см	4,3	4,1	2,0-4,0
КДР ЛЖ, см	5,9	5,5	4,2-5,8
ФВ, %	больше 60	больше 60	больше 60
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,9	1,1	0,7-1,1
Толщина задней стенки ЛЖ, см	0,9	1,0	0,7-1,1
Переднезадний размер ПЖ, см	3,0	3,6	<3,0
Площадь ПП, см ²	29	27	<17
Толщина передней стенки ПЖ, см	0,4	0,4	<0,5
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	55	65	<30
Диаметр ствола ЛА, см	2,8	2,9	<2,5
Регургитация на трикуспидальном клапане, степень	3	2	0-1
Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE), см	-	1,8	≥1,7



Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки пациента X в прямой (А) и левой боковой проекции (Б)

лечения (тромбэндартерэктомии и баллонной ангиопластики ветвей легочной артерии). В связи с этим рекомендована ЛАГ-специфическая терапия препаратом риоцигуат с начальной дозой 3 мг в сутки под контролем АД с дальнейшей титрацией дозы до 7,5 мг в сутки. А также пациенту был назначен прием варфарина 3,75 мг в сутки под контролем целевых значений МНО 2,5-3,5, верошпирона 50 мг в сутки с включением в терапию торасемида 5 мг в сутки 1-2 раза в неделю при необходимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сложности раннего выявления хронической тромбоэмболической легочной гипертензии у данного пациента заключались в длительном периоде бессимптомного течения заболевания на фоне эмболии в систему легочной артерии опухолевыми массами рецидивирующей ворсинчатой миксомы ПП.

Необходимо отметить, что при миксомах сердца эмболические осложнения, по данным различных источников, регистрируются в 40-50% случаев. При миксомах ЛП эмболии наблюдают



Рисунок 3. МСКТ грудной клетки пациента X.

в артериях большого круга кровообращения. Миксома правых отделов сердца может служить источником эмболии ветвей легочной артерии, приводя к формированию ХТЭЛГ и дисфункции правых отделов сердца. В литературе имеются данные, что по гистологическому строению эмбола, извлеченного из легочной артерии можно диагностировать миксому сердца, что подтвердилось при проведении оперативных вмешательств [5].

Несмотря на множество иммуногистохимических исследований, обсуждается вопрос клеточного происхождения миксом сердца. Большинство исследователей сходятся во мнении, что опухоль происходит из резервных субэндокардиальных мультипотентных мезенхимальных клеток. Однако существует также точка зрения, что миксомы сердца развиваются из эндокардиальной сенсорной нервной ткани [6].

Имеется множество противоречивых сведений о возможности относительной малигнизации миксом сердца. По данным литературных источников при проведении гистологического исследования операционного материала неоднократно наблюдалось озлокачествление рецидивирующих миксом сердца. В пользу возможности проявления злокачественного потенциала свидетельствует тот факт, что клетки миксомы могут инфильтрировать стенки сосудов, разрушая мышечный слой и приводя к развитию аневризм, в том числе ветвей легочной артерии. Кроме того, формирование пристенотических аневризм может быть обусловлено нарушением гемодинамики вследствие обтурации ветвей легочной артерии эмболическими массами. [7]. Рентгенологически локальные расширения сосудов проявляются картиной, схожей с проявлениями диссеминированного процесса в ткани легкого. В связи с этим необходима правильная трактовка рентгенологической картины у пациентов с миксомами сердца и ХТЭЛГ. Наиболее точными методами дифференциальной диагностики в таких случаях являются МСКТ

– ангиопульмонография и инвазивная ангиопульмонография, когда контраст подается непосредственно в легочную артерию.

ХТЭЛГ является уникальной формой легочной гипертензии, поскольку является потенциально излечимой с помощью хирургических методов лечения [8]. Однако в ряде случаев невозможно провести оперативное вмешательство, что обуславливает необходимость поиска альтернативных методов терапии. В настоящее время накоплена теоретическая база в пользу применения ЛАГ-специфической терапии при ХТЭЛГ, основанная на физиологических, патоморфологических и функциональных свойствах этих форм легочной гипертензии. При этой форме легочной гипертензии отмечается нарушение синтеза оксида азота, и функционирования сигнального пути «растворимая гуанилатциклаза – циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ)», что играет важную роль в развитии и прогрессировании заболевания.

Риоцигуат – представитель класса лекарственных препаратов, стимуляторов растворимой гуанилатциклазы. За счет повышения уровня цГМФ риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферации и оказывает антифибротический эффект. В исследовании CHEST-1 была доказана возможность достижения целей терапии у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ и пациентов с рецидивирующей или рецидивирующей легочной гипертензией после тромбэндартерэктомии [9]. Было показано возможность риоцигуата положительно влиять на увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 39 м к 16-й неделе лечения ($p < 0,001$), снижение уровня NT-proBNP на 444 пг/мл ($p < 0,001$) и снижение легочного сосудистого сопротивления на 226 дин*с*см⁻⁵ ($p < 0,001$), улучшение функционального класса по ВОЗ ($p = 0,003$). [10]. Важно отметить, что позитивные эффекты препарата сохранялись при длительном лечении пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ.

Согласно рекомендациям ESC/ERS Guidelines 2015 по диагностике и лечению больных с легочной гипертензией риоцигуат является в настоящее время единственным препаратом, имеющим доказательную базу для лечения рецидивирующей / резидуальной ЛГ после проведения хирургического лечения и для пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ. Пациентам также рекомендована пожизненная антикоагулянтная терапия, при этом в настоящее время нет доказательной базы относительно эффективности применения новых антикоагулянтных препаратов [11].

ВЫВОДЫ

Данный клинический случай демонстрирует формирование ХТЭЛГ как редкого осложнения рецидивирующей ворсинчатой миксомы ПП. Сложности диагностики заключались в наличии нетипичной рентгенологической картины, схожей с диссеминированным процессом в легких. Использование таких уточняющих методов диагностики, как МСКТ-ангиопульмонография и инвазивная ангиопульмонография, позволили поставить точный диагноз.

У неоперабельных пациентов должен быть рассмотрен вопрос назначения ЛАГ-специфической терапии, препаратом первого выбора является риоцигуат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2016. 88(9): 90-101. / *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Therapeutic*

archive. 2016. 88 (9): 90-101. [in Russian]

2. Лёгочная гипертензия. Под редакцией И.Е. Чазовой и Т.В. Мартынюк. – М.: Практика, 2015. / *Pulmonary hypertension. Edited by I.E. Chazovoy and T.V. Martyniuk. - Moscow: Practice, 2015 [in Russian]*
3. Кнышов Г.В., Витовский Р.М., Захарова В.П. Опухоли сердца. – К., 2005. – 256 с. / *Knyshov G.V., Vitovsky R.M., Zakharova V.P. Tumors of the heart. - K., 2005. - 256 p [in Russian]*
4. Захарова В.П., Руденко Е.В., Галахин К.А. и др. Миксомы сердца (морфологические аспекты). – К.: Книга плюс, 2003. – 142 с. / *Zakharova VP, Rudenko EV, Galakhin K.A. Heart myxomas (morphological aspects). - K.: The book Plus, 2003. - 142 p. [in Russian]*
5. Ikeda A, Tsukada T, Konishi T, Matsuzaki K, Jikuya T, Hiramatsu Y. Right atrial myxoma with a large tumor embolus in the left pulmonary artery. *Journal of Surgical Case Reports*. 2014. – Vol.10
6. Kolluru A., Desai D., Cohen G.I. The etiology of atrial myxoma tumor plop. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011;124
7. Wittram C, Maher MM, Halpern EF, Shepard JO. Attenuation of acute and chronic pulmonary embolism. *Radiology*. 2005; 2
8. Kim NH, Decroix M, Jenkins DP at al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62.
9. Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Чазова И.Е. Возможности медикаментозного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Атеротромбоз*. 2015; 1: 87-98. / *Martyniuk T.V., Dadacheva Z.Kh., Chazova I.Ye. Possibilities of drug treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Atherothrombosis*. 2015; 1: 87-98. [in Russian]
10. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):330-40.
11. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67-119.



Zykova A.M., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Demchenkova A.U.,
Danilov N.M., Korobkova I.Z., Chazova I.Ye.

COMPLICATED CLINICAL CASE: CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENT WITH RECIDIVOUS CARDIAC MYXOMA

National Medical Research Center for Cardiology Ministry of Health,
Institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov,
Moscow, Russia

ABSTRACT

The clinical case demonstrates the difficulties of differential diagnosis and the determination of treatment tactics in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, recidivous cardiac myxoma and radiographic pattern of dissemination in lung tissue.

Key words: *chronic tromboembolic pulmonary hypertension, cardiac myxoma, syndrome of dissemination in the lungs, guanylatcyclase stimulators, riociguat*

Information about authors:

Arkhipova Olga A.	PhD, Researcher of department of pulmonary hypertension and heart disease of the institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15 a, tel. 8-495-414-68-33, Olga_ark@list.ru
Martynyuk Tamila V.	MD, leading researcher, Head of the department of pulmonary hypertension and heart disease of the institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15 a, tel. 8-495-414-64-50, trukhiniv@mail.ru
Demchenkova Anna Y.	Postgraduate student of the tomography department of the institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15 a
Danilov Nikolay M.	PhD, senior researcher of the hypertension department of the institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15 a
Korobkova Irina Z.	Ph.D., Associate Professor, Head of the Department of radiology of the institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15 a
Chazova Irina Ye.	Academician of Russian Academy of Science, MD, Director of the institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15 a, tel. 8-495-414-63-05
Corresponding author: Zykova Anna M.	Medical resident of the department of pulmonary hypertension and heart disease of the institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, 15 a, e-mail: zykova.am@mail.ru

✉ zykova.am@mail.ru

For citation: Zykova A.M., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. et al. Complicated clinical case: chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patient with recidivous cardiac myxoma. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:96-100

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) – precapillary form of pulmonary hypertension, in which chronic obstruction of large and medium branches of pulmonary arteries, as well as secondary changes in the microcirculatory bed of the lungs lead to a progressive increase in pulmonary vascular resistance and pulmonary artery pressure with the development of severe dysfunction of the right heart and heart failure [1].

For the diagnosis of CTEPH in clinical practice, the following criteria are used: an increase of average pressure in pulmonary artery more than 25 mm Hg and pulmonary vascular resistance more than 2 Wood units at a normal pulmonary artery wedge pressure <15 mm Hg according to the right heart catheterization (RHC) data; presence of chronic, organized blood clots or emboli in pulmonary arteries of the elastic type (pulmonary trunk, lobar,

segmental, subsegmental pulmonary arteries) despite the ongoing effective anticoagulant therapy for at least 3 months. [1].

There is information about the presence of risk factors associated with the development of CTEPH, such as demographic features, the presence of markers of genetic thrombophilia, splenectomy, ventriculo-venous shunts for treatment of hydrocephalus, installation of central intravenous catheters or electrodes of the pacemaker, replacement therapy with thyroid hormones, oncological and chronic inflammatory diseases. [2].

Most often CTEPH is formed as a complication of acute thromboembolism into pulmonary artery system in patients with deep vein thrombosis of the lower extremities, and also on the background of hypercoagulation in the pathology of the blood coagulation system. However, in the modern literature, information is given on the rare sources of pulmonary thromboembolism, including the myxoma of the right atrium.

Cardiac myxoma – Is the primary intracavitary histologically benign heart tumor, which in many cases has a clinically malignant and even fatal course. Myxoma can be detected in any heart cavity, but its most frequent localization is in the left atrium (LA) (75% of cases), in 20% of cases the tumor is found in the right atrium (RA), and least often (5% of cases) in the heart ventricles, sometimes involving the valve apparatus. [3].

The tumor can be fixed to the atrium wall or the atrial septum with a long leg, which determines the possibility of prolapse into the atrioventricular orifice. High mobility of myxomas lead to obstruction of blood flow, manifested by symptoms that are typical for stenosis of the left or right atrioventricular orifice and the formation of a heart failure clinic for small or large blood circulation, respectively.

In the tumor, there may be such dystrophic changes as necrosis, hemorrhage, also there may be pockets of calcification, which are often covered with blood clots, which is typical for myxoma of the RA [4].

In 65% of cases, the surface of the cardiac myxoma is smooth, however, a villous and papillary histological structure is often found, the consistency of such tumors is mild, jelly-like in the absence of the fibrous center, villi are loose. It is these types of structure that make possible the fragmentation of the tumor with subsequent embolization of the arteries of the brain, spleen, pulmonary artery.

As an example, illustrating the formation of CTEPH as a complication of embolism in the pulmonary artery by tumor masses of myxoma of the right atrium, the following clinical case is presented.

Patient H., born in 1968, was first hospitalized in the department of pulmonary hypertension and heart diseases in connection with dyspnea arising during physical activity (lifting to the second or third floor), periodic tingling pain in the chest without connection to physical activity, swelling of the lower limbs to the level of the mid-calf.

From the history of the disease it is known that the patient from his youth was engaged in sports, underwent several medical examinations, in which pathology was not revealed. In 1993, he noted an episode of hemoptysis, about which he was examined by a phthisiatrician, but pulmonary tuberculosis was excluded.

When questioned, it also became clear that the older sister in the autopsy was diagnosed with a cardiac myxoma, which caused a lethal outcome.

In 1995, the patient suddenly lost consciousness and because of that he was urgently hospitalized in a hospital. At the examination, a right-ventricular myxoma of large dimensions (5.0*8.0 cm) was diagnosed, which prolapsed into the cavity of the right ventricle.

At the same time, chest X-ray revealed a bilateral lower lobe pneumonia and signs of pulmonary hypertension. According to vital indications, the patient underwent operative treatment – removal of myxoma of the RA with a leg, resection of the RA wall with suturing of the right atrial defect.

Since May 2007, the patient has had dyspnea, in connection with which an outpatient examination was conducted, according to which a relapse of myxoma of the RA was revealed. In January 2008, an in-patient examination was conducted to determine the further treatment tactics in connection with the revealed formation in the RA cavity (according to echocardiography in the RA cavity, we see an echo formation of 50x38 mm, movable, not obstructing blood flow through the TV, pressure in the right ventricle 30-35 mm Hg). It was decided that surgical treatment is necessary. Myxoma of the RA has been removed together with the plastic of the interatrial septum and the right atrium with using a xenopericardial patch. Histological study of the intraoperative material determined the villous structure of myxoma with focus of hemorrhage and loss of fibrin mass.

A few months after surgery, the patient noticed an episode of hemoptysis, but did not seek medical help. In 2011, on the background of satisfactory state of health, repeated echocardiography was performed, which revealed a myxoma of the LA. The patient was again hospitalized. An operation was performed to remove the myxoma of the LA together with atrioplasty of the right and left atrium by a xenopericardial patch. In connection with the previously identified signs of pulmonary hypertension according to the chest X-ray the patient underwent computed tomography of the chest, the results of which revealed local wall contrast defects (blood clots) in subsegmental branches of the right and left pulmonary arteries. Treatment with warfarin was prescribed with recommendations to maintain the target level of the international normalized ratio (INR) 2.0-3.0, however, sufficient control of this indicator was not carried out. Since 2016, the patient began to worry about severe dyspnea during physical activity and the appearance of swelling of the lower extremities. At the examination at the place of residence, according to echocardiography, an increase in systolic pressure in the pulmonary artery up to 55 mm Hg, an increase in the size of the LA up to 4.3 cm, an increase of the RA area (29 mm²) and tricuspid regurgitation of the third degree were revealed.

The patient was hospitalized into the Federal State Budget Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation for examination in connection with the aggravation of well-being and to determine the further tactics of treatment.

Upon admission, the patient complained of dyspnea arising during physical activity (lifting to the second or third floor), periodic tingling pain in the chest without connection to physical activity, swelling of the lower limbs to the level of the mid-calf.

According to the physical examination, the condition of the patient at the time of admission was of moderate severity, the skin was clean, physiological coloring, the lymph nodes were not palpable, the apparent pathology of the osteoarticular and muscular system was not registered. The shape of the chest is normosthenic, both halves of the chest participated in the act of breathing evenly, palpation of the chest painless, a clear pulmonary sound was determined. At auscultation vesicular breathing with a hard tinge and pneumosclerotic rales in the lower parts on both sides were heard. When examining the circulatory system, the expansion of the borders of the relative cardiac dullness was not detected. During auscultation, the clear tones of the heart,

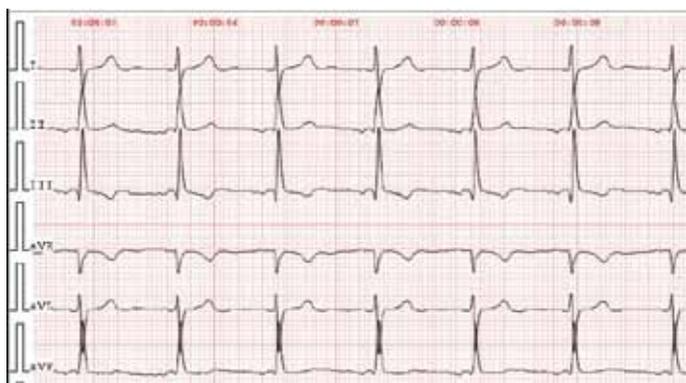


Figure 1. ECG of patient H. upon admission

accent of the second tone above the point of auscultation of the pulmonary artery, systolic murmur in the region of the xiphoid appendage with carrying along the breastbone, the right rhythm with a heart rate of 76 beats per minute, arterial pressure 110/70 mm Hg were determined. When studying the digestive system, the urinary system, no pathological changes were identified. Mental status is not changed, the function of sense organs saved.

According to electrocardiography, an ectopic atrial rhythm with a heart rate of 73 beats per minute, a deviation of the electric axis of the heart to the right, a violation of intraventricular conduction were identified (Fig. 1).

The results of echocardiography (EchoCG) showed a negative dynamics in comparison with the data from December 2016 (Table 1). An increase in the right heart was detected (right atrial area = 27 cm², right ventricle enlarged: anteroposterior size = 3.6 cm, apical = 4.8 cm). Expansion of the pulmonary artery trunk (2.9 cm). Pulmonary hypertension of 2nd degrees (systolic pressure in the pulmonary artery 65 mm Hg). Insufficiency of the tricuspid valve of the 2nd degree. There are no signs of a central venous pressure increase.

Based on the results of chest X-ray examination, signs of high pulmonary hypertension identified. Moore's index is 34 % (norm ≤30%), the Lupi index is 31% (norm ≤33%), the descending branch of the right PA 31mm (norm ≤15 mm), the left PA – 33 mm (norm ≤24 mm). In addition, in the projection of the upper and lower lobes on the left, middle and lower lobes on the right, multiple



focal seals with smooth, well defined contours from 5 to 15 mm in diameter were found, which corresponded to the dissemination syndrome in lung tissue (Fig. 2).

Due to identified changes in pulmonary tissue, two goals of further examination were identified, such as differential diagnostics of dissemination in the lungs and confirmation of the presence of CTEPH.

When performing chest fluoroscopy, multiple focal shadows (5x15x25 mm) are represented by vascular formations with characteristic pulsation, some vessels are expanded, many are located at the intersection of the vascular branches, that suggests the presence of multiple aneurysms of segmental and subsegmental orders. To clarify the nature of multiple formations in pulmonary tissue, multispiral computed tomography of the chest was performed (MSCT of the chest), where local aneurysmal dilatations of the pulmonary artery branches, thrombosis of the pulmonary artery branches of segmental and subsegmental orders and multiple intrathoracic anastomoses were detected (Figure 3 A, B).

According to the results of invasive pulmonary angiography, changes in pulmonary arteries were found, which is typical for CTEPH.

According to medical examination, the following diagnosis was formulated: chronic tromboembolic pulmonary hypertension. Functional class II-III (WHO). Operations to remove the myxoma of the right atrium were performed in 1995, 2008 and operation to remove myxoma of the left atrium with atrioplasty of the right and left atriums by a xenopericardial patch were performed in 2011. Chronic heart failure – stage 2A. Given the history of the disease, a possible source of embolism in the pulmonary artery was a recurrent villous myxoma of the RA.

Taking into account the presence of a combination of proximal and distal thrombotic lesions, aneurysmal enlargement of the branches of the pulmonary artery, triple sternotomy in anamnesis, and characteristics of the hemodynamic profile, it was decided to refrain from surgical treatment (thromboendarterectomy and balloon angioplasty of the branches of the pulmonary artery). In this regard, recommended PAH-specific therapy with riotsiguat drug, an initial dose of 3 mg per day under the control of blood pressure with a further increase in the dose up to 7.5 mg per day. And also the patient was prescribed a warfarin drug 3.75 mg/day under the control of target international normalized ratio (INR) values of 2.5-3.5, veroshpiron 50 mg per day and torasemide 5 mg per day 1-2 times a week if necessary.

DISCUSSION

The complications of early detection of chronic tromboembolic pulmonary hypertension in this patient consisted of a long period of asymptomatic course of the disease against the background

Table 1. Echocardiography indicators of patient H. from December 2016 and during hospitalization

Index	October 2016	January 2017	NORM
Aorta, cm	2,9	3,6	2,0-3,7
LA, cm	4,3	4,1	2,0-4,0
EDD,cm	5,9	5,5	4,2-5,8
EF, %	More than 60	More than 60	More than 60
IVST, cm	0,9	1,1	0,7-1,1
LVPWT, cm	0,9	1,0	0,7-1,1
AP RVD, cm	3,0	3,6	Less than 3,2
S RA, cm ²	29	27	Less than 17
RVAWT, cm	0,4	0,4	Less than 0,5
PASP, mm Hg.	55	65	Less than 25
PAT, cm	2,8	2,9	Less than 2,5
Tricuspid regurgitation	3rd degree	2nd degree	0-1
TAPSE	-	1,8	More than 1,7

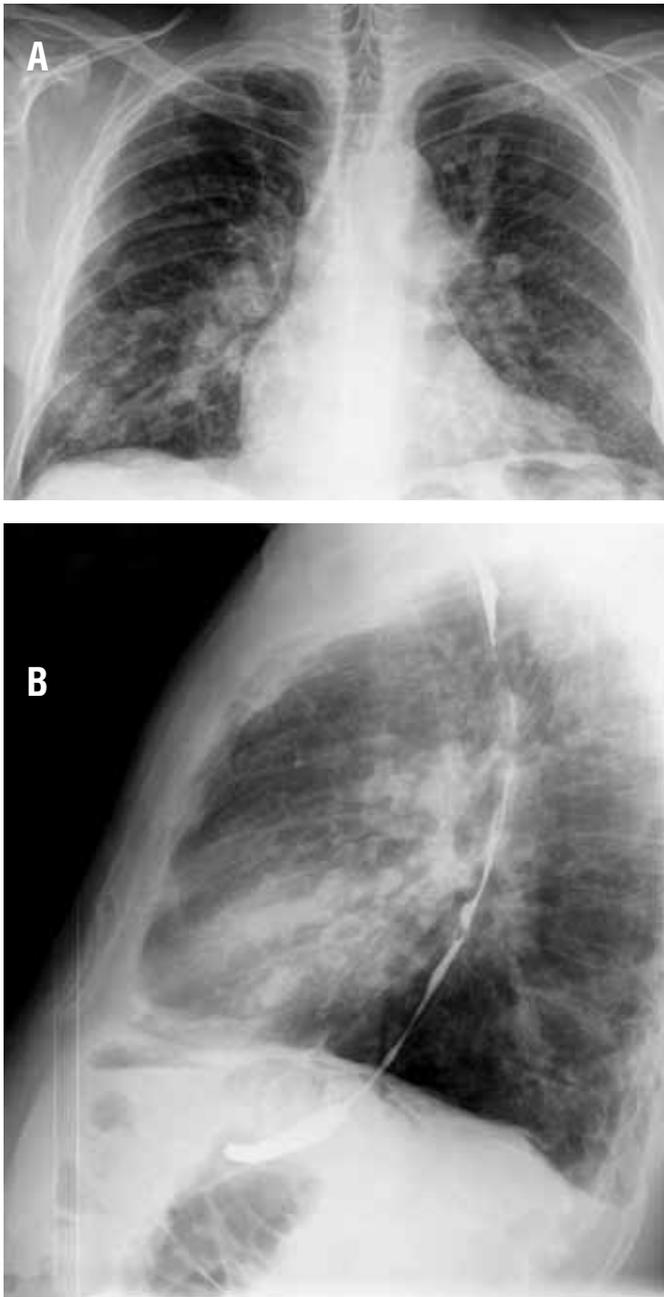


Figure 2. Chest radiography of patient H. in the straight (A) and left lateral projection (B)

of embolism in the pulmonary artery system by tumor masses, recurrent villous myxoma of the RA.

It should be noted that with cardiac myxoma embolic complications, according to various sources, are registered in 40-50% of cases. In myxomas of the LA, embolisms are observed in the arteries of a large circle of circulation. The myxoma of right heart can serve as a source of embolism of the branches of the pulmonary artery, leading to the formation of CTEPH and dysfunction of the right heart. In the literature, there is evidence that by histological structure of the embolus, extracted from the pulmonary artery, cardiac myxoma can be diagnosed, which was later confirmed during surgical interventions [5].

Despite a lot of immunohistochemical studies, the question of the cellular origin of cardiac myxoma is being discussed. Most researchers agree that the tumor originates from reserved subendocardial multipotent mesenchymal cells. However, there is also a point of view that cardiac myxoma develops from endocardial sensory nerve tissue. [6].



Figure 3. Chest multispiral computer tomography (CT) of the patient H.

There is a lot of conflicting data about the possibility of relative malignancy of cardiac myxomas. According to the literature, during the histological examination of the operating material, malignancy of recurrent cardiac myxomas often can be observed. In favor of the possibility of the development of malignant potential can be mentioned a fact that myxoma cells can infiltrate the walls of the vessels, destroying the muscle layer and leading to the development of aneurysms, including the branches of the pulmonary artery. In addition, the formation of pre-stenotic aneurysms may be because of violation of hemodynamics due to obturation of branches of the pulmonary artery by embolic masses. [7]. Roentgenologically, local vascular enlargements are similar to disseminated process in lung tissue. In this regard, the correct interpretation of the X-ray picture in patients with cardiac myxoma and CTEPH is necessary. The most accurate methods of differential diagnosis in such cases considered multispiral computed tomography – pulmonary angiography and invasive pulmonary angiography with intra arterial contrast.

CTEPH is an unique form of pulmonary hypertension, because it is potentially curable by surgical methods of treatment. [8]. However, in some cases, it is impossible to carry out surgery, which makes us search for alternative methods of therapy. At the present time, a theoretical basis has been accumulated in favor of the use of PAH-specific therapy in case of CTEPH, based on the physiological, pathomorphological and functional characteristics of these forms of pulmonary hypertension. With this form of pulmonary hypertension, there is a violation of the synthesis of nitric oxide, and the functioning of the signal pathway "soluble guanylate cyclase – cyclic guanosine monophosphate (cGMP)", which plays an important role in the development and progression of the disease.

Riociguat is a type of drug, that stimulates soluble guanylate cyclase. By raising the level of cGMP, riociguat leads to

vasorelaxation, reduction of proliferation and has an antifibrotic effect. In the CHEST-1 study, the possibility of achieving therapeutic goals in patients with inoperable CTEPH and in patients with persistent or recurrent pulmonary hypertension after thrombendarterectomy was demonstrated [9]. The possibility of riociguat drug to positively influence on an increase in the distance in the 6-minute walk test at 39 m by the 16th week of treatment ($p<0.001$) has been shown, a decrease in the level of NT-proBNP by 444 pg/ml ($p<0.001$) and a decrease in pulmonary vascular resistance by 226 dyne*s*cm⁻⁵ ($p<0.001$), improvement of the functional class by WHO ($p=0.003$). [10]. It is important to note that the positive effects of the drug persisted in the long-term treatment of patients with inoperable CTEPH.

According to the recommendations of the ESC/ERS Guidelines 2015 on the diagnosis and treatment of patients with pulmonary hypertension, riociguat is currently the only drug with an evidence base for treatment of persistent / residual PH after surgical treatment and for patients with inoperable form of CTEPH. Patients are also recommended lifelong anticoagulant therapy, while there is currently no evidence base on the effectiveness of new anticoagulant drugs [11].

CONCLUSIONS

This clinical case demonstrates the formation of CTEPH as a rare complication of recurrent villous myxoma of the RA. Difficulties in diagnosis were the presence of an atypical radiographic pattern, which is similar to a disseminated process in the lungs. The use of such diagnostic methods as MSCT-pulmonary angiography and invasive pulmonary angiography, allowed to make an accurate diagnosis.

Inoperable patients are recommended to use PAH-specific therapy, where riociguat should be the first choice drug.

BIBLIOGRAPHY

1. *Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Therapeutic archive. 2016. 88 (9): 90-101. [in Russian]*
2. *Pulmonary hypertension. Edited by I.E. Chazovoy and TV. Martynyuk. - Moscow: Practice, 2015 [in Russian]*
3. *Knyshov G.V., Vitovsky R.M., Zakharova V.P. Tumors of the heart. - K., 2005. - 256 p [in Russian]*
4. *Zakharova V.P., Rudenko E.V., Galakhin K.A. Heart myxomas (morphological aspects). - K.: The book Plus, 2003. - 142 p. [in Russian]*
5. *Ikeda A, Tsukada T, Konishi T, Matsuzaki K, Jikuya T, Hiramatsu Y. Right atrial myxoma with a large tumor embolus in the left pulmonary artery. Journal of Surgical Case Reports. 2014. – Vol.10*
6. *Kolluru A., Desai D., Cohen G.I. The etiology of atrial myxoma tumor plop. J. Am. Coll. Cardiol. 2011;124*
7. *Wittram C, Maher MM, Halpern EF, Shepard JO. Attenuation of acute and chronic pulmonary embolism. Radiology. 2005; 2*
8. *Kim NH, Decroix M, Jenkins DP et al. Chronic tromboembolic pulmonary hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2013; 62.*
9. *Martyniuk T.V., Dadacheva Z.Kh., Chazova I.Ye. Possibilities of drug treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Atherothrombosis. 2015; 1: 87-98. [in Russian]*
10. *Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013 Jul 25;369(4):330-40.*
11. *Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2016 Jan 1;37(1):67-119.*

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ! ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИСОЕДИНИТЬСЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ

Ассоциация медицинских работников «Евразийская ассоциация кардиологов» (ЕАК) – это ассоциация, предоставляющая возможность медицинским специалистам в области кардиологии обмениваться профессиональным, научным и практическим опытом.

Членами Ассоциации могут стать граждане России и стран Евразии: медицинские работники, научные и научно-педагогические работники, общественные деятели и другие лица, осуществляющие деятельность в сфере профилактики и охраны здоровья граждан и заинтересованные в достижении целей Ассоциации.

Членство в Ассоциации является добровольным.

ДЛЯ ВСТУПЛЕНИЯ В ЕАК НЕОБХОДИМО:

- зарегистрироваться на сайте **www.cardio-eur.asia**

** Для соискателей членства в «Евразийской Ассоциации Кардиологов» решением Президиума Ассоциации участие в течение первых 3 (трёх) лет бесплатное.*

ЧЛЕНСТВО В АССОЦИАЦИИ ЕАК - ЭТО:

- обмен профессиональным, научным и практическим опытом
- первоочередное право принимать участие в деятельности Ассоциации, проводимых ею мероприятиях
- приоритетное право доступа к образовательным материалам
- преимущество в публикации научных статей
- в Евразийском кардиологическом журнале (ВАК)
- бесплатное получение электронной версии журнала (адресная почтовая рассылка)

К 60-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ДЖИШАМБАЕВА Э.Д.



В феврале 2018 года свой 60-летний юбилей отметил Джишамбаев Эрнест Джумакадырович – заместитель директора Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики по научной деятельности, доктор медицинских наук, профессор, член правления Ассоциации врачей по внутренней медицине Кыргызской Республики, член президиума Евразийской Ассоциации терапевтов.

Джишамбаев Эрнест Джумакадырович родился 18 февраля 1958 г. в селе Кирово Иссык-Атинского района Чуйской области Кыргызской ССР в семье служащих. В 1981 г. с отличием закончил лечебный факультет Кыргызского государственного медицинского института, после чего был направлен в целевую ординатуру в Москву, во Всесоюзный кардиологический научный центр (ВКНЦ) АМН СССР (в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии) Минздрава России. В 1983–86 г.г. обучался в очной аспирантуре в ВКНЦ АМН СССР. В 1986 г. под руководством профессора Мазура Николая Алексеевича успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Джишамбаев Э.Д. начал свою практическую деятельность в 1981 г. в отделении электрокардиостимуляции ВКНЦ, возглавляемом профессором Григоровым Сергеем Семеновичем. Именно там были заложены основы знаний по клинической электрофизиологии сердца и аритмологии, которые в последующем были применены в Кыргызском НИИ кардиологии, куда он возвратился после окончания аспирантуры в Москве.

С 1986 г. по настоящее время работает в Кыргызском НИИ кардиологии, преобразованном в 1996 г. в Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова (НЦКТ). Прошел путь от младшего научного сотрудника до заведующего отделением нарушений ритма сердца (с 1990 г. по настоящее время). В 1997–98 г.г. одновременно исполнял обязанности ученого секретаря НЦКТ. С 2008 г. по настоящее время является заместителем директора НЦКТ по научной работе.

В 2001 г. защитил докторскую диссертацию. Активно участвует в подготовке научных кадров для здравоохранения республики. Под его руководством успешно

защищены 3 кандидатские диссертации. В 2005 г. в соавторстве с академиком М.М. Миррахимовым было выпущено практическое руководство «Электрокардиография в практике семейного врача», получившей признание у практических врачей республики. Разработанные им рекомендации по диагностике и лечению аритмий сердца нашли широкое применение в повседневном обучении, как студентов-медиков, так и практических и семейных врачей.

Автор 96 научных работ, в том числе 3 монографий, 2 изобретений и 1 практического руководства.

Основные научные разработки профессора Джишамбаева Э.Д. посвящены изучению механизмов возникновения аритмий сердца и их коррекции в ранней стадии эссенциальной гипертензии, а в последующем – и при метаболическом синдроме. Проведенные исследования позволили выделить отдельный тип структурно-функциональной адаптации сердца в ранней стадии эссенциальной гипертензии, так называемое эксцентрическое ремоделирование. Обнаружено, что тип ремоделирования влияет на характер и частоту аритмий сердца. Наиболее неблагоприятными в этом отношении оказались концентрический и асимметричный варианты структурной перестройки сердца.

Была установлена важная роль нарушений диастолической функции левого желудочка в генезе наджелудочковых нарушений ритма сердца. К факторам, способствующим развитию пароксизмов мерцания предсердий, следует отнести нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма, обусловленные снижением парасимпатических влияний при сохраненных симпатических, а также снижение автоматической функции синусового узла.

В возникновении желудочковых аритмий в раннюю стадию эссенциальной гипертензии существенную роль играют нарушения обмена кальция, приводящие к избыточному его накоплению внутри клетки. Важным подспорьем в прогнозировании вероятности возникновения аритмий сердца у больных ЭГ может оказаться тест с физической нагрузкой.

Метаболический синдром ассоциируется с ремоделированием миокарда, представленным всеми суще-

ствующими его вариантами. Установлен дисбаланс вегетативной регуляции сердца в сторону относительной гиперсимпатикотонии у пациентов с метаболическим синдромом, осложненным мерцательной аритмией. У данной категории больных повышенная встречаемость наджелудочковых аритмий сердца ассоциируется с изменениями предсердного комплекса ЭКГ и признаками меж- и внутрипредсердной асинхронии, выявляемой при ЭХОКГ исследовании сердца.

Являясь заместителем директора по науке, Э.Д. Джишамбаев активно способствует развитию и совершенствованию научной деятельности, содействуя повышению качества выполняемых научно-исследовательских работ в центре, росту научного кадрового потенциала, укреплению международного сотрудничества.

Занимается активной общественной деятельностью: является членом Диссертационного Совета НЦКТ, председателем Экспертной комиссии НЦКТ, членом Правления Ассоциации врачей внутренней медицины Кыргызской Республики и Президиума Евразийской Ассоциации терапевтов.

Отличник здравоохранения Кыргызской Республики (2001 г.). В 2007 г. награжден Почетной грамотой Кыргызской Республики.

Уважаемый Эрнест Джумакадырович! Сердечно поздравляем с юбилеем и желаем здоровья, счастья и долгих лет жизни, новых творческих успехов на благо медицинской науки и здравоохранения.

Редколлегия журнала
«Евразийский кардиологический журнал»,
Евразийская ассоциация кардиологов.

TO THE 60TH ANNIVERSARY OF THE PROFESSOR DZHISHAMBAEV E.D.

In February 2018, Dzhishambaev E.D. celebrated his 60th anniversary – Deputy Director of the National Center of Cardiology and Therapy named after Academician M. Mirrahimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic for scientific activities, Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Board of the Association of Physicians for Internal Medicine, member of the Presidium of the Eurasian Association of Physicians.

Dzhishambaev Ernest Djumakadirovich was born on February 18, 1958 in the village of Kirovo, Issyk-Ata district, Chui region of the Kyrgyz SSR in the family of employees. In 1981, he graduated with honors from the medical faculty of the Kyrgyz State Medical Institute, after which he was sent to the target residency in Moscow, to the All-Union Cardiology Research Center of the USSR Academy of Medical Sciences (currently the National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia). In 1983-1986 he studied in full-time graduate school at the All-Union Cardiology Research Center of the USSR Academy of Medical Sciences. In 1986, under the leadership of Professor Mazur Nikolay Alekseevich, he successfully defended his thesis for the degree of candidate of medical sciences.

Dzhishambaev E.D. began his practical activity in 1981 in the department of electrocardiostimulation of the All-Union Cardiology Research Center, headed by Professor Grigorov Sergey Semenovich. The basic experience on the clinical electrophysiology of the heart and arrhythmology were obtained exactly here, and later this knowledge was applied in the Kyrgyz Research Institute of Cardiology, where he returned after graduating in Moscow.

Since 1986 he has been working at The Kyrgyz Scientific Research Institute of Cardiology, which was reorganized in

1996 into the National Center of Cardiology and Therapy named after Academician M. Mirrahimov. He passed the way from a junior researcher to the head of the department of heart rhythm disturbances (from 1990 to the present time). In 1997-1998 he simultaneously served as the Scientific Secretary of the National Center of Cardiology and Therapy. From 2008 to the present time he is a deputy director of the National Center of Cardiology and Therapy for scientific work.

In 2001 he defended his doctoral dissertation. He actively participates in the training of scientific personnel for the health care of the republic. Under his leadership, 3 candidate dissertations were successfully defended. In 2005, in co-authorship with Academician M.M. Mirrahimov a practical guide "Electrocardiography in the practice of a family doctor" was released, which got recognition by practical doctors of the republic. His recommendations on the diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias have found wide practice in everyday training, by medical students, as well as by practical and family doctors.

He is the author of 96 scientific works, including 3 monographs, 2 inventions and 1 practical guide.

The main scientific developments of Professor Dzhishambaev E.D. are devoted to the study of the mechanisms of the appearance of cardiac arrhythmias and their correction in the early stage of essential hypertension, and subsequently – in metabolic syndrome. Conducted research allowed to distinguish a separate type of structurally functional cardiac adaptation in the early stage of essential hypertension, the so-called eccentric remodeling. It was found that the type of remodeling affects the character and frequency of cardiac arrhythmias. The most adverse in this respect were the concentric and asymmetric versions of structural restructuring of the heart.

An important role of diastolic function of the left ventricle disorders in the genesis of supraventricular arrhythmias was established. Factors contributing to the development of paroxysms of atrial fibrillation include violations of autonomic regulation of the cardiac rhythm, caused by a decrease in parasympathetic influences with preserved sympathetic, as well as a decrease in the automatic function of the sinus node.

A significant role in the occurrence of ventricular arrhythmias in the early stage of essential hypertension is played by impaired calcium metabolism, leading to its excessive accumulation within the cell. An important assistance in predicting the likelihood of cardiac arrhythmias in patients with essential hypertension may be an Exercise testing.

Metabolic syndrome is associated with myocardial remodeling, represented by all its existing variations. An imbalance in the autonomic heart regulation has been established in the direction of relative hypersympathicotonia in patients with metabolic syndrome complicated by atrial fibrillation. In this category of patients, the increased occurrence of supraventricular cardiac arrhythmias is associated with changes in the atrial ECG complex and signs of interatrial and atrial asynchrony detected by echocardiogram of the heart.

As Deputy Director for Science, Dzhishambaev E.D. actively assists the development and improvement of scientific activity, promoting quality of the scientific research work in the center, promoting the growth of scientific human resources, and strengthening international cooperation.

He is engaged in public activities: he is a member of the National Center of Cardiology and Therapy Dissertational Council, chairman of the National Center of Cardiology and Therapy Expert Commission, a member of the Board of the Association of Internal Medicine Physicians of the Kyrgyz Republic and a member of the Presidium of the Eurasian Association of Physicians.

Excellent worker and high achiever of public health care services of the Kyrgyz Republic (2001). In 2007 he was awarded with the Certificate of Honor of the Kyrgyz Republic.

Dear Ernest Dzhumakadirovich! We sincerely congratulate you on the anniversary and wish you health, happiness and long life, new creative achievements for the benefit of medical science and public health.

Editorial Board of the Journal
"Eurasian Heart Journal",

Eurasian Association of Cardiologists

К 60-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ШИРЯЕВА АНДРЕЯ АНДРЕЕВИЧА



Ширяев Андрей Андреевич, 1958 года рождения, потомственный врач, руководитель лаборатории микрохирургии сердца и сосудов отдела сердечно-сосудистой хирургии (ОССХ) института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

А.А. Ширяев окончил 1 Московский медицинский институт в 1980 году. В том же году поступил в клиническую ординатуру Всесоюзного Научного Центра Хирургии, специализировался по сосудистой хирургии, травматологии. В 1982 году поступил в аспирантуру того же центра, занимался реплантацией и трансплантацией тканей, микрохирургией. В 1984 году, на год досрочно, защитил кандидатскую диссертацию по теме «Стопа как донорский орган в реконструктивной микрохирургии кисти».

А.А. Ширяев работает в институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с 1984 года; сначала в должности младшего научного сотрудника, затем – старшего научного сотрудника, с 1990 года по 2014 год – в должности ведущего научного сотрудника, а с 2014 года по настоящее время – руководителем вышеуказанной лаборатории в составе отдела сердечно-сосудистой хирургии.

В 1994 году защитил диссертацию доктора медицинских наук на тему «Эффективность микрохирургической реваскуляризации миокарда». В 2004 году получил звание профессора. Автор более 300 научных трудов, 5 монографий, 4 патентов. Был научным руководителем у 14 кандидатов медицинских наук, научным консультантом 2-х докторских диссертаций, а за работу «Хирургическое лечение сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических больных» удостоен звания лауреата Государственной премии РФ в 2002 году. Являлся ответственным исполнителем ряда успешно завершённых научных тем ОССХ, посвящённых коронарной микрохирургии, хирургическому лечению сочетанных сердечно-сосудистых поражений, ранней реабилитации пациентов после хирургического лечения ИБС, коронарной хирургии при рецидивах стенокардии после ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

Член ученых советов института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, заместитель председателя специализированного диссертационного совета по сердечно-сосудистой хирургии, занимается экспертизой и рецензированием научных работ. Многократно выступал с докладами и лекциями на различных съездах и конференциях в стране и за рубежом. Является заместителем председателя секции кардиоторакальной хирургии Российского общества хирургов.

Профессор Ширяев активно участвует в лечебной деятельности института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, постоянно выполняет сложные операции, проводит консультации больных, курсы подготовки ординаторов и специалистов не только из РФ, но и из Казахстана, Белоруссии и других стран. Член комиссии по госпитализации. Пользуется заслуженным уважением коллег и пациентов.

Уважаемый Андрей Андреевич! Примите наши самые искренние сердечные поздравления. Желаем Вам новых творческих успехов в Вашей профессиональной деятельности, оптимизма и неиссякаемой веры в себя, крепкого здоровья на долгие годы и дальнейшей плодотворной и многогранной научной деятельности, благополучия и личного счастья!

Редколлегия журнала
«Евразийский кардиологический журнал»,
Евразийская ассоциация кардиологов

TO THE 60TH ANNIVERSARY OF THE PROFESSOR SHIRYAEV ANDREY ANDREEVICH

Shiryayev Andrey Andreevich, born in 1958, hereditary physician, head of the laboratory of heart and vessel microsurgery of the department of cardiovascular surgery of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov of Scientific Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Shiryayev A.A. graduated from the 1st Moscow Medical Institute in 1980. In the same year he entered the clinical residency of the All-Union Scientific Center of surgery, where he specialized in vascular surgery, traumatology. In 1982 he entered postgraduate study at the same center, where he was engaged in tissue implantation and transplantation, as well as microsurgery. In 1984, a year ahead of schedule, he defended his thesis on "Foot as a donor organ in reconstructive microsurgery of the hand".

Shiryayev A.A. has been working in the Research Cardiology Center since 1984 as a junior researcher, then as a senior researcher, from 1990 to 2014 – as a leading researcher, and from 2014 to present – the head of the above laboratory in the department of cardiovascular surgery.

In 1994 he defended the thesis of the doctor of medical sciences on the topic "Efficiency of microsurgical revascularization of the myocardium". In 2004 he received the title of professor. He is an author of more than 300 scientific works, 5 monographs and 4 patents. He was the scientific supervisor of 14 candidates of medical sciences, a scientific adviser of 2 doctoral dissertations. For the work "Surgical treatment of cardiovascular diseases in cancer patients" he was awarded the title of laureate of the State Prize of the Russian Federation in 2002. He was responsible for a number of successfully completed scientific topics of the department of cardiovascular surgery, dedicated to coronary microsurgery, surgical treatment of combined cardiovascular lesions, and early rehabilitation of patients after surgical treatment of cardiac ischemia, coronary

surgery in angina pectoris recurrence after angioplasty and stenting of the coronary arteries.

He is a member of the Scientific Councils of the Scientific Research Institute of Clinical Cardiology and the Scientific Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Deputy Chairman of the specialized dissertation council on cardiovascular surgery; also he is engaged in the examination and review of scientific works. He made numerous presentations and lectured many times at various congresses and conferences in Russia and abroad. He is the deputy chairman of the section of cardiothoracic surgery of the Russian Society of Surgeons.

Professor Shiryayev actively participates in the medical activity of the scientific research institute, constantly performs complex operations, consults patients, conducts training courses for residents and professionals not only from Russia but also from Kazakhstan, Belarus and other countries. Member of the hospitalization commission. He is well respected by colleagues and patients.

Dear Andrey Andreevich! Please accept our most sincere heartfelt congratulations. We wish you a new creative successes in your professional work, optimism and inexhaustible belief in yourself, good health for many years and further fruitful and multifaceted scientific work, well-being and personal happiness!

Editorial Board of the Journal
"Eurasian Heart Journal"

Eurasian Association of Cardiologists

SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

Event title	Date of the event	Location	Link to website
February 2018			
19th International Congress on Advances in Cardiac Ultrasound	26.02.2018-01.03.2018	Davos Platz , Switzerland	https://www.escardio.org/Education/Courses/Endorsed/19th-international-congress-on-advances-in-cardiac-ultrasound
Interdisciplinary scientific-practical conference "Actual questions of cardiooncology"	28.02.2018	Ufa, Bashkortostan	http://rkdb.ru/informaciya-dlya-vrachej/konferencii/
March 2018			
Acute Cardiovascular Care 2018	03.03.2018-05.03.2018	Milan, Italy	https://www.escardio.org/Congresses-%26-Events/Acute-Cardiovascular-Care
Interventional Cardiology Conference	03.03.2018-06.03.2018	Washington USA	http://www.crtmeeting.org/
XIV All-Russian Congress on Arterial Hypertension	14.03.2018-15.03.2018	Moscow, Russia	http://event.cardioweb.ru/konferentsii/2018/234-xiv-vserossijskij-kongress-arterialnaya-gipertoniya-2018-21-23-marta-2018-g.html
Translational Research Workshop	15.03.2018-16.03.2018	Brussels, Belgium	https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/Heart-Failure-Association-of-the-ESC-(HFA)/Meetings/translational-research-workshop
Europace Cardiostim 2018	18.03.2018-20.03.2018	Barcelona, Spain	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EHRA-Congress
23rd World Cardiology Conference	19.03.2018-20.03.2018	Dubai, UAE	https://www.conferize.com/23rd-world-cardiology-conference
Long Term Management and Exercise Training in Heart Failure	21.03.2018-22.03.2018	Pisa, Italy	https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/Heart-Failure-Association-of-the-ESC-(HFA)/Meetings/long-term-management-and-exercise-training-in-heart-failure
April 2018			
14th International Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery Congress	05.04.2018-08.04.2018	Antalya, Turkey	http://www.uccvs2018.org/
XXV Russian National Congress "Man and medicine"	09.04.2018-12.04.2018	Moscow, Russia	https://chelovekilekarstvo.ru/conf2018/
3rd International Congress on Maternal Hemodynamics	12.04.2018-14.04.2018	Cambridge, UK	https://maternal-hemodynamics.org/
VI Eurasian Congress of Cardiologists	18.04.2018-20.04.2018	Moscow, Russia	http://event.cardioweb.ru/konferentsii/2018/236-vi-evrazijskij-kongress-kardiologov-oktyabr-2018-g.html
3rd World Heart Congress	19.04.2018-20.04.2018	Amsterdam, Netherlands	http://heartcongress.cardiologymeeting.com/
EuroPrevent 2018	19.04.2018-21.04.2018	Ljubljana, Slovenia	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EuroPrevent
Frontiers in CardioVascular Biology 2018	20.04.2018-22.04.2018	Vienna - Austria	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Frontiers-in-Cardiovascular-Biology

SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

Event title	Date of the event	Location	Link to website
May 2018			
86th EAS Congress	05.05.2018-08.05.2018	Lisbon, Portugal	https://eas2018.com/
5th China Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy)	11.05.2018-13.05.2018	Shanghai, China	http://www.codhy.com/china/2018/
2nd World Heart Congress	14.05.2018-16.05.2018	Tokyo, Japan	http://heartcongress.conferenceseries.com/
Asian Pacific Society of Cardiology Congress	17.05.2018-20.05.2018	Taipei, Taiwan	http://www.apsc2018.tw/
EuroPCR Course 2018	22.05.2018-25.05.2018	Paris, France	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EuroPCR
25th Biennial International Congress on Thrombosis	23.05.2018-26.05.2018	Venice, Italy	http://www.thrombosis2018.org/index.php?go=inicio
Heart Failure 2018	26.05.2018-29.05.2018	Vienna, Austria	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Heart-Failure
June 2018			
24th International Conference on Cardiovascular and Thoracic Surgery	06.06.2018-07.06.2018	Osaka, Japan	http://cardiacsurgery.surgeryconferences.com/
EndoVascular Hybrid Trauma and Bleeding Management symposium 2018	07.06.2018-09.06.2018	Örebro, Sweden	https://healthmanagement.org/c/cardio/event/endovascular-hybrid-trauma-and-bleeding-management-symposium-2018
EuroHeartCare 2018	07.06.2018-09.06.2018	Dublin, Ireland	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EuroHeartCare
28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection	08.06.2018-11.06.2018	Barcelona, Spain	http://www.eshonline.org/esh-annual-meeting/
11th International Conference on Acute Cardiac Care	11.06.2018-12.06.2018	Tel Aviv, Israel	https://cardiology-2018.isas.co.il
24th Annual Cardiologists Conference	11.06.2018-13.06.2018	Barcelona, Spain	http://annualmeeting.conferenceseries.com/cardiologists/
42nd EWGCCE Meeting	15.06.2018-17.06.2018	Essen, Germany	https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Working-group-events/EWGCCE
World congress on cardiac electrophysiology & cardiac techniques	20.06.2018-23.06.2018	Nice, France	http://www.cardiostim.com/
CSI Frankfurt 2018	27.06.2018-30.06.2018	Frankfurt, Germany	http://www.csi-congress.org/index.php

ПРАВИЛА
НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ОПУБЛИКОВАНИЯ СТАТЕЙ,
НАПРАВЛЯЕМЫХ В ЖУРНАЛ «ЕВРАЗИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ»

(составлены с учётом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Евразийский кардиологический журнал» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями. В издании сделан акцент на новые возможности для современной диагностики и лечения важных аспектов сердечно-сосудистой патологии, необходимой для специализированной врачебной практики.

Редакция журнала «Евразийский Кардиологический Журнал» принимает к рассмотрению передовые и оригинальные статьи и материалы, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, отражающие новые научные взгляды, значимые результаты и достижения фундаментальных и теоретико-прикладных исследований в области кардиологии и смежных специальностей.

1. ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1.1. Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет – чёрный, размер шрифта – 14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210x297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

1.2. Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуется использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

1.3. К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

1.4. Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

1.5. Статьи следует присылать по адресу: 121552 г. Москва, 3-я Черепковская, 15 а, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, и электронной почте: esj@cardioweb.ru

1.6. Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

2. ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

2.1. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

2.2. Целью рецензирования поступающих в редакцию журнала материалов (передовых статей, оригинальных статей, обзоров, лекций, описаний клинических и экспериментальных наблюдений и др.) является объективная оценка их содержания (целей, методов, полученных результатов и обсуждения их в свете современного состояния вопроса).

2.3. Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться как члены редакционной коллегии/редакционного совета журнала, так и внешние рецензенты – высококвалифицированные ученые и признанные специалисты, обладающие профессиональными знаниями и опытом работы по тематике рецензируемых материалов, и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. В случае если статья касается широкого спектра вопросов, рецензирование осуществляется большим числом рецензентов, чем один.

2.4. Рецензию рецензенты направляют в редакцию журнала, и она рассматривается на очередном заседании редакционной коллегии с принятием решений: а) о целесообразности публикации статьи; б) об отказе в публикации статьи, мотивированном на основе заключения рецензента либо на основе выводов членов редколлегии; в) о необходимости переработки (доработки) статьи в соответствии с замечаниями рецензента (рецензентов) и членов редакционной коллегии.

2.5. Редакция направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

2.6. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

2.7. Статьи, получившие положительный отзыв рецензента (рецензентов) и принятые к печати решением редакционной коллегии, включаются в состав очередного выпуска журнала и направляются в издательство, выпускающее журнал.

3. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

3.1. Общие правила

Титульный лист (всё на русском и английском языках) должен содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- 2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, учёное звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);
- 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- 4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Резюме (на русском и английском языках) должно быть структурированным:

а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объём резюме должен быть не более 300-350 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст.

Объём оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3-4 страниц. Объём лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

3.2. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нём формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, при-

ведённые в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию её в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы. Если в литературной ссылке допущены явные неточности, или она не упоминается в тексте статьи, редакция оставляет за собой право исключить ее из списка.

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При этом желательно, чтобы фамилии и инициалы авторов были написаны так, как автор уже цитируется в английском варианте, чтобы не было путаницы. Если транслитера-

ция не совпадает с таким написанием, фамилии должны быть исправлены не по транслитерации.

3.3. Порядок составления списка литературы:

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители.

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка даётся на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через одну косую линию – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала после точки приводится сокращённое название журнала (для иностранных изданий) и полное название для русскоязычных журналов, через точку – год издания, через точку с запятой – том и номер (в скобках), после двоеточия – номер первой и последней (через дефис) страницы. *Например: Авторы. Название издания. Год;Том (Номер):стр.-стр.* После переводной версии русскоязычной ссылки указывается [in Russian].

По требованию международных баз данных в конце англоязычной и русскоязычной (где имеется) литературной ссылки необходимо проставить цифровой идентификатор объекта – индекс DOI – для повышения востребованности и цитируемости научных работ.

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия зарубежных периодических изданий может быть представлены сокращенно, их можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus. Названия российских изданий на английском языке необходимо писать полностью без сокращения для обеспечения цитирования в международных базах данных.

3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:

Статья в журнале.

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царёва Н.А. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014; 9:4–23. / Chazova I.Ye., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Therapevtichesky arhive*. 2014; 9:4–23. [in Russian].

2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. *Eur. Heart. J.* 1996. Vol. 17. P. 1694-1702.

3. Bonow R. O. New insights into the cardiac natriuretic peptides. *Circulation*. 1996. Vol. 93(11). P. 1946-1950. DOI:10.1161/01.CIR.93.11.1946.

Книги и монографии.

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998. / Voloshin A.I., Subbotin Y.K. Illness and health: two sides of the adaptation. M.: Medicine, 1998.

2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. P. 234.

Глава в книге или монографии.

1. Ноздрачёв А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8-89. / Nozdrachëv A. D. Functional morphology of the cardiovascular system. Diseases of the cardiovascular system / Ed. Chazov Ye.I. M.: Medicine, 1997. P. 8-89.

2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465-478.

Адрес для подачи рукописей:

121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 А,
ФГБУ НИИЦ кардиологии Минздрава России,
Гончаровой Е. А.,
esj@cardioweb.ru