



Евразийский кардиологический журнал

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

EURASIAN HEART JOURNAL

2/2022

**Евразийские клинические рекомендации
по диагностике и лечению
легочной гипертензии,
ассоциированной с врожденными
пороками сердца у взрослых
(2021)**

**Eurasian guidelines for the diagnosis and
treatment of pulmonary hypertension
associated with congenital heart
defects in adults
(2021)**

ISSN 2225-1685



9 772225 168001



EURASIAN HEART JOURNAL

Евразийский кардиологический журнал

2/2022

Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

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

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

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

FOCUS AND SCOPE

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

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

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

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Издается с 2011 г.

Префикс DOI: 10.38109

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

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

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-43372

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Российский индекс научного цитирования:

SCIENCE INDEX (2020) 0,637

Импакт-фактор (2020) 0,353

Периодичность: 4 номера в год

Установочный тираж – 5 000 экз.

Все статьи печатаются в оригинальном авторском виде.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов

Правила публикации и подача рукописей: www.heartj.asia

Архив номеров: www.heartj.asia, на сайте Научной электронной библиотеки https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id=37999

Подписной индекс “Пресса “России” – 34137

Рекомендуемая стоимость по подписке 200 рублей.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

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

Выпускающий редактор: Гончарова Е.А.

Ответственный секретарь: Юрасова Е.С.

Верстка: ИП Рогов Сергей Владимирович

Отпечатано: ООО «МедиаКолор»

127273, Россия, г. Москва, Сигнальный проезд, 19

Подписано в печать: 16.05.2022

Дата выхода в свет: 25.05.2022

Распространяется на условиях «открытого доступа» под лицензией CC BY-NC-SA 4.0

Scientific peer-reviewed medical journal
Published since 2011

DOI Prefix: 10.38109

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

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

The Journal is recommended by the High Attestation Commission as one of the leading scientific journals for publications.

Russian Citation Index:

SCIENCE INDEX (2020) 0,637

Impact-factor (2020) 0,353

Periodicity – 4 issues per year

Circulation – 5 000 copies

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

Article submission and guidelines: www.heartj.asia

Archive: www.heartj.asia, web-site of Scientific Electronic Library https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id=37999

Index “Press” Russia – 34137

Recommended subscription price 200 rubles

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

Advertising department: reclame@heartj.asia

Editor of the issue: Goncharova E.A.

Executive Secretary: Yurasova E.S.

Journal layout: Individual Entrepreneur Rogov Sergey Vladimirovich

Printing house: LLC MediaKolor

127273, Russia, Moscow, Signal passage, 19

Signed to print: 16.05.2022

Date of publication: 25.05.2022

This is an Open Access content distributed under the license CC BY-NC-SA 4.0

Главный редактор	
Чазова И.Е. (Москва, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертензии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
Заместители главного редактора	
Курбанов Р.Д. (Ташкент, Узбекистан)	Академик АН РУз, профессор, д.м.н., руководитель отделения аритмии сердца, Республиканский специализированный кардиологический центр МЗ Руз, председатель ассоциации кардиологов Республики Узбекистан Республиканского специализированного кардиологического центра МЗ Руз
Наконечников С.Н. (Москва, Россия)	Профессор, д.м.н., профессор кафедры кардиологии дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, директор Евразийской ассоциации кардиологов
Сарыбаев А.Ш. (Бишкек, Киргизия)	Профессор, д.м.н., директор Национального центра кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова при МЗ КР; руководитель научно-исследовательской лаборатории горной медицины и отделения лёгочных гипертензий и горной медицины
Редакционная коллегия	
Азизов В.А. (Баку, Азербайджан)	Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней Азербайджанского медицинского университета
Дадабаев М.Х. (Бишкек, Кыргызстан)	Профессор, д.м.н., заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения сердца и сосудов, Национальный Центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова при МЗ КР
Зелвеян П.А. (Ереван, Армения)	Профессор, д.м.н., директор Центра превентивной Кардиологии
Мартынюк Т.В. (Москва, Россия)	Д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний миокарда института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
Матчин Ю.Г. (Москва, Россия)	Д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
Миронова О.Ю. (Москва, Россия)	Д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1, ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Митьковская Н.П. (Минск, Белоруссия)	Профессор, д.м.н., директор, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней БГМУ; председатель Республиканского общественного объединения «Белорусское общество кардиологов и терапевтов»
Островский Ю.П. (Минск, Беларусь)	Академик НАН РБ, профессор, д.м.н., заместитель директора по инновационному развитию и высоким технологиям, заведующий лабораторией хирургии сердца, Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Попович М.И. (Кишинев, Молдова)	Академик АН РМ, профессор, д.м.н., директор, Национальный центр кардиологии и терапии республики Молдова
Рахимов З.Я. (Душанбе, Таджикистан)	Профессор, д.м.н., почетный профессор кафедры кардиологии с курсом клинической фармакологии, Институт последипломного образования в сфере здравоохранения, председатель ассоциации кардиологов РТ
Самко А.Н. (Москва, Россия)	Профессор, д.м.н., руководитель отдела рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
Терновой С.К. (Москва, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н., главный научный сотрудник института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
Чернявский А.М. (Новосибирск, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н., директор Центра хирургии аорты, коронарных артерий и периферических артерий ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина»
Шек А.Б. (Ташкент, Узбекистан)	Профессор, д.м.н., руководитель лаборатории ишемической болезни сердца, Республиканский специализированный кардиологический центр МЗ РУз
Шляхто Е.В. (Санкт-Петербург, Россия)	Академик РАН, профессор, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова» Минздрава России
Фозилов Х.Г. (Ташкент, Узбекистан)	К.м.н., директор Республиканского специализированного кардиологического центра МЗ Республики Узбекистан
Редакционный совет	
Ананиязова С.А. (Ашхабад, Туркмения)	Д.м.н., генеральный директор Дирекции международного медицинского центра им. С.А. Ниязова Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана
Бекбосынова М.С. (Астана, Казахстан)	Д.м.н., первый заместитель председателя правления, АО «Национальный научный кардиохирургический центр» НМХ Назарбаев Университета
Жернакова Ю.В. (Москва, Россия)	Профессор, д.м.н., ученый секретарь института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
Миррахимов З.М. (Бишкек, Киргизия)	Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии имени М.Е. Вольского – М.М. Миррахимова, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
Мураталиев Т.М. (Бишкек, Киргизия)	Профессор, д.м.н., заведующий отделением коронарной болезни сердца, Национальный Центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова при МЗ КР
Часнойть А.Р. (Минск, Беларусь)	К.м.н., заведующий лабораторией нарушения сердечного ритма, Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Ответственный секретарь	
Юрасова Е.С. (Москва, Россия)	К.м.н., ведущий научный сотрудник научно-экспертного отдела ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Chief Editor

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

Deputy Chief Editors

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

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

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

Associate editors

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

Dadabaev M.Kh.
(Bishkek, Kyrgyzstan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray diagnostic methods and treatment of heart and blood vessels, M.M. Mirrahimov National Center for Cardiology and Therapy

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

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

Matchin Yu.G.
(Moscow, Russia) Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of the Laboratory of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment on an outpatient basis, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

Mironova O.Yu.
(Moscow, Russia) Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Mitkovskaya N.P. Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»; Head of the Department of Cardiology and Internal Diseases of Belarusian State Medical University; Chairman of the Republican Public Association «Belarusian Society of Cardiologists and Therapists»

Ostrovsky Yu.P.
(Minsk, Belarus) Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Innovative Development and High Technologies, Head of the Laboratory of Heart Surgery, Responsible Consultant of the 2nd Cardiac Surgery Department, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»

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

Rakhimov Z.Y.
(Dushanbe, Tajikistan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Honorary Professor of the Department of Cardiology with a course of clinical pharmacology, Institute of Postgraduate Education in Healthcare, Chairman of the Association of Cardiologists of the Republic of Tatarstan

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

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

Chernyavsky A.M.
(Novosibirsk, Russia) Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Director, Center for Surgery of the Aorta, Coronary Arteries and Peripheral Arteries, E.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulatory Pathology

Shek A.B.
(Tashkent, Uzbekistan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), head of the Department of Coronary Heart Disease, Republican Specialized Scientific And Practical Medical Center Of Cardiology

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

Fozilov Kh.G.
(Tashkent, Uzbekistan) Cand. of Sci. (Med.), Director, Republican Specialized Scientific And Practical Medical Center Of Cardiology

Editorial Council

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

Bekbosynova M.S.
(Astana, Kazakhstan) Dr. of Sci. (Med.), First Deputy Chairman of the Board, National Research Cardiac Surgery Center of the JSC «National Medical Holding» Nazarbayev University

Zhernakova Yu.V.
(Moscow, Russia) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

Mirrahimov E.M.
(Bishkek, Kyrgyzstan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of M.E. Volsky – M.M. Mirrahimov Faculty Therapy, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy

Muraliev T.M.
(Bishkek, Kyrgyzstan) Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Coronary Heart Disease, M.M. Mirrahimov National Center for Cardiology and Therapy

Chasnoit A.R.
(Minsk, Belarus) Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Heart Rhythm Disturbances, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology»

Executive Secretary

Yurasova E.S.
(Moscow, Russia) Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific and Expert Department, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology

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

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

Содержание

Клинические рекомендации

- | | | |
|----|---|------|
| 1. | ЕВРАЗИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ (2021) | 6–70 |
|----|---|------|

Обзор

- | | | |
|----|--|--------|
| 2. | Миронова О.Ю.
ГИПЕРУРИКЕМИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ | 72–78 |
| 3. | Ионин В.А.
РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ТАК ЛИ ЭТО НА САМОМ ДЕЛЕ ИЛИ МЫ ЧТО-ТО УПУСТИЛИ? | 80–85 |
| 4. | Рустамбекова А.Р., Норузбаева А.М., Курманбекова Б.Т.
ПРИМЕНЕНИЕ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ДИСТАНЦИОННОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ | 86–95 |
| 5. | Шмальц А.А., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н.
РАСЧЕТ ГЕМОДИНАМИКИ МЕТОДОМ ФИКА ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА | 96–102 |

Оригинальная статья

- | | | |
|----|--|---------|
| 6. | Нилова О.В., Колбасников С.В.
ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ II СТАДИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЛАНОВОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ | 104–109 |
| 7. | Комиссарова С.М.1, Красько О.В.2, Ринейская Н.М.1, Севрук Т.В.1, Ефимова А.А.1
НЕКОМПАКТНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ, ИСХОДЫ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ В КОГОРТЕ БЕЛОРУССКИХ ПАЦИЕНТОВ | 110–117 |

Клинический случай

- | | | |
|----|---|---------|
| 8. | Тазина С.Я., Беляев И.А., Федорова Т.А., Семенов Н.А., Тазин С.А.
ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ: ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ИНДАПАМИД/ПЕРИНДОПРИЛА И АМЛОДИПИН/ПЕРИНДОПРИЛА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19 | 118–122 |
| 9. | Бейшенкулов М.Т., Чазымова З.М., Калиев К.Р., Токтосунова А.К., Мадярова Ы. М., Дадабаев М.Х.
СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТА С КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ | 124–128 |

Пресс-релиз

- | | | |
|-----|---|---------|
| 10. | ДААННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АПИКСАБАНА И РИВАРОКСАБАНА В ЛЕЧЕНИИ ВТЭО | 130–131 |
|-----|---|---------|

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий

- | | | |
|-----|-------------------------------|-----|
| 11. | КАЛЕНДАРЬ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ | 134 |
|-----|-------------------------------|-----|

Правила для авторов

- | | | |
|-----|---|--|
| 12. | Правила направления, рецензирования и опубликования статей, направляемых в журнал «Евразийский кардиологический журнал» (редакция правил от октября 2021 г.): https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines | |
|-----|---|--|

Table of contents

Clinical guidelines

1. EURASIAN GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART DEFECTS IN ADULTS (2021) 6–70

Review

2. Olga Iu. Mironova 72–78
HYPERURICEMIA: CONTEMPORARY TREATMENT IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE
3. Valerij A. Ionin 80–85
RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION: IS IT REALLY SO OR HAVE WE MISSED SOMETHING?
4. Akmaral R. Rustambekova, Aigul M. Noruzbaeva, Bermet T. Kurmanbekova 86–95
USE OF A MOBILE APPLICATION FOR REMOTE MONITORING OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN CLINICAL PRACTICE
5. Anton A. Shmalts, Tamila V. Martynyuk, Sergej N. Nakonechnikov 96–102
CALCULATION OF HEMODYNAMICS BY THE FICK METHOD IN PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

Original article

6. Oksana V. Nilova, Sergej V. Kolbasnikov 104–109
READINGS OF 24-HOUR AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING (ABPM) IN PATIENTS WITH STAGE II ARTERIAL HYPERTENSION (HTN) RECEIVING PLANNED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY
7. Svetlana M. Komissarova, Olga V. Krasko, Nadezhda M. Rinejskaya, Tatyana V. Sevruck, Anastasiya A. Efimova 110–117
NON-COMPACTION CARDIOMYOPATHY: CLINICAL FORMS, OUTCOMES AND SURVIVAL IN A COHORT OF BELARUSIAN PATIENTS

Case report

8. Serafima Ia. Tazina, Igor A. Belyaev, Tatyana A. Fedorova, Natalya A. Semenenko, Svyatoslav A. Tazin 118–122
TWO CASE REPORTS: CLINICAL EXPERIENCE WITH FIXED COMBINATIONS OF INDAPAMIDE/PERINDOPRIL AND AMLODIPINE/PERINDOPRIL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DURING THE COVID-19 PANDEMIC
9. Medet T. Beishenkulov, *Zalina M. Chazymova, Kanybek R. Kaliev, Aiperi K. Toktosunova, Yryskul M. Madyarova, Murat Kh. Dadabaev 124–128
A CASE OF SUCCESSFUL CONSERVATIVE THERAPY OF PATIENT WITH SEVERE HEART FAILURE CAUSED BY ISCHEMIC HEART DISEASE: CASE REPORT

Press release

10. REAL CLINICAL PRACTICE DATA: COMPARISON OF THE EFFICACY AND SAFETY OF APIXABAN AND RIVAROXABAN IN THE TREATMENT OF VTE 130–131

Current events, information, schedule of scientific activities

11. SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES 134

Author Guidelines

12. Guidelines for submission, peer review and publishing of manuscripts in the “Eurasian Heart Journal” (edition of Guidelines – October, 2021): <https://www.heartj.asia/jour/about/submissions#authorGuidelines>



ЕВРАЗИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ (2021)

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:

Чазова И.Е. (Москва, Россия), **Горбачевский С.В.** (Москва, Россия), **Мартынюк Т.В.*** (Москва, Россия), **Шмальц А.А.** (Москва, Россия), **Валиева З.С.** (Москва, Россия), **Барышникова И.Ю.** (Москва, Россия), **Глушко Л.А.** (Москва, Россия), **Грамович В.В.** (Москва, Россия), **Азизов В.А.** (Баку, Азербайджан), **Веселова Т.Н.** (Москва, Россия), **Данилов Н.М.** (Москва, Россия), **Зелвеян П.А.** (Ереван, Армения), **Иванов С.Н.** (Новосибирск, Россия), **Лазарева И.В.** (Минск, Республика Беларусь), **Матчин Ю.Г.** (Москва, Россия), **Мукаров М.А.** (Нур-Султан, Казахстан), **Наконечников С.Н.** (Москва, Россия), **Сарыбаев А.Ш.** (Бишкек, Кыргызстан), **Стукалова О.В.** (Москва, Россия), **Шалаев С.В.** (Тюмень, Россия).

Все члены рабочей группы внесли одинаковый вклад в этот документ.

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

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

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

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

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, врожденный порок сердца, легочно-сосудистая болезнь, хирургическое лечение, атриосептостомия, специфическая терапия, клинические рекомендации.

Для цитирования: Чазова И.Е., Горбачевский С.В., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Валиева З.С., Барышникова И.Ю., Глушко Л.А., Грамович В.В., Азизов В.А., Веселова Т.Н., Данилов Н.М., Зелвеян П.А., Иванов С.Н., Лазарева И.В., Матчин Ю.Г., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Сарыбаев А.Ш., Стукалова О.В., Шалаев С.В. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца у взрослых (2021). Евразийский кардиологический журнал. 2022; (2):6–70, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-6-70>



© Евразийская ассоциация кардиологов (ЕАК) 2022, info-cardio@cardio-eur.asia

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



EURASIAN GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART DEFECTS IN ADULTS (2021)

The working group, in alphabetical order:

Irina E. Chazova (Moscow, Russia), **Sergej V. Gorbachevskij** (Moscow, Russia), **Tamila V. Martynyuk*** (Moscow, Russia), **Anton A. Shmal'c** (Moscow, Russia), **Zarina S. Valieva** (Moscow, Russia), **Irina Yu. Baryshnikova** (Moscow, Russia), **Lyudmila A. Glushko** (Moscow, Russia), **Vladimir V. Gramovich** (Moscow, Russia), **Vasadat A. Azizov** (Baku, Azerbaijan), **Tat'yana N. Veselova** (Moscow, Russia), **Nikolaj M. Danilov** (Moscow, Russia), **Parunak A. Zelveyan** (Yerevan, Armenia), **Sergej N. Ivanov** (Novosibirsk, Russia), **Irina V. Lazareva** (Minsk, Republic of Belarus), **Yurij G. Matchin** (Moscow, Russia), **Murat A. Mukarov** (Nur-Sultan, Kazakhstan), **Sergej N. Nakonechnikov** (Moscow, Russia), **Akpaj Sh. Sarybaev** (Bishkek, Kyrgyzstan), **Ol'ga V. Stukalova** (Moscow, Russia), **Sergej V. Shalaev** (Tyumen, Russia)

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

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

* **Corresponding author: Tamila V. Martynyuk**, Dr. of Sci. (Med.), PhD, Main Researcher, Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya street, 15a, Moscow 121552, Russian Federation, Phone/Fax+7-495-414-6450, Email: trukhiniv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

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

tifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, pulmonary vascular disease, surgery, atri-oseptostomy, specific therapy, guidelines.

For citation: Irina E. Chazova, Sergej V. Gorbachevskij, Tamila V. Martynyuk, Anton A. Shmal'c, Zarina S. Valieva, Irina Yu. Baryshnikova, Lyudmila A. Glushko, Vladimir V. Gramovich, Vasadat A. Azizov, Tat'yana N. Veselova, Nikolaj M. Danilov, Parunak A. Zelveyan, Sergej N. Ivanov, Irina V. Lazareva, Yurij G. Matchin, Murat A. Mukarov, Sergej N. Nakonechnikov, Akpaj Sh. Sarybaev, Ol'ga V. Stukalova, Sergej V. Shalaev. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension associated with congenital heart defects in adults (2021). Eurasian heart journal. 2022; (2):6-70, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-6-70>



© Eurasian Association of Cardiology (EAC) 2022, info-cardio@cardio-eur.asia

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Состав рабочей группы.....	8	6.3. Лекарственная терапия.....	36
Список сокращений.....	10	6.3.1. Поддерживающая терапия.....	36
1. Введение.....	11	Диуретики.....	36
2. Определение и классификации.....	11	Оральные антикоагулянты.....	36
3. Эпидемиология и прогноз.....	14	Оксигенотерапия.....	36
4. Этиология, морфология, патогенез.....	15	Сердечные гликозиды и инотропные препараты.....	37
5. Диагностика.....	16	ББК и другие.....	37
5.1. Базовое обследование.....	16	6.3.2. Специфическая терапия.....	37
5.1.1. Клинические проявления.....	16	Антагонисты рецепторов эндотелина.....	37
5.1.2. Физикальный осмотр.....	17	Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5.....	39
5.1.3. Анамнестические сведения.....	18	Стимуляторы гуанилатциклазы.....	39
5.2. Инструментальные методы.....	19	Простаноиды.....	39
5.2.1. Электрокардиография.....	19	Агонисты рецепторов простагландина.....	40
5.2.2. Рентгенография органов грудной клетки.....	19	6.3.3. Применение специфической терапии в клинических группах ЛАГ-ВПС.....	40
5.2.3. Эхокардиография.....	20	7. Осложнения.....	42
5.2.4. Магнитно-резонансная томография.....	23	7.1. Аритмии.....	42
5.2.5. Компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием.....	25	7.2. Кровохарканье.....	44
5.2.6. Инвазивная диагностика.....	25	8. Особые состояния.....	45
5.2.7. Оценка функционального статуса.....	27	8.1. Беременность.....	45
5.2.8. Дополнительные методы.....	28	8.2. Интенсивная терапия и интервенционное лечение.....	45
5.3. Лабораторная диагностика.....	29	9. Алгоритм ведения.....	45
5.4. Оценка риска.....	30	10. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	46
6. Лечение.....	31	11. Требования к экспертному центру.....	48
6.1. Хирургическое лечение.....	31	10. Приложения.....	48
6.1.1. Показания к радикальной (хирургической/эндоваскулярной) и гемодинамической коррекции ВПС.....	31	Приложение 1. ВПС с развитием легочной гипертензии.....	48
6.1.2. Эндоваскулярное лечение.....	32	Приложение 2. Методика проведения теста 6-минутной ходьбы.....	49
6.1.3. Паллиативные хирургические вмешательства при некоторых ВПС с ЛГ.....	32	Приложение 3. Шкала оценки одышки по Боргу.....	49
6.1.4. Паллиативные эндоваскулярные вмешательства при осложнениях ЛГ у пациентов с ВПС.....	33	Приложение 4. Клинические исследования специфических легочных вазодилататоров у взрослых с прекапиллярной ЛГ при ВПС.....	50
6.1.5. Трансплантация легких.....	33	Приложение 5. Информация для пациентов.....	53
6.2. Общие рекомендации.....	33	Список литературы.....	54

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ / THE WORKING GROUP

Чазова Ирина Евгеньевна (председатель), д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертонии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Irina E. Chazova** (chairman), Dr. of Sci. (Med.), Academician of RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-1576-4877>

Горбачевский Сергей Валерьевич (председатель), д.м.н., профессор, руководитель отделения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва, Российская Федерация (**Sergej V. Gorbachevsky** (chairman), Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Treatment of Cardiac Diseases with Progressive Pulmonary Hypertension, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-4193-3320>

Мартынюк Тамила Витальевна (зам. председателя), д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Tamila V. Martynyuk** (vice chairman), Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Шмальц Антон Алексеевич (зам. председателя), д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией, ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Anton A. Shmalts** (vice chairman), Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Associate of the Department of Surgical Treatment of Cardiac Diseases with Progressive Pulmonary Hypertension, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0001-8937-1796>

Валиева Зарина Солтановна (секретарь), к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний

сердца, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Zarina S. Valieva** (secretary), Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the department of pulmonary hypertension and heart diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-9041-3604>

Барышникова Ирина Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики, ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Irina Yu. Baryshnikova**, MD, PhD, Researcher departments of ultrasound diagnostics, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0001-8071-2531>

Глушко Людмила Александровна, к.м.н., заведующая группой легочных проб и мониторинга газообмена – врач функциональной диагностики, ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Lyudmila A. Glushko**, Cand. of Sci. (Med.), Chief of Pulmonary Tests and Gas Exchange Monitoring Group – Functional diagnostician, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-6532-7261>

Грамович Владимир Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Vladimir V. Gramovich**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the department of pulmonary hypertension and heart diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0003-3292-0912>

Азизов Васадат Алиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней 1-го Азербайджанского Медицинского Университета, Баку, Азербайджан (**Vasadat A. Azizov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases, 1st Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan), <https://orcid.org/0000-0001-5655-3913>

Веселова Татьяна Николаевна, д.м.н., старший научный сотрудник отдела томографии, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Tatiana N. Veselova**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the tomography department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0001-8319-3714>

Данилов Николай Михайлович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Nikolaj M. Danilov**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0001-9853-9087>

Зелвеян Парунак Арутюнович, д.м.н., профессор, директор, Центр превентивной кардиологии, Ереван, Армения (**Parunak A. Zelveyan**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Center for Preventive Cardiology, Yerevan, Armenia), <https://orcid.org/0000-0002-6513-6772>

Иванов Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, ведущий на-

учный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация (**Sergei. N. Ivanov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of THE center of new surgical technologies, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation) <https://orcid.org/0000-0001-6439-1774>

Лазарева Ирина Валентиновна, к.м.н., заведующая отделением, Республиканский научно-практический центр Кардиология, Минск, Республика Беларусь (**Irina V. Lazareva**, Cand. of Sci. (Med.), Scientific and Practical Centre of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus), <https://orcid.org/0000-0003-3818-7491>

Матчин Юрий Георгиевич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Yuriy G. Matchin**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the laboratory of x-ray endovascular methods of diagnostics and treatment in outpatient settings, 2nd department of x-ray surgical methods of diagnostics and treatment, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-0200-852X>

Мукаров Мурат Аманжолович, к.м.н., заведующий отделением, Национальный научный кардиохирургический центр, Нур-Султан, Казахстан (**Murat A. Mukarov**, Cand. of Sci. (Med.), National Research Cardiac Surgery Center, Nur-Sultan, Kazakhstan), <https://orcid.org/0000-0003-2854-1952>

Наконечников Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, директор Евразийской ассоциации кардиологов, проф. кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация (**Sergej N. Nakonechnikov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the, Eurasian Association of Cardiologists, Professor of the Department of Cardiology Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation) <https://orcid.org/0000-0003-1564-7619>

Сарыбаев Акпай Шогамбович, д.м.н., профессор, директор, Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова при Минздраве Киргизской Республики, Бишкек, Кыргызстан (**Akpaj Sh. Sarybaev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, National Center for Cardiology and Therapy. MM. Mirrakhimova, Bishkek, Kyrgyzstan), <https://orcid.org/0000-0003-2172-9776>

Стукалова Ольга Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела томографии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (**Ol'ga V. Stukalova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the tomography department, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>

Шалаев Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, заслуженный деятель науки РФ, главный специалист-кардиолог департамента здравоохранения Тюменской области, главный кардиолог Уральского ФО, Тюмень, Россия (**Sergej V. Shalaev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor, Chief Cardiologist of the Health Department of the Tyumen Region, Chief Cardiologist of the Ural Federal District, Tyumen, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0003-2724-4016>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BNP/ NT-proBNP — мозговой натрийуретический пептид/
N-концевой фрагмент BNP
ERS — Европейское респираторное общество
ESC — Европейское общество кардиологов
FAC — фракция изменения площади
NO — оксид азота
NYHA — (New York Heart Association) Нью-Йоркская ассоциация
сердца
O₂ — кислород
PaO₂/PaCO₂ — парциальное давление кислорода/ углекислого
газа
peak VO₂ — пиковое потребление кислорода
P_{ETCO₂} — конечно-экспираторное парциальное давление CO₂
P_{A-a O₂} — альвеолярно-капиллярный градиент парциального
давления по кислороду
SaO₂/ SvO₂ — сатурация O₂ артериальной / венозной крови
SatO₂ — сатурация крови кислородом
ППП — площадь правого предсердия
TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца
трикуспидального клапана
VE/ V_{CO₂} — вентиляционный эквивалент по углекислому газу
VD/VT — отношение объема мертвого пространства к
дыхательному объему
VO₂/WR — аэробная эффективность выполненной нагрузки
VO₂/HR — кислородный пульс
VT — дыхательный объем
Qp/Qs — соотношение легочного и системного кровотока
WR — объем выполненной нагрузки
АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина
ББК — блокаторы кальциевых каналов
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПРТ — внутрисердечная реципрокная тахикардия
ВПС — врожденные пороки сердца
ВСС — внезапная сердечная смерть
ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии
ДЛА/ срДЛА — давление в легочной артерии/ среднее давление
в легочной артерии
ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП — дефект межпредсердной перегородки
ЕД — единицы

ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИЛГ — идиопатическая легочная гипертензия
ИФДЭ5 — ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5
ИЭ — инфекционный эндокардит
ЖТ — желудочковая тахикардия
КДД — конечно-диастолическое давление
КПОС — катетеризация правых отделов сердца
КТ/МСКТ — компьютерная томография/ мультиспиральная КТ
ЛАГ/ ЛГ — легочная артериальная гипертензия/ легочная
гипертензия
ЛА — легочная артерия
ЛП/ЛЖ — левое предсердие/ левый желудочек
ЛСС /ПСС — легочное/ периферическое сосудистое
сопротивление
МКК — малый круг кровообращения
МРТ — магнитно-резонансная томография
НЖТ — наджелудочковая тахикардия
ОАП — открытый артериальный проток
ПЖ/ПП — правый желудочек/ правое предсердие
ПЦ — простациклин
рГЦ — растворимая гуанилатциклаза
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
РФП — радиофармпрепарат
СВ — сердечный выброс
СЗСТ — системное заболевание соединительной ткани
Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы
ТПГ — транспульмональный градиент
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ФК — функциональный класс
ФВ — фракция выброса
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная
гипертензия
ЧСС — частота сердечных сокращений
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЭКГ — электрокардиография
ЭКС — электрокардиостимулятор
ЭТ-1 — эндотелин-1
ЭхоКГ — эхокардиография

1. ВВЕДЕНИЕ

Лёгочная гипертензия (ЛГ), ассоциированная с врождёнными пороками сердца (ВПС) — одна из форм тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы, которая требует от клиницистов особого подхода. В результате комплексной клинической и гемодинамической оценки следует определить операбельность пациентов и выбрать рациональную тактику лечения.

В 2019 г. экспертами Евразийской ассоциации кардиологов разработаны рекомендации по диагностике и лечению ЛГ [1]. Принимая во внимание гетерогенность ЛГ при ВПС, значительный рост числа взрослых пациентов с данной патологией за последние годы, экспертная группа кардиохирургов и кардиологов под эгидой Евразийской ассоциации кардиологов подготовила рекомендации по диагностике и лечению ЛГ, ассоциированной с ВПС у взрослых. Предложенный документ разрабатывался на основании анализа национальных и международных рекомендаций, руководств по проблеме ЛГ, данных современных регистров, многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), консенсусных документов, опубликованных за последние годы, с целью оптимизации диагностического процесса и лечения данной категории больных. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению взрослых пациентов с ВПС были одобрены в 2020 г., в документе приняты во внимание новые данные, в том числе по чрескожным вмешательствам и стратификации риска относительно сроков операции, а также выбора медикаментозного лечения [2].

На VI Всемирном симпозиуме по ЛГ (Ницца, Франция, 2018 г.) предложено изменить диагностический критерий и снизить пороговую величину среднего давления в легочной артерии (срДЛА) в покое при прямом измерении до ≥ 20 мм рт. ст. [3]. Гемодинамическая классификация ЛГ в рекомендациях ESC по ведению ВПС 2020 г. построена с учетом нового диагностического критерия. Однако в Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ 2019 г. сохранен прежний диагностический критерий срДЛА > 25 мм рт. ст., принятый ESC и Европейским респираторным обществом (ERS) в 2015 г. Это связано с тем, что доказательная база в пользу эффективности специфических препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) получена в РКИ, в которые включались пациенты с прекапиллярной легочной гипертензией I группы с уровнем срДЛА ≥ 25 мм рт. ст.

ЛАГ при ВПС занимает в странах Европы третье место по распространенности после идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) и ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ); второе место после ИЛГ в странах Азии и России [4, 5, 6]. Наиболее часто ЛАГ ассоциируется с простыми ВПС, среди которых дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП) или межжелудочковой перегородки (ДМЖП), частичный аномальный дренаж легочных вен, открытый артериальный проток (ОАП). При отсутствии своевременной хирургической коррекции простые ВПС могут осложняться развитием ЛАГ в любом возрасте, оказывая влияние на физическую активность и качество жизни, заболеваемость и смертность пациентов [7]. Выделены клинические варианты ЛАГ-ВПС с учетом особенностей клинического течения и прогноза.

На базе общего алгоритма лечения ЛАГ в рекомендациях ESC/ERS рабочая группа предлагает алгоритм лечения при ВПС с учетом особенностей пациента и включает общие меры, интервенционные и хирургические вмешательства, поддерживающую терапию и специфическую терапию. Предложена стратегия оценки риска летальности ЛАГ и концепция скрининга [8].

Согласно рекомендациям ESC/ERS все диагностические и лечебные мероприятия предложены в соответствии с классами рекомендаций и уровнями доказательности (табл. 1.1.) [1, 4].

Таблица 1.1. Классы рекомендаций и уровни доказательности
Table 1.1. Recommendation classes and levels of evidence

Классы рекомендаций	
Класс I	Доказательства и/или единое мнение, что диагностическая процедура или вид лечения являются эффективными и полезными
Класс II	Противоречивые данные и мнения об эффективности/ пользе лечения
Класс II a	Соотношение данных/ мнений в пользу эффективности/ пользы лечения
Класс II b	Соотношение данных/ мнений в отношении эффективности/ пользы не установлены
Класс III	Данные или единое мнение, что лечение/ процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным
Уровни доказательности	
Уровень A	Данные получены по результатам множества рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или мета-анализов.
Уровень B	Данные получены по результатам одного РКИ или масштабных исследований с неопределенными результатами.
Уровень C	Единое мнение экспертов и/или данные небольших неконтролируемых исследований, ретроспективных исследований, регистров.

В настоящем документе, разработанном экспертами Евразийской ассоциации кардиологов, учтены национальные особенности в выборе диагностических подходов и стратегии лечения у взрослых пациентов с ЛГ при ВПС. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ при ВПС призваны улучшить раннюю диагностику этой тяжелой патологии, своевременно выявить операбельных пациентов и осуществить выбор оптимальной стратегии лечения. Практическое руководство предназначено для широкого спектра специалистов — терапевтов, кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов, пульмонологов, врачей общей практики.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИИ

Легочная гипертензия — это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, определяемое при повышении срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца в покое [1, 2, 9].

Установлено, что нормальные значения срДЛА в покое при прямом измерении составляют ≤ 15 мм рт. ст. [10]. Значение инвазивной оценки для диагностики ЛГ, в том числе при ВПС, и выбора тактики лечения подчеркивается в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. [10]. Основной задачей является исключение посткапиллярной ЛГ у пациентов с клапанными пороками или диастолической дисфункцией левого желудочка.

Оценка транспульмонального градиента (ТПГ), как разницы между срДЛА и давлением заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), при ЛГ на фоне ВПС сохраняет важное значение [11]. В современных рекомендациях ESC/ERS 2015 г. подчеркиваются преимущества измерения диастолического градиента по сравнению с ТПГ с учетом зависимости последнего от величины сердечного выброса (СВ). Однако для диастолического градиента у пациентов со сложной анатомией сердца или после операции Фонтена не установлены референсные значения. Следует отметить, что недостаточность легочного клапана, которая часто возникает при ВПС, может привести к ложному

снижению величины диастолического градиента [12].

Согласно обновленной классификации VI Всемирного симпозиума (Ницца, 2018) [3,12–14] ЛГ, как осложнение ВПС, может быть отнесена к четырем из пяти групп ЛГ (табл. 2.1.).

В приложении 1 перечислены все ВПС, приводящие к развитию ЛГ.

Важно выделить ЛАГ, ассоциированную с ВПС (группа 1), и ЛГ при повышенном давлении наполнения левого желудочка (ЛЖ) > 15 мм рт. ст. — посткапиллярную ЛГ за счет пассивной передачи давления наполнения ЛЖ в клинических группах 2 и 5 (табл. 2.2.). Это необходимо с учётом потенциального риска осложнений при назначении ЛАГ-специфических препаратов в случае посткапиллярной ЛГ [12,15].

Точное определение формы ЛГ при ВПС имеет крайне важное значение. Представленная гемодинамическая классифика-

ция удобна для повседневной клинической практики, хотя не всегда точно отражает сложность картины болезни.

Прекапиллярная ЛГ у пациентов с ВПС и бивентрикулярной гемодинамикой определяется при повышении $\text{срДЛА} \geq 25$ мм рт. ст., легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) ≥ 3 единиц (ЕД) Вуда и $\text{ДЗЛА} \leq 15$ мм рт. ст. [4–5,12,16–17].

Посткапиллярная ЛГ при ВПС с бивентрикулярной гемодинамикой — состояние, при котором $\text{срДЛА} \geq 25$ мм рт. ст. и $\text{ДЗЛА} > 15$ мм рт. ст. [1–13].

В клинической классификации ЛАГ-ВПС выделяются четыре группы: 1) синдром Эйзенменгера, 2) ЛАГ, ассоциированная с преимущественно системно-легочными шунтами, 3) ЛАГ при малых, случайных дефектах, 4) ЛАГ после хирургической коррекции пороков (табл. 2.1.) [15–17]. Среди простых пороков следует отметить наиболее частые — ДМЖП, ДМПП и ОАП.

Таблица 2.1. Классификация ЛГ, ассоциированной с ВПС

Table 2.1. Classification of PH associated with CHD

Клинические группы ЛГ	Формы ЛГ, ассоциированной в ВПС
I. Легочная артериальная гипертензия: 1.1. Идиопатическая (ИЛГ) 1.2. Наследуемая (мутации BMPR2, другие) 1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов 1.4. Ассоциированная с: 1.4.1. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты) 1.4.2. системными заболеваниями соединительной ткани 1.4.3. портальной гипертензией 1.4.4. ВИЧ-инфекцией 1.4.5. шистосомозом 1'. Легочная вено-окклюзионная болезнь/ легочный капиллярный гемангиоматоз	1. Синдром Эйзенменгера 2. ЛАГ, ассоциированная с преобладающими системно-легочными шунтами (операбельные, неоперабельные) 3. ЛАГ с малыми/ сопутствующими дефектами 4. ЛАГ после коррекции порока
II. Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца: 2.1. Систолическая дисфункция 2.2. Диастолическая дисфункция 2.3. Клапанные пороки 2.4. Врожденная/ приобретенная ССЗ с посткапиллярной ЛГ	Стенозы легочных вен Трехпредсердное сердце ТА ДЛВ с обструкцией оттока Митральный/аортальный стеноз Коарктация аорты
III. Легочная гипертензия вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии: 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких 3.2. Интерстициальные заболевания легких 3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями 3.4. Нарушения дыхания во время сна 3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции 3.6. Высокогорная ЛГ 3.7. Аномалии развития легких	
IV. ЛГ вследствие обструкции легочных артерий: 4.1. Хроническая тромбозэмболическая ЛГ 4.2. Другие обструкции легочной артерии	Врожденные стенозы ЛА
V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза: 5.1. Гематологические заболевания (хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия) 5.2. Системные нарушения (саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты) 5.3. Метаболические нарушения (гликогенозы, болезнь Гоше, дисфункция щитовидной железы) 5.4. Другие	Сегментарная ЛГ (отхождение ЛА от ОАП, отсутствие ЛА, АДА с ДМЖП и БАЛКА, единственный желудочек, гемитрункус) Синдром Ятагана

Таблица 2.2. Гемодинамические варианты ЛГ при бивентрикулярной гемодинамике [19]

Table 2.2. Hemodynamic variants of PH in biventricular hemodynamics [19]

Определение	Характеристика	Клинические группы ЛГ
ЛГ	• Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст.	Все группы
Прекапиллярная ЛГ	• Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. • ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. • ЛСС ≥ 3 ед. Вуда	1. ЛАГ 3. ЛГ вследствие патологии легких 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами
Посткапиллярная ЛГ	• Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. • ДЗЛА > 15 мм рт. ст.	1. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца 2. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ЛСС < 3 ЕД Вуда	
Комбинированная пре- и посткапиллярная ЛГ	ЛСС ≥ 3 ЕД Вуда	

ЛГ при сложном ВПС может ограничиваться определенными сегментами легочного сосудистого русла (сегментарная ЛГ), что наиболее часто отмечается при атрезии легочной артерии (ЛА) в сочетании с ДМЖП. После операции Фонтена у пациентов может формироваться легочно-сосудистая болезнь с повышением ЛСС [18]. Повышение давления в легочной артерии (ДЛА) у этих пациентов также может быть вызвано увеличением давления наполнения желудочков и/или недостаточностью митрального или трикуспидального клапанов.

Учитывая отсутствие общепринятого определения ЛГ при унивентрикулярной гемодинамике, следует принять во внимание полувековой мировой опыт хирургического и медикаментозного лечения этой категории пациентов. ЛГ при ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой определяется при срДЛА > 15 мм рт. ст. Прекапиллярная ЛГ — это состояние, при котором срДЛА > 15 мм рт. ст., ЛСС ≥ 3 ЕД Вуда, средний ТПГ > 6 мм рт. ст. [18–20]. Меньшие пороговые значения гемодинамических параметров для установления ЛГ при ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой обусловлены тем, что после операций «обхода» правых отделов сердца (двунаправленный кавопульмональный анастомоз и операция Фонтена) легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен без участия желудочковой нагнетательной камеры, а низкое ДЛА является критически важным для поддержания такой гемодинамики (табл. 2.3.) [18].

При ВПС с артериовенозным сбросом повышенное ДЛА не указывает на морфологические изменения легочных сосудов. СрДЛА ≥ 25 мм рт. ст. может иметь место как при повышенном, так и при нормальном ЛСС. В последнем случае повышение ДЛА не сопровождается легочно-сосудистой болезнью и после коррекции ВПС нормализуется [18–20].

Таблица 2.3. Формы ЛГ при унивентрикулярной гемодинамике [18–21]

Table 2.3. Forms of PH in univentricular hemodynamics [18–21]

Определение	Характеристика
ЛГ	• Среднее ДЛА > 15 мм рт. ст..
Прекапиллярная ЛГ	• Среднее ДЛА > 15 мм рт. ст. • ЛСС ≥ 3 ед. Вуда • Транспульмональный градиент > 6 мм рт. ст.
Посткапиллярная ЛГ (изолированная)	• Среднее ДЛА > 15 мм рт. ст. • ЛСС < 3 ед. Вуда • Транспульмональный градиент ≤ 6 мм рт. ст.

Примечание (Note): транспульмональный градиент определяется как разница между срДЛА и средним давлением в левом предсердии (the transpulmonary gradient is defined as the difference between mPAP and mean left atrial pressure)

Легочно-сосудистая болезнь — клинко-гемодинамическое состояние, обусловленное патологическим ремоделированием легочных сосудов с уменьшением общего суммарного просвета [19, 22–23]. При ВПС с бивентрикулярной гемодинамикой критериями легочно-сосудистой болезни являются повышение срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. и ЛСС ≥ 3 ЕД Вуда при наличии морфологических изменений легочных сосудов; при ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой — повышение срДЛА > 15 мм рт. ст., ЛСС ≥ 3 ЕД Вуда и среднего ТПГ > 6 мм рт. ст. при наличии морфологических изменений легочных сосудов.

Различают изолированную посткапиллярную и комбинированную пост-/прекапиллярную ЛГ в зависимости от того, является ли она следствием передачи повышенного давления из левых отделов сердца или имеет собственный морфологический субстрат в легочных сосудах. При ВПС с бивентрикулярной гемодинамикой изолированная посткапиллярная ЛГ характеризуется ЛСС < 3 ЕД Вуда, комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ — ЛСС ≥ 3 ЕД Вуда [1–16]. Следовательно, легочно-сосудистая болезнь имеется у пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и отсутствует при изолированной посткапиллярной ЛГ.

При ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой изолированная посткапиллярная ЛГ определяется как состояние, при котором срДЛА > 15 мм рт. ст., ЛСС < 3 ЕД Вуда, а средний ТПГ ≤ 6 мм рт. ст. [20–21, 24–25]. Посткапиллярная ЛГ при ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой может быть обусловлена как анатомическими особенностями ВПС, например, рестриктивным межпредсердным сообщением при атрезии артериального атриовентрикулярного клапана, так и нарушением функции единственного желудочка или недостаточностью атриовентрикулярных клапанов.

Гемодинамическое определение легочно-сосудистой болезни у пациентов с единственным желудочком после операции Фонтена до настоящего времени в рекомендациях отсутствует. ТПГ определяется как разница между срДЛА и давлением в левом предсердии (ЛП). После операции Фонтена нормальные значения составляют для ТПГ ≤ 6 мм рт. ст. и ЛСС ≤ 3 ЕД Вуда [18, 26]. Функциональная классификация ЛГ (ВОЗ) является адаптированным вариантом классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) для больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (табл. 2.4.) [1, 2, 16, 19].

Таблица 2.4. Функциональная классификация
Table 2.4. Functional classification

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

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ

Распространенность ВПС в мире составляет около 9 на 1000 новорожденных со значительными вариациями в зависимости от региона [27, 28]. В развитых странах, несмотря на широкий охват кардиохирургической помощью, число пациентов ВПС увеличивается [2, 29]. Благодаря внедрению хирургических технологий, в последние десятилетия > 90% рожденных с ВПС доживают до взрослого возраста, что приводит к тому, что число взрослых с ВПС в обществе значительно превышает число детей [30–31].

Распространенность ЛАГ, ассоциированной с ВПС, варьируется от 4,2% по данным регистра ВПС до 28% по данным когортных исследований специализированных центров. Частота развития ЛАГ при некорригированных дефектах составляет 5–10% от всех пациентов с ВПС и зависит от локализации/ размера дефекта. Появления ЛАГ у больных с ОАП можно ожидать у 3% пациентов, при ДМПП — в 10–17%, при ДМЖП — у 50% больных, при дефекте атриовентрикулярной перегородки — в 90% случаев и у всех больных с общим артериальным стволом [7]. Синдром Эйзенменгера, как вариант ЛАГ, встречается в 0,001% общей популяции населения и у 1,1–12,3% пациентов с ВПС. Более 74% пациентов с синдромом Эйзенменгера достигают возраста старше 50 лет [11]. Считается, что развитие синдрома Эйзенменгера определяется размером системно-легочного шунта и объемом легочного кровотока — при более крупных дефектах имеется более высокий риск ЛАГ. Важна локализация дефекта, например, некорригированный ДМПП приводит к развитию синдрома Эйзенменгера только в 5–10% случаев, в то время как при неоперированном ДМЖП — в 50% случаев. Среди различных форм ВПС существуют большие различия в отношении времени появления ЛГ. Так, у пациентов с ОАП или ДМЖП синдром Эйзенменгера возникает раньше, чем у пациентов с ДМПП. При более сложных пороках, таких как полный дефект предсердно-желудочковой перегородки или общий артериальный ствол, ЛАГ часто развивается в раннем детстве [32].

У пациентов с синдромом Эйзенменгера, наряду со снижением толерантности к физическим нагрузкам, характерны цианоз, компенсаторный вторичный эритроцитоз, тромбоцитопения, тромбоэмболия легочной артерии и легочные кровотечения, цереброваскулярные осложнения, инфекционный эндокардит, а на поздних стадиях заболевания — полиорганные

нарушения. Тем не менее, несмотря на длительно существующую ЛАГ, трехлетняя выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера существенно выше (85%), чем у пациентов с ЛАГ после коррекции ВПС или ИЛГ (68%), что обусловлено хорошей сократительной способностью гипертрофированного правого желудочка (ПЖ) и наличием право-левого шунта, обеспечивающего его разгрузку и поддержание адекватного СВ [9].

Хотя ЛАГ-ВПС может отмечаться у мужчин и женщин любого возраста, патология чаще встречается у женщин и увеличивается по мере увеличения как биологического возраста, так и возраста на момент закрытия дефекта [33]. Демографические особенности нивелируются при ЛАГ-ВПС после коррекции дефекта [34]. В популяционном исследовании показано, что распространенность ЛАГ у пациентов с врожденными аномалиями сердца составляет 3,2% — 100 на миллион среди взрослого населения в целом [33].

За последнее время отмечается увеличение процента пациентов, наблюдаемых в экспертных центрах. В регистре Euro Heart Survey, включавшем взрослых больных с ВПС, из 1877 больных с ДМПП или ДМЖП 28% имели ЛГ, 12% — синдром Эйзенменгера [8]. Большие ДМЖП, не склонные к спонтанному закрытию и сопровождающиеся выраженными нарушениями гемодинамики и тяжелым клиническим течением, обуславливают низкую выживаемость больных с медианой в диапазоне 5–15 лет [35, 36]. По данным Британского регистра, на основании информации 7 центров распространенность ЛАГ-ВПС составила 30,2% от всех случаев ЛАГ, что эквивалентно количеству пациентов с ИЛГ — 33,6%, и значительно выше, чем в других работах. Вероятнее всего, пациенты с ЛАГ-ВПС стали чаще направляться для динамического наблюдения в центры по проблеме ЛГ [7]. По данным Голландского регистра, ЛАГ с дефектами перегородки наблюдалась у 6,1% пациентов в среднем возрасте 38 лет, 60% составили женщины. Расчетная заболеваемость ЛАГ-ВПС составила 2,2 на миллион населения с распространенностью 15,6 на миллион, 58% из которых имели синдром Эйзенменгера. Показаны особенности распределения пациентов ЛАГ-ВПС: в результате ранней диагностики и коррекции ВПС распространенность синдрома Эйзенменгера снизилась, в то время как процент взрослых пациентов с резидуальной ЛАГ увеличился. ДМЖП был наиболее частым ВПС (42%). У 3% пациентов отмечалась ЛАГ после коррекции ВПС [37].

В целом, при ЛАГ-ВПС отмечается более медленное прогрессирование заболевания, пациенты имеют лучшую продолжительность жизни по сравнению с другими формами ЛАГ [6,34]. Выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера по сравнению со здоровыми людьми снижена, хотя индивидуальное клиническое течение может быть весьма изменчивым, и некоторые пациенты доживают до 60 лет и старше [38]. Следует отметить, что недавнее исследование различных клинических подгрупп ЛАГ-ВПС показало, что пациенты с синдромом Эйзенменгера или системно-легочными шунтами со сбросом крови слева направо имеют лучшую выживаемость по сравнению с больными с резидуальной ЛАГ или с малыми дефектами [34]. Сердце пациента с синдромом Эйзенменгера отличается наличием гипертрофии и способности разгружать ПЖ, поддерживая СВ, путем шунтирования крови через дефект [39].

В крупных исследованиях показано, что прогноз и выживаемость пациентов с ЛАГ-ВПС различаются при разделении пациентов согласно клинической классификации [40,41]. Худший прогноз имеют пациенты с малыми дефектами и пациенты с ЛАГ после коррекции порока [34]. Пациенты с посттрикуспидальными дефектами характеризуются лучшей выживаемостью по сравнению с пациентами с претрикуспидальными или сложными дефектами [38].

4. ЭТИОЛОГИЯ, МОРФОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

Формирование камер сердца и крупных сосудов происходит к концу первого триместра беременности. Основные пороки развития сердца и крупных сосудов, как нарушения органогенеза, возникают преимущественно на 3–8 неделе беременности. В 5% случаев врожденные аномалии сердца ассоциированы с хромосомными нарушениями (синдром Дауна, синдром Сотаса, синдром Патау); мутации единичных генов отмечаются в 5% случаев [42, 43].

Ключевыми патофизиологическими механизмами при ЛАГ-ВПС являются увеличение кровотока и повышение давления в легочных артериях, что приводит к повреждению эндотелия и эндотелиальной дисфункции, запуску каскада биохимических реакций и ремоделированию легочных сосудов. Повышение давления в легочных венах приводит к развитию посткапиллярной ЛГ [44–45]. Повреждение эндотелия легочных артерий может быть вызвано повышенным напряжением кислорода, легочные микроэмболии – полицитемией с повышением вязкости крови. Гистопатологические изменения легочных сосудов, сопровождающие ЛАГ-ВПС, как правило, неотличимы от изменений при ИЛГ. К ним относятся гипертрофия меди, фибротическое утолщение интимы и, при более тяжелой ЛГ, плексиформные повреждения и некротизирующий артериит. Гипотеза о механизме развития ЛГ вследствие повреждения заключается в том, что высокоскоростной поток и повышенное давление вызывают повреждение эндотелия легочных сосудов с нарушением его барьерной функции. Это приводит к активации сосудистой эластазы и матриксных металлопротеиназ и, как следствие, деградациии внеклеточного матрикса и высвобождению TGF- β 1. Последний запускает гипертрофию и пролиферацию гладкомышечных клеток и образование неоинтимы [46]. Считается, что воспаление и тромбоз происходят вследствие адгезии и активации тромбоцитов и лейкоцитов после повреждения эндотелия с вторичной активацией путей коагуляции. В целом, эндотелиальная дисфункция и, следовательно, ремоделирование сосудов легочных артерий приводит к увеличению ЛСС и дисфункции ПЖ [47]. Дисфункция эндотелия вызывает повышенную продукцию вазоконстрикторов (эндотелин-1 и тромбосан) и снижение уровня вазодилататоров (оксид азота, вазоактивный пептид и простагландин I₂). Вазоконстрикция сопровождается обширным ремоделированием легочных сосудов [48]. Уровни циркулирующего эндотелина коррелируют с тяжестью заболевания и исходами у пациентов с ЛАГ [49].

Существует гипотеза о возможности наличия ИЛГ у пациентов с тяжелой ЛАГ с малыми дефектами, которая основывается на сообщениях о наличии ИЛГ у матерей таких пациентов, а также сомнениях в том, что незначительный объем системно-легочного шунта может привести к значительной перегрузке малого круга кровообращения и эндотелиальной дисфункции [42]. По данным исследований, частота развития ЛАГ у некоторых пациентов с аналогичными ВПС различается. При скрининге генетических мутаций было обнаружено, что мутация рецептора 2 типа костного морфогенного протеина (BMPR2) наблюдалась у пациентов с ЛАГ-ВПС, хотя и значительно реже, чем при наследственных ЛАГ или ИЛГ (6% против 50% и 26%, соответственно) [43].

Классификация легочно-сосудистой болезни, ассоциированной с ВПС, противоречит сложности и физиологическим изменениям предрасполагающих поражений сердца — от классического примера нерестриктивного септального ДМЖП до сложного порока, такого как единственный желудочек. Естественное течение легочно-сосудистой болезни, связанной с системно-легочными шунтами, показывает различное действие увеличенного легочного притока крови и повышенного ДЛА.

У пациентов с увеличенным кровотоком в легочных сосудах в случае претрикуспидального порока, например, ДМПП, развитие легочно-сосудистой болезни нетипично и наступает позже, у 5–15% пациентов в четвертом десятилетии жизни. При посттрикуспидальных дефектах, например, при общем артериальном стволе, развитие легочно-сосудистой болезни типично и наступает в раннем детстве [50, 51].

Механизмы развития ЛАГ различаются при пре- и посттрикуспидальных дефектах. При нерестриктивных посттрикуспидальных дефектах (ДМЖП, ОАП и дефект аорто-легочной перегородки) высокая ЛАГ существует с рождения вследствие массивного артериовенозного сброса крови. Патологическое воздействие на легочные сосуды оказывают легочная гиперволемиа и прямая передача давления из левых камер сердца [5]. Некоторые пациенты с некорригированными нерестриктивными посттрикуспидальными дефектами доживают до взрослого возраста. При этом, как правило, у них имеются тяжелые необратимые изменения легочных сосудов с развитием синдрома Эйзенменгера. При рестриктивных посттрикуспидальных дефектах легочно-сосудистая болезнь у взрослых может носить обратимый характер, а устранение сброса крови сопровождаться снижением или нормализацией ДЛА. Механизмы развития ЛАГ при сложных ВПС, включающих посттрикуспидальный сброс крови (общий артериальный ствол, полная форма атриовентрикулярного канала и др.) в качестве компонента порока, в целом соответствует таковому при простых посттрикуспидальных дефектах. При цианотичных ВПС с ЛАГ (транспозиция магистральных сосудов, функционально единственный желудочек сердца и др.) легочно-сосудистая болезнь может усугубляться за счет микроэмболий, а при транспозиции магистральных сосудов — за счет повреждающего воздействия кислорода на эндотелий легочных артерий [44].

При претрикуспидальных дефектах (ДМПП, частичная форма атриовентрикулярного канала и частичный аномальный дренаж легочных вен) патологическое воздействие на легочные сосуды оказывает исключительно гиперволемиа, в то время как фактор прямой передачи высокого давления из левых камер сердца отсутствует. ЛАГ часто развивается позднее, нередко на третьем-четвертом десятилетии жизни, однако прогрессирование ЛАГ происходит соответственно усугублению легочно-сосудистой болезни. Устранение артериовенозного сброса крови при сохранении повышенного ЛСС может не привести к значимому снижению ДЛА [23].

Темпы развития легочно-сосудистой болезни при ВПС с исходно артериовенозным сбросом определяются анатомическим вариантом и размером дефекта. В зависимости от локализации сброса между камерами сердца с низким или с высоким давлением ВПС можно разделить на пре- и посттрикуспидальные, а также сложные пороки с наличием посттрикуспидального сброса [17, 52, 53]. В зависимости от наличия и тяжести легочно-сосудистой болезни на дефектах перегородок может быть артериовенозный, двунаправленный или веноартериальный сброс (синдром Эйзенменгера).

ЛАГ при малых сопутствующих дефектах сочетается с тяжелой легочно-сосудистой болезнью при дефектах перегородок малого размера и несущественно увеличенном легочном кровотоке [17, 54]. Патогенез и клиническое течение этой формы ЛГ подобны ИЛГ.

ЛАГ может сохраняться или прогрессировать после хирургической коррекции ВПС [1–7, 10–13, 15, 16]. Это возможно при поздней радикальной или паллиативной коррекции, сохраняющихся резидуальных дефектах и необоснованном закрытии «малых/сопутствующих дефектов». Агрессивные системно-легочные анастомозы (Ватерстоуна–Кули, центральный и др.), на-

ложенные больным с исходно обедненным легочным кровотоком (тетрада Фалло и др.), при длительном функционировании также нередко приводят к легочно-сосудистой болезни. Патогенез и клиническое течение резидуальной ЛАГ после радикальной коррекции ВПС подобны ИЛГ.

После операции Фонтена при циркуляции, обеспечиваемой единственной желудочковой камерой в двух последовательно замкнутых кругах кровообращения, легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен, а давление в системных венах равно ДЛА [7, 11, 12, 17]. В этих условиях даже небольшое повышение ЛСС приводит к специфическим осложнениям.

Посткапиллярная ЛГ в начале развития представляет собой пассивную передачу давления из легочных вен в легочную артерию [1–5, 11–13, 15–17]. В последующем может присоединиться реактивный прекапиллярный компонент.

Сегментарная ЛГ наблюдается в качестве компонента сложных ВПС и характеризуется поражением отдельных долей и/или сегментов легких [2, 45].

Морфологические изменения лёгочных сосудов, преимущественно в артериях мышечного типа диаметром 50–200 мкм, при ЛАГ включают гипертрофию гладкомышечных клеток, фиброзные изменения, формирование межсосудистых анастомозов замыкающего и гломусного типа в ответ на обструкцию сосудов [55, 56].

Гистологическая классификация легочно-сосудистой болезни при ВПС, предложенная Heath и Edwards, включает 6 стадий: 1 стадия – гипертрофия меди; 2 стадия – гипертрофия меди и пролиферация интимы; 3 стадия – фиброз интимы; 4 стадия – истончение стенок артерий с расширением просвета, появление плексиформных структур; 5 стадия – генерализованное истончение стенки артериол с гемосидерозом лёгких; 6 стадия – некротизирующий артериит. Изменения до 3-й стадии, включающие мускуляризацию, гипертрофию меди и субинтимальный фиброз, считаются обратимыми, а ангиоматозные, плексиформные, дилатационные повреждения и некротизирующий артериит (4-я стадия и выше) — необратимыми [57]. Ряд авторов считают, что выделять некротизирующий артериит в отдельную стадию не рационально, поскольку артериит отражает обострение ремоделирования сосудов, тяжесть клинического состояния и может сопровождать лёгочно-гипертензионные кризы [45, 58].

В связи с гетерогенностью поражений легочных сосудов, у больных с ЛГ при ВПС нередко отмечается широкий спектр морфологических изменений — от незначительной гипертрофии меди до выраженных повреждений, что, по мнению ряда авторов, может служить дополнительной причиной отказа от биопсии легких как рутинного метода определения операбельности [59, 60].

Посткапиллярная ЛГ с нарушением оттока из малого круга кровообращения (МКК) при ВПС характеризуется гипертрофией меди и фиброзом стенки мелких легочных вен, сужением их просвета, а при присоединении прекапиллярного компонента ЛГ — с вышеописанными изменениями легочных артериол [44].

Посткапиллярная ЛГ может сопровождаться расширением лимфатических сосудов, увеличением лимфатических узлов с лимфостазом, периваскулярным и перибронхиальным фиброзом [61–62]. При сегментарной ЛГ ремоделирование сосудов происходит в одном лёгком или в одной, или нескольких его долях, что может наблюдаться при атрезии легочной артерии или гемитрункус [62]. Признаки лёгочно-сосудистой болезни в виде гипертрофии меди, пролиферации интимы и плексиформных поражений обнаруживаются в лёгочных сегментах, перфузирующихся крупными системными коллатеральными при атрезии лёгочной артерии [45, 63].

5. ДИАГНОСТИКА

Диагностическое обследование пациентов с ЛГ при ВПС выполняется в соответствии с алгоритмом, применяемом при ЛГ, включает все основные методы диагностики, которые рутинно используются у всех пациентов. Современные методы визуализации и катетеризация правых отделов сердца (КПОС) играют центральную роль. Помимо точного установления типа ВПС оцениваются функциональные и гемодинамические параметры [5, 8, 12, 16]. Выявление ВПС — одна из важных задач в дифференциально-диагностическом поиске у больных с ЛГ. Сопутствующие или приобретенные заболевания могут вносить существенный вклад в развитие ЛГ, поэтому в каждом случае следует исключать смешанный генез патологии.

Наиболее частой причиной прекапиллярной ЛГ являются септальные дефекты, ОАП, аномальный дренаж легочных вен и другие, в том числе, сложные ВПС. Пациентам с подозрением на септальные дефекты или частичный аномальный дренаж легочных вен целесообразно выполнять чреспищеводную эхокардиографию (ЭхоКГ) и/или контрастное исследование в сочетании с другими методами визуализации (магнитно-резонансная томография (МРТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием) [1–4, 9, 11, 19].

Задачи ранней диагностики являются первостепенными, поскольку своевременная хирургическая или эндоваскулярная коррекция может улучшить клиническое состояние и прогноз пациентов. В рекомендациях ESC/ERS 2015 г. подчеркивается необходимость мультидисциплинарного подхода при подозрении на ЛАГ [4, 12]. Диагностический алгоритм был пересмотрен экспертами VI Всемирного симпозиума в 2018 г.: выделены этапы первичного обследования пациентов и дальнейшего специализированного дообследования отобранных пациентов в экспертном центре [3]. Учитывая сложности диагностических процедур, все пациенты с ЛГ должны быть направлены в экспертный центр. Кроме того, появилась опция быстрого направления в экспертный центр пациентов, относящихся к категории высокого риска развития ЛАГ, со средней высокой вероятностью ЛГ по данным ЭхоКГ. К этой категории относятся пациенты с ВПС, наряду с СЗСТ, портальной гипертензией и ВИЧ-инфекцией [64].

Диагностическое обследование включает сбор анамнеза, физический осмотр, легочные функциональные тесты, анализ газового состава артериальной крови, методы визуализации, в первую очередь ЭхоКГ, лабораторные исследования, включая общий анализ крови, оценку уровня сывороточного железа, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Как правило, КПОС с проведением оксиметрии требуется для принятия таких важных решений, как определение операбельности, планирование беременности, назначение ЛАГ-специфической терапии. У пациентов с синдромом Эйзенменгера инвазивная оценка гемодинамики сопряжена с риском осложнений и обычно не требуется для решения вопроса о коррекции терапии в ходе динамического наблюдения. Следует учитывать, что более высокий уровень гематокрита ассоциируется с большим повышением ЛСС [4, 12].

5.1. Базовое обследование

5.1.1. Клинические проявления

Симптомы ЛГ при ВПС неспецифичны и маскируются проявлениями порока. «Визитной карточкой» ВПС с би- и унивен-трикулярной гемодинамикой и массивным артериовенозным сбросом (ЛАГ с лево-правым сбросом, ЛГ при сложных ВПС) служат частые бронхолегочные заболевания, связанные с гиперволемией в малом круге кровообращения (МКК). Следует отметить, что симптоматика ЛГ может значительно варьировать в зависимости от фонового заболевания, в рамках которого она развивается, и сопутствующей патологии.

В дебюте заболевания пациенты предъявляют жалобы на одышку при высокой и умеренной физической нагрузке, повышенную утомляемость, слабость, головокружение [12, 19, 21, 23, 65–70]. Одышка инспираторного характера в зависимости от тяжести ВПС и ЛГ может быть выражена в различной степени — от минимальной, при значительной физической нагрузке, до выраженной, при небольших усилиях и в покое. Приступов удушья обычно не наблюдается. При прогрессировании легочно-сосудистой болезни и уменьшении артериовенозного сброса клинические признаки застойной сердечной недостаточности отступают, а частота бронхолегочных заболеваний снижается.

На более поздних стадиях болезни появляются синкопе, признаки правожелудочковой сердечной недостаточности — отеки нижних конечностей, гепатомегалия, асцит, пульсация шейных вен [12, 71]. У пациентов с длительно существующей ЛАГ могут возникать боли в области сердца неопределенного характера: давящая, ноющая, колющая, сжимающая, без четкого начала, часто провоцируемая физической нагрузкой продолжительностью от нескольких минут до суток, нитроглицерином не купируется [1, 4, 9, 23, 69]. Возможна и типичная стенокардия — интенсивные приступы сжимающих болей за грудиной с иррадиацией в левую лопатку и руку. Ишемия миокарда может быть обусловлена относительной коронарной недостаточностью вследствие низкого СВ, гипертрофии ПЖ, повышенным напряжением его стенки, системной гипоксемией, а также компрессией левой коронарной артерии аневризматически расширенным стволом ЛА [1, 4, 9, 12, 23, 72, 73].

При длительно существующей ЛГ нередко наблюдается кровохарканье, которое у пациентов без ВПС встречается в 1,5–6% случаев, а также легочные кровотечения, обусловленные разрывом патологических легочных коллатеральных артерий из большого круга кровообращения [1, 4, 9, 23, 74, 75]. У пациентов с синдромом Эйзенменгера легочные кровотечения регистрируются в 43% случаев и в 8% случаев служат причиной летального исхода [12, 76]. Источником кровотечения в 90% случаев служат измененные бронхиальные артерии, которые особенно часто выявляются у пациентов с ЛАГ на фоне ВПС. Другая причина кровохарканья — инфаркты легкого вследствие тромбоза аневризматически расширенных легочных артерий при низкой скорости кровотока [12, 23, 76].

У пациентов отмечаются симптомы сдавления дилатированными легочными артериями возвратного гортанного нерва (осиплость голоса); бронхов, ткани легких и верхней полой вены с соответствующей клиникой [76–78]. Значительное расширение ЛА может быть причиной диссекции или разрыва, что клинически сопровождается тампонадой сердца и обычно является фатальным.

Во всех подгруппах длительно существующей ЛГ при ВПС вследствие изменений правых отделов сердца могут наблюдаться аритмии [7, 12, 66, 70].

Нарастание ЛСС при отсутствии внутрисердечных коммуникаций — после радикальной коррекции ВПС или при посткапиллярной ЛГ на фоне ВПС, приводит к недостаточному наполнению системного желудочка и прогрессированию симптомов низкого СВ — одышки, сердцебиения, утомляемости, слабости и ухудшения переносимости физической нагрузки [1, 4, 9, 12, 23, 71]. На более поздних стадиях присоединяются признаки застойной правожелудочковой недостаточности — периферические отеки, увеличение печени, асцит и набухание шейных вен, а также головокружения, предобморочные состояния и обмороки вследствие системной гипотонии из-за недостаточного притока СВ при неадекватном наполнении системного желудочка и гипоксией мозга [12, 79, 80]. Обычно обмороки продолжаются 2–5 минут, иногда до 20–25 минут, и купируются самопроизвольно [23, 80, 81]. У больных с внутрисердечными коммуника-

циями (синдром Эйзенменгера и отчасти ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах) указанные симптомы менее выражены или развиваются позже [12, 19, 20, 66, 67].

При ВПС с посткапиллярной ЛГ из-за застойных явлений в легких в ночные часы может нарастать одышка, наблюдается ортопноэ и непродуктивный кашель.

После операции Фонтена при циркуляции, обеспечиваемой единственным желудочком в двух последовательно замкнутых кругах кровообращения, легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен, а давление в системных венах равно ДЛА. В таких условиях даже небольшая ЛГ обуславливает, с одной стороны, венозную гипертензию с застойной сердечной недостаточностью, гидротораксом, белководефицитной энтеропатией и пластическим бронхитом, с другой стороны — недостаточный приток крови к системному желудочку с низким СВ, развитием одышки, снижения толерантности к физической нагрузке, сердцебиений, утомляемости, слабости [12, 18, 19, 21, 26, 66, 70].

5.1.2. Физикальный осмотр

При физикальном обследовании определяются проявления как ЛГ, так и ВПС. При осмотре следует отметить конституцию больного, состояние питания; деформацию грудной клетки (сердечный горб при ВПС с массивным артериовенозным сбросом крови и др.) и позвоночника; признаки генетических синдромов и системных заболеваний; цвет кожи, наличие шрамов от хирургических вмешательств; «барабанные палочки» и часовые стекла» на руках и ногах; частоту дыхания, наличие одышки в покое; увеличение и форму живота; периферические отеки; расширение и пульсацию яремных и других вен [12, 18–19, 21, 23, 26, 69, 70, 81]. При пальпации у взрослых с астенией можно определить сердечный толчок (при нормальном расположении сердца — в левой парастеральной области) и эпигастральную пульсацию вследствие дилатации ПЖ. При правожелудочковой ХСН определяются периферические отеки, гепатомегалия, асцит.

Во время клинического обследования пациента можно предположить причину ЛГ: при выявлении симптома «барабанных палочек» или «часовых стекол» — ВПС с цианозом, интерстициальные заболевания легких или патологию печени. При синдроме Эйзенменгера наблюдаются цианоз и его системные осложнения — полицитемия, деформация дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол», нарушение осанки вследствие остеоартропатии и сколиоза, легочные и парадоксальные системные тромбозы и эмболии, кровотечения, симптомы подагры и холелитиаза, нарушение функции почек и др. [7, 12, 71, 82, 83]. При повышении ЛСС и снижении легочного кровотока у пациентов с цианотичными ВПС, би- или унивентрикулярной гемодинамикой нарастают проявления гипоксемии.

Центральный цианоз при «синих» ВПС и синдроме Эйзенменгера обусловлен десатурацией артериальной крови вследствие внутрисердечного веноартериального шунтирования, а также недостаточной оксигенацией крови при заболеваниях легких и легочных сосудов [70]. Он лучше выявляется в хорошо васкуляризованных тканях — на губах и слизистых. Периферический цианоз или акроцианоз, возникающий при нормальной сатурации артериальной крови, вызван повышенной экстракцией кислорода тканями и наблюдается при низком СВ и/или при спазме периферических сосудов [12, 70]. Он лучше заметен в тканях с замедленным кровотоком — дистальных отделах конечностей, часто холодных и липких.

Визуальное восприятие цианоза определяется абсолютным содержанием неоксигенированного гемоглобина артериальной крови, а не отношением концентраций оксигенированного и неоксигенированного гемоглобина. Поэтому при сходной са-

турации у пациентов с анемией цианоз более выражен, чем у больных с полицитемией [70].

Синдром Эйзенменгера при ОАП сопровождается дифференцированным вследствие нормальной сатурации на руках и сниженной сатурации на ногах. Этот единственный патогномичный клинический симптом позволяет с высокой вероятностью поставить диагноз при первичном обследовании, исключив предуктальную коарктацию аорты [7, 12, 71, 82–85]. Синдром Эйзенменгера при транспозиции магистральных артерий и аномалии Тауссиг-Бинга с ОАП приводит к обратному дифференцированному цианозу, когда сатурация на ногах выше, чем на руках [12].

У пациентов с тяжелой легочно-сосудистой болезнью, но сохраняющимся минимальным артериовенозным сбросом цианоз может отсутствовать в покое и возникать при физической нагрузке из-за реверсии сброса. В этом случае обычно уже имеется полицитемия [83, 84]. Диагностическая ценность аускультации зависит от сложности ВПС [1, 3, 4, 9, 13, 23, 70]. При нормально сформированном сердце и простых дефектах по мере прогрессирования ЛАГ нарастает акцент II тона над ЛА — один из основных физикальных признаков, указывающих на наличие ЛГ, за счет усиления звука закрытия легочного клапана. При выраженной трикуспидальной регургитации определяется систолический шум над мечевидным отростком из-за дилатации фиброзного кольца и высокого давления в ПЖ. Диастолический шум недостаточности клапана ЛА — шум Грэхема-Стилла — выслушивается во II–III межреберье слева от грудины сразу после II тона. Тихий, «дующий», убывающий, без проведения в отличие от шума аортальной недостаточности, он возникает при дилатации легочного кольца и высоком ДЛА. Следует отметить, что у пациентов с синдромом Эйзенменгера может отсутствовать шум шунта, поскольку при формировании высокой ЛГ градиент давления в области дефекта отсутствует или минимален.

При прогрессировании легочно-сосудистой болезни у пациентов с посттрикуспидальными дефектами ослабевает и может практически исчезнуть систолический шум сброса и расщепление II тона сердца, которые отражают соответственно градиент давления между левыми и правыми камерами сердца и задержку закрытия легочного клапана по сравнению с аортальным при легочной гиповолемии [12, 44]. Систолический щелчок отражает выброс крови в расширенную ЛА в систолу; III и IV тоны сердца отражают дисфункцию ПЖ. Выделить признаки ЛГ из аускультативных данных сложных ВПС (при аномалиях отхождения, расположения или атрезии магистральных артерий, единственном желудочке сердца и др.) достаточно сложно.

Аускультация легких у больных с прекапиллярной ЛГ обычно не выявляет изменений, часто выслушивается жесткое дыхание, у больных с посткапиллярной ЛГ — мелкопузырчатые хрипы [1, 5, 9, 12, 23].

При развитии правожелудочковой ХСН у пациентов отмечаются набухание и пульсация шейных вен, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. При этом у пациентов с ЛАГ аускультация легких может быть не изменена, тогда как для пациентов с посткапиллярной ЛГ и выраженной одышкой характерно появление мелкопузырчатых хрипов в нижних отделах легких в сочетании с положением ортопноэ. Важную информацию при осмотре больного может принести пульсоксиметрия. Для пациентов с ИЛГ показатели сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии находятся в пределах нормы, тогда как обнаружение десатурации в покое и при нагрузке позволяет заподозрить патологию легких или ВПС с артериовенозным шунтированием крови. Пульсоксиметрию у пациентов с ЛГ при ВПС необходимо проводить отдельно на руках и ногах в состоянии покоя и физической нагрузки [7, 19–21, 66, 67] (табл. 5.1.).

Гипертонический криз по малому кругу кровообращения — это внезапное повышение ЛСС и ДЛА, как правило, обусловленное различными провоцирующими факторами — физической нагрузкой, стрессом, гиповолемией и др. Снижение легочного кровотока и СВ, нарастание гипоксемии, гипоперфузия и гипоксия тканей могут привести к потере сознания. Криз может длиться несколько часов и суток, купироваться самостоятельно, после лечения или привести к летальному исходу [4, 12, 23, 19–21, 66, 67].

При развитии криза по МКК у пациента с внутрисердечными коммуникациями на них появляется или усиливается веноартериальный сброс, что может предотвратить недостаточную преднагрузку системного желудочка, системную гипотензию и критическое ухудшение состояния за счет нарастания гипоксемии. Наличие резерва увеличения веноартериального сброса обеспечивает большую продолжительность жизни пациентов с синдромом Эйзенменгера по сравнению с резидуальной ЛАГ [34].

5.1.3. Анамнестические сведения

Анамнез заболевания должен включать детальные сведения о ВПС, хирургических/ эндоваскулярных операциях и их результатах; анализ протоколов обследования; сведений о медикаментозной терапии и сопутствующих заболеваниях (табл. 5.1.) [3, 7, 12]. У пациентов с ВПС при массивном артериовенозном сбросе необходимо уточнить динамику частоты и тяжести бронхолегочных заболеваний, у больных с синдромом Эйзенменгера и цианотичными ВПС — сроки появления гипоксемии и ее осложнений. Необходимо оценить или исключить вклад других, помимо ВПС, причин ЛГ: наследуемой ЛАГ, заболеваний соединительной ткани, портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, приема лекарственных средств и токсинов, пребывания в высокогорье, заболеваний легких, венозных тромбозов, повышенной склонности к тромбообразованию и др. [7, 19–21, 66, 67].

Таблица 5.1. Рекомендации по первичной диагностике у больных с ЛГ и ВПС
Table 5.1. Recommendations for Primary Diagnosis in Patients with PH and CHD

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется проводить сбор жалоб, полных сведений медицинского и семейного анамнеза у всех пациентов с подозрением на ЛГ при ВПС [1, 2, 4].	I	C
Рекомендуется проводить физикальный осмотр с определением формы грудной клетки и пальпацией области сердца всех пациентов с подозрением на наличие ЛГ [1, 2, 4].	I	C
Рекомендуется выполнить аускультацию сердца и легких у всех пациентов с подозрением на наличие ЛГ [1, 2, 4].	I	C
Рекомендуется проводить пульсоксиметрию на руках и ногах в покое и при физической нагрузке пациентам с ЛАГ при ВПС для оценки направления системно-легочного шунта [1, 2, 4].	I	C

5.2. Инструментальные методы обследования

5.2.1. Электрокардиография

Электрокардиография (ЭКГ) является обязательным методом диагностики при подозрении на наличие ЛГ: выявляются признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации и гипертрофии правого предсердия (ПП) (p-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо (табл. 5.2.1.) [86, 87].

Чувствительность ЭКГ при ЛАГ составляет 55%, специфичность — 70%, поэтому метод не может рассматриваться для скрининга ЛАГ. У пациентов с ЛГ иногда выявляется неизменная ЭКГ [1, 4, 23, 81]. Часто развиваются наджелудочковые нарушения ритма, частота развития фибрилляции предсердий в течение 5 лет наблюдения составляет 25% [4, 23, 88]. Аритмия приводит к снижению СВ, усугубляя гемодинамические нарушения. У пациентов с жалобами на сердцебиения, перебои в работе сердца необходимо проведение суточного ЭКГ-мониторирования.

5.2.2. Рентгенография органов грудной клетки

Рентгенография органов грудной клетки — базовое исследование, с которого обычно начинается обследование пациентов с ВПС и ЛГ: рентгенография и рентгеноскопия позволяют выявить врожденные и приобретенные пороки сердца; определить косвенные признаки изменений легочного кровотока, интерстициальные заболевания легких (группа 3), венозный застой в легких при патологии левых отделов сердца (группа 2) (табл. 5.2.1.).

Дополнительную информацию можно получить с помощью компьютерной томографии (КТ) и МРТ [1, 2, 4, 19, 23, 81]. Основными рентгенологическими признаками прекапиллярной ЛГ при нормально сформированном сердце являются выбухание и удлинение по протяженности ствола ЛА, выявляемые по размерам II дуга по левому контуру сердца в прямой и первой косой проекциях; расширение тени корней легких за счет увеличения диаметра сосудов с сохранением структуры тени; обогащение и усиление легочного рисунка, а при выраженной ЛГ — его обеднение на периферии легочных полей (симптом «ампутации»); изменение основных коэффициентов и индексов, отражающих ЛГ (высота легочного сегмента > 4 мм у взрослых, диаметр нисходящей ветви правой легочной артерии > 15 мм у взрослых, индекс Люпи > 30%, коэффициент Мура $\geq 30\%$ и др.), расширение контуров ПП и ПЖ [52, 65, 89–93]. Коэффициент Мура — отношение ширины ствола ЛА к половине внутреннего диаметра

грудной клетки, индекс Люпи — отношение суммы поперечных расстояний от срединной линии до первого деления правой и левой легочных артерий к диаметру грудной клетки на уровне диафрагмы. Оба показателя в норме не превышают 30% [94]. Кардиоторакальный индекс является диагностическим и прогностическим показателем размеров сердца. Показатель сильно коррелирует с ФК у взрослых пациентов с ЛАГ-ВПС, позволяет выявить пациентов с повышенным риском летальности в средне- и долгосрочной перспективе [95]. У пациентов с тяжелой ЛГ обнаруживается плевральный выпот. Неизменная рентгенологическая картина не исключает наличие ЛГ [4, 5, 89].

При малых/сопутствующих дефектах или резидуальной ЛГ признаков изменений легочного кровотока не выявляется или последний усилен незначительно, как при ИЛГ. У пациентов со сложными ВПС и стенозом ЛА в качестве компонента ВПС (двойное отхождение и транспозиция магистральных сосудов, функционально единственный желудочек, др.) легочный рисунок может быть нормальным, а ширина сердечной тени — небольшой. При ВПС с обедненным легочным кровотоком (тетрада Фалло, др.) возможно усиление легочного рисунка при ОАП, аорто-легочных коллатералей и системно-легочных анастомозов [89, 96].

При сложных ВПС с сегментарной ЛГ (атрезия и стенозы ветвей ЛА, большие аорто-легочные коллатеральные артерии и др.) легочный рисунок в различных отделах легких может быть нормальным, обедненным или усиленным, а лучшая его визуализация достигается при КТ. Асимметричное усиление легочного рисунка может наблюдаться при наличии системно-легочных артериальных анастомозов.

Рентгенография в большинстве случаев позволяет исключить посткапиллярную ЛГ и определить ее тяжесть. Венозный компонент определяет усиление легочного рисунка при изолированной посткапиллярной ЛГ: понижение прозрачности легких, линии Керли, силуэт «летучей мыши» или «бабочки» [4, 97]. Формирование комбинированной посткапиллярной ЛГ сопровождается присоединением вышеописанных признаков прекапиллярного компонента, дополнительную информацию дает расчет отношений диаметров сегментарных и субсегментарных вен к диаметру соответствующих артерий и бронхов. Начальные признаки венозного полнокровия легких позволяет выявить КТ-ангиография.

Таблица 5.2.1. Рекомендации по инструментальной диагностике
Table 5.2.1. Recommendations for instrumental diagnostics

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется проведение электрокардиографии всем больным ЛГ с подозрением на наличие ВПС при первичной диагностике и на визитах наблюдения [1, 3, 4, 17, 19, 86].	I	C
Рекомендуется проведение суточного ЭКГ-мониторирования пациентам с жалобами на сердцебиения, перебои в работе сердца [1–5].	I	C
Рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки всем больным ЛГ с подозрением на наличие ВПС при первичной диагностике и на визитах наблюдения [1–4, 17].	I	C
Рекомендуется оценивать вероятность ЛГ по данным трансторакальной ЭхоКГ у всех больных с подозрением на ЛГ на основании определения скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных факторов риска [1–4, 19].	I	C
При высокой и средней вероятности наличия ЛГ больным с подозрением на ВПС рекомендуется дообследование для подтверждения диагноза, включая катетеризацию правых отделов сердца [1–4, 19].	IIa	B
Рекомендуется проведение чреспищеводной эхокардиографии пациентам с ЛГ при подозрении на шунтирование крови для уточнения размера, локализации, объема и направления шунта [1–4, 17, 19].	IIa	B

Для правильной интерпретации рентгенологических снимков необходимо учитывать возраст больного, анатомию и гемодинамику ВПС, патологию костного скелета, технические аспекты — правильность укладки и позиционирования, выбор физико-технических условий и др. [17, 89]. При выполнении снимков в положении лежа затруднена визуализация элементов легочного рисунка и оценка камер сердца. При ВПС описаны характерные конфигурации сердечной тени: «яйцо, лежащее на боку» при транспозиции магистральных артерий, «деревянный башмачок» при тетраде Фалло, «снежная баба» при супракардиальной форме тотального аномального дренажа легочных вен [52, 89, 98]. При аномальном дренаже легочных вен может быть расширена тень верхней полостной и появляться тень вертикальной вены. При синдроме «ятагана» («турецкой сабли») на рентгенограмме вдоль правой границы сердца визуализируется характерная саблевидная тень правых легочных вен, впадающих в нижнюю полую вену [14, 98–100]. Подтвердить диагноз помогает КТ-ангиография.

5.2.3. Эхокардиография

Трансторакальная ЭхоКГ — наиболее доступный неинвазивный диагностический метод первой линии, который обеспечивает детальную информацию о причинах и тяжести ЛГ: позволяет оценить уровень ДЛА, исключить ВПС, поражения клапанного аппарата, патологию миокарда [1, 2, 9, 100–102]. У пациентов с ЛГ выявляются дилатация ПП и ПЖ, гипертрофия стенки ПЖ, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки со смещением в систолу в сторону ПЖ.

Проведение ЭхоКГ рекомендуется всем больным с подозрением на наличие ЛГ, в группах скрининга ЛАГ. Критерии вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ в зависимости от скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных признаков ЛГ представлены в таблицах 5.2.2., 5.2.3. [1, 4, 9]. Для верификации диагноза и выбора тактики лечения необходимо проведение КПОС.

Таблица 5.2.2. Вероятность ЛГ по данным трансторакальной эхокардиографии [1, 4]
Table 5.2.2. Probability of PH according to transthoracic echocardiography [1, 4]

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

Примечание (Note): * — не менее 2-х из разных категорий — A/B/C (at least 2 from different categories — A/B/C)

Таблица 5.2.3. Дополнительные ЭхоКГ-признаки легочной гипертензии у взрослых [1, 4]
Table 5.2.3. Additional echocardiographic signs of pulmonary hypertension in adults [1, 4]

А: правый желудочек	В: легочная артерия	С: нижняя полая вена и правое предсердие
Соотношение базальных диаметров ПЖ/ЛЖ > 1,0	Время ускорения (АТ) потока в выходном тракте ПЖ < 105 мс или среднесистолическая зазубрина (notching)	Диаметр НПВ > 2,1 см с коллабированием при форсированном вдохе (< 50%) (< 20% при спокойном вдохе)
Парадоксальное движение МЖП; индекс эксцентричности ЛЖ > 1,1 в систолу и/или диастолу) Уплотнение МЖП (индекс эксцентричности ЛЖ > 1,1 в систолу и/или диастолу)	Скорость ранней диастолической регургитации на ЛК > 2,2 м/с	Площадь ПП в конце систолы > 18 см ²
—	Диаметр ЛА > 25 мм	—

Примечание (Note): ЛА — легочная артерия (LA — pulmonary artery); ЛЖ — левый желудочек (LV — left ventricle); ЛК — легочный клапан (LV — pulmonary valve); МЖП — межжелудочковая перегородка (IVS — interventricular septum); ПЖ — правый желудочек (RV — right ventricle); ПП — правое предсердие (RA — right atrium); НПВ — нижняя полая вена (IVC — inferior vena cava)

Таблица 5.2.4. ЭхоКГ-критерии диастолической дисфункции системного морфологически ЛЖ у взрослых с бивентрикулярной гемодинамикой [19]
Table 5.2.4. Echo criteria for diastolic dysfunction of the systemic morphological LV in adults with biventricular hemodynamics [19]

Показатели	Норма	I степень	II степень	III степень
Релаксация ЛЖ	норма	нарушена	нарушена	нарушена
Давление в левом предсердии	норма	норма	повышено	повышено
Е/А на митральном клапане	≥ 0,8	≤ 0,8	0,8–2,0	> 2,0
Среднее Е/Е'	< 10	< 10	10–14	> 14
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации, м/с	< 2,8	< 2,8	> 2,8	> 2,8
Индексированный объем левого предсердия, мл/м ²	норма	норма или повышено	повышено	повышено

Согласно современным представлениям основными ЭхоКГ-параметрами оценки при различных формах ЛАГ являются расчетное систолическое, диастолическое и среднее ДЛА, соотношение размеров правого и левого желудочков сердца, индекс эксцентричности ЛЖ, систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), скорость систолического смещения кольца трикуспидального клапана (S') и СПП [7–9, 13, 16, 100]. М-режим, двухмерная и трехмерная (3D) ЭхоКГ используются для визуализации, в то время как тканевая доплерография и серошкальная оценка деформации миокарда, в частности продольной деформации и ее скорости, становятся неотъемлемой составляющей функциональной оценки [103].

Размеры, форму, объемы и ФВ желудочков можно оценить при трансторакальной ЭхоКГ, при этом для оценки объемов ПЖ и ФВ необходимы 3D-ЭхоКГ и специальное программное обеспечение. Признаки объемной перегрузки желудочков в виде увеличения КДО и ударного объема обнаруживаются в случае шунтирования крови или при наличии клапанных регургитаций. М-режим позволяет оценить систолическую экскурсию кольца трикуспидального и митрального клапанов, особенно при динамическом наблюдении. 3D-ЭхоКГ позволяет оценить размер и форму септального дефекта, его взаимосвязь с другими структурами сердца [100, 104].

Систолическое ДЛА при отсутствии обструкции на путях оттока из правого желудочка оценивается по систолическому давлению в ПЖ, рассчитанному по скорости трикуспидальной регургитации (градиенту систолического давления между ПЖ и ПП согласно уравнению Бернулли) с учетом расчетной величины давления в ПП [1, 9, 105, 106]. У взрослых с пиковой скоростью трикуспидальной регургитации $\leq 2,8$ м/сек, вероятность ЛГ низкая; при 2,9–3,4 м/сек — умеренная, а при величине $> 3,4$ м/сек — высокая (табл. 5.2.2.). Нормальное систолическое ДЛА по данным ЭхоКГ у взрослых составляет < 40 мм рт. ст. [4].

Скорость и степень трикуспидальной регургитации — два невязанных параметра: при небольшой регургитации может наблюдаться высокая ЛГ; иногда у пациентов с доказанной ЛГ трикуспидальная регургитация отсутствует [20, 100, 107]. Получение адекватного спектра потока трикуспидальной регургитации может быть затруднено из-за смещения трикуспидального клапана в систолу; если струя регургитации эксцентрична, когда условие отклонения доплеровского луча от направления потока регургитации менее 20° может не соблюдаться. В этих случаях возможна недооценка систолического ДЛА [4, 6, 17].

Среднее ДЛА может быть рассчитано по потоку трикуспидальной регургитации [4]. Среднее и диастолическое ДЛА обычно оценивают по регургитации на легочном клапане [1, 17, 100]. При расчете срдЛА учитывается пиковая скорость регургитации, при расчете диастолического ДЛА — скорость потока в конце диастолы. Ввиду низких скоростей регургитации обязательно учитывать давление в ПП. При тяжелой регургитации 3–4 степени точность методик снижается; у ряда больных с ЛГ может отсутствовать легочная регургитация [17].

При повышении давления в ПЖ наблюдается парадоксальное движение межжелудочковой перегородки с отклонением в систолу в сторону ЛЖ, а последний приобретает D-образную форму при исследовании по короткой оси сердца [100, 108–110]. Вследствие межжелудочкового взаимодействия степень компрессии ЛЖ косвенно характеризует степень повышения давления в ПЖ. Так, если индекс эксцентричности ЛЖ в конце систолы $< 1,1$, то систолическое давление в ПЖ нормальное или слегка повышено; при 1,1–1,29 — повышено умеренно; при $\geq 1,3$ — значительно повышено [100, 108]. Снизить информативность методики может нарушение внутрижелудочковой проводимости (блокада ножек пучка Гиса).

Важнейшим этапом ЭхоКГ-исследования больного с ЛГ является оценка сократительной способности ПЖ. Показатель TAPSE отражает укорочение продольных волокон свободной стенки ПЖ во время систолы, оценивается как максимальное смещение в систолу фиброзного кольца трикуспидального клапана в апикальной позиции четырехкамерной проекции в М-режиме. TAPSE легко определяется и воспроизводится, однако зависит от угла сканирования и волюмической нагрузки, может быть псевдонормальной при ВПС с лево-правым сбросом или при выраженной трикуспидальной регургитации [108]. У взрослых TAPSE < 17 мм свидетельствует о систолической дисфункции ПЖ [108].

Пиковая скорость систолического смещения кольца трикуспидального клапана (S') отражает сократительную способность ПЖ и оценивается при помощи тканевой доплерографии. S' трикуспидального клапана коррелирует с фракцией изменения площади (FAC) ПЖ и TAPSE и отрицательно — со срдЛА и степенью регургитации на легочном клапане [100]. S' зависит от объемной нагрузки и частоты сердечных сокращений. Нижний предел нормального значения S' для взрослых — 9 см/с (для пациентов старше 60 лет — 8 см/с) [107, 111]. $S' < 9$ см/с соответствует фракции выброса ПЖ $< 40\%$ [17, 112].

ЭхоКГ-картина при резидуальной ЛАГ после радикальной коррекции простых ВПС и ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах идентична таковой при ИЛГ. Сохраняющаяся или прогрессирующая дилатация ПП у пациентов с ЛАГ после радикальной коррекции простых ВПС и ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах является интегральным показателем дисфункции ПЖ и трикуспидального клапана [2, 9, 100]. У взрослых при ЛАГ низкого риска СПП < 18 см², умеренного риска — 18–26 см², высокого риска > 26 см² [1, 2, 4, 17, 100]. Информативность диаметра ЛА, как критерия степени тяжести ЛАГ после радикальной коррекции простых ВПС, низкая [2, 113, 114].

У пациентов с простыми дефектами с лево-правым сбросом и синдромом Эйзенменгера помимо вышеописанных показателей необходимо оценить морфологию и размер дефекта, направление сброса крови и градиент систолического давления на дефекте [100, 114, 115].

Тип посттрикуспидальных дефектов определяется отношением размера дефекта к диаметру аорты — аортального клапана при ДМЖП и соответствующих отделов аорты при дефекте аорто-легочной перегородки и ОАП. В случае сопоставимых размеров дефекта и аорты первый определяется как нерестриктивный, без ограничения патологического сброса крови из артериальных камер сердца, или рестриктивный — при меньших размерах, хотя бы 1/3 диаметра по сравнению с аортой. При рестриктивных посттрикуспидальных дефектах величина артериовенозного сброса зависит от величины дефекта и соотношения ЛСС и периферического сосудистого сопротивления [100, 114, 116]. В этом случае градиент систолического давления на дефекте обратно коррелирует с величиной систолического давления в правом желудочке и ЛА. При нерестриктивных посттрикуспидальных дефектах ЛГ всегда выражена с рождения и вызвана прямой передачей давления из системного желудочка, а величина артериовенозного сброса зависит от соотношения ЛСС и периферического сосудистого сопротивления [2, 100, 116]. У пациентов с синдромом Эйзенменгера может визуализироваться право-левый или перекрестный сброс. Наличие однонаправленного сброса крови в систолу через ДМЖП или ОАП позволяет определить пиковый систолический градиент давления между желудочками или магистральными сосудами, что может быть использовано для расчета СДЛА. Для расчета последнего в случае артериовенозного шунта (слева направо) из системного систолического давления (определяется неинвазивно) вычитают соответствующий градиент давления, а при наличии веноартериального (справа налево) —

прибавляют. Отсутствие сброса через дефект или его двунаправленный (перекрестный) характер свидетельствует о примерном равенстве системного артериального давления и СДЛА (при отсутствии обструкции на путях оттока из ПЖ в случае ДМЖП). При претрикуспидальных дефектах понятие рестриктивности четко не определено.

У больных с наличием ЛГ визуализация низкоскоростного двунаправленного сброса на дефектах, и особенно на ОАП и дефекте аорто-легочной перегородки, при ЭхоКГ может быть затруднена [101, 103, 107, 112]. Пре- или посттрикуспидальная локализация дефекта в известной мере влияет на адаптацию ПЖ к ЛГ [114]. У пациентов с претрикуспидальными дефектами высокая ЛГ формируется достаточно поздно, после длительной объемной перегрузки и периода относительной компенсации. При этом развитие высокой ЛГ часто сопровождается значительной дилатацией правых отделов сердца и дисфункцией ПЖ, подобно ИЛГ.

ЛГ у всех больных с нерестриктивными посттрикуспидальными дефектами развивается с рождения и обычно сопровождается относительно хорошей адаптацией ПЖ с выраженной гипертрофией, незначительной дилатацией и сохранной систолической функцией [115].

Информативность индекса эксцентricности ЛЖ в качестве критерия тяжести ЛГ у пациентов с большим ДМЖП невелика [109, 114]. TAPSE зависит от объемной перегрузки и при лево-правом сбросе может быть псевдонормальной [113, 114]. При этом различия в ремоделировании и адаптации ПЖ к высокой ЛГ у больных с пре- и посттрикуспидальными дефектами могут успешно выявляться с помощью методики speckle-tracking. Для идентификации и прогнозирования систолической дисфункции ПЖ, глобальная продольная деформация менее чем 20% имеет большую чувствительность по сравнению с рутинно применяемыми методиками [117].

У пациентов со сложными ВПС с би- и унивентрикулярной гемодинамикой важно исключить наличие стеноза ЛА – клапанного, подклапанного или надклапанного, врожденного или созданного хирургическим суживанием ЛА в качестве компонента порока [100, 114, 118].

У больных с бивентрикулярной гемодинамикой и стенозом ЛА по скорости регургитации на венозном атриовентрикулярном клапане можно рассчитать систолическое давление в венозном желудочке, для примерной оценки систолического давления в системе МКК градиент систолического давления на пути оттока в ЛА следует вычесть из расчетного давления в венозном желудочке [100, 113, 114].

Изолированный стеноз легочного клапана не препятствует оценке диастолического ДЛА по скорости регургитации на легочном клапане, однако при наличии подклапанного, надклапанного, например, после суживания ЛА, или многоуровневого стеноза ЛА, измерение диастолического ДЛА неинформативно [100].

При полном отсутствии антеградного кровотока через легочный клапан, как в случае атрезии ЛА, после операции Фонтена или двунаправленного кавопульмонального анастомоза с перевязкой ЛА, скорость регургитации на венозном атриовентрикулярном клапане не отражает ДЛА [114, 118].

Большие по диаметру системно-легочные анастомозы – центральный, Ватерстоуна-Кули и др., наложенные пациентам с исходно обедненным легочным кровотоком (тетрада Фалло и др.), при длительном функционировании могут приводить к высокой ЛГ с отсутствием градиента на анастомозе [2, 21, 65].

При наличии в качестве компонента сложного ВПС атриовентрикулярной и/или вентрикулоартериальной дискордантности с отхождением ЛА от морфологически ЛЖ (транспозиция магистральных сосудов, скорректированная транспозиция магистральных сосудов и др.) для оценки расчетного ДЛА должна

применяться скорость регургитации на венозном морфологически митральном клапане [100, 114]. Морфологически ЛЖ и митральный клапан, приспособленные к функционированию в условиях системного давления, лучше адаптируются к высокой ЛГ чем морфологически ПЖ и трикуспидальный клапан; дилатация и дисфункция венозного морфологически ЛЖ и венозного митрального клапана могут не наблюдаться длительное время [65, 107, 114]. Применение индекса эксцентricности ЛЖ и соотношения базальных диаметров желудочков сердца в данном случае неинформативно.

Оценка ЛГ при двойном отхождении магистральных артерий с нерестриктивным подаортальным ДМЖП аналогична таковой при изолированном ДМЖП; стеноз ЛА в качестве компонента порока может предохранить от развития ЛГ [2, 100]. Оценка ЛГ при двойном отхождении магистральных артерий с подлегочным ДМЖП осуществляется как при транспозиции магистральных артерий. У пациентов с общим артериальным стволом и ДМЖП, за исключением редких случаев стеноза легочной (ых) артерии в месте отхождения, ЛГ у всех больных имеется с рождения, а ЭхоКГ-картина подобна таковой при нерестриктивных посттрикуспидальных дефектах [2, 100].

Посткапиллярная ЛГ развивается при врожденных аномалиях левых отделов сердца (стеноз легочных вен, трехпредсердное сердце, врожденные пороки митрального и аортального клапанов, патология дуги аорты) и дисфункции системного желудочка [9, 100, 114, 118]. Причиной систолической и/или диастолической дисфункции системного желудочка может быть его относительная гипоплазия, фиброэластоз эндокарда, выраженная гипертрофия, длительное функционирование морфологически ПЖ в несвойственной ему системной циркуляции и вторичное нарушение функции при различных ВПС при врожденной патологии коронарных артерий и др. Частота дисфункции системного желудочка у больных с ВПС возрастает с возрастом и иногда может быть связана с перенесенными кардиохирургическими операциями [100].

Систолическая дисфункция системного желудочка – одна из причин посткапиллярной ЛГ. Фракция выброса и/или фракция укорочения системного желудочка при оценке методами Тейхольца и Симпсона имеют ограничения при неэллипсоидной геометрии системного желудочка, гиповолемии, тяжелой митральной регургитации и др.

Выявление диастолической дисфункции системного желудочка может представлять определенные трудности. ЭхоКГ-критерии диастолической дисфункции морфологически ЛЖ у взрослых пациентов с бивентрикулярной гемодинамикой приведены в таблице 5.2.4. [19].

Дифференциальная ЭхоКГ-диагностика прекапиллярной и посткапиллярной ЛГ базируется на анатомических и функциональных изменениях. В пользу посткапиллярной ЛГ свидетельствуют увеличение размера левого предсердия, отклонение межпредсердной перегородки вправо, Е/А митрального клапана < 1; снижение скорости движения миокарда ЛЖ на уровне фиброзного кольца в раннюю диастолу в режиме тканевой доплерографии (e') и отношение раннедиастолических скоростей трансмитрального потока к движению миокарда на уровне латеральной части фиброзного кольца митрального клапана > 10 [100, 110]. E/e'lat > 13 свидетельствует о том, что ЛГ связана с дисфункцией ЛЖ [110].

У пациентов с некорректированным функционально единственным желудочком сердца без стеноза ЛА скорость регургитации на атриовентрикулярных клапанах отражает систолическое давление в системном желудочке и ЛА, при стенозе ЛА – только в системном желудочке [100, 114]. Подлегочный стеноз у больных с двуприоточным левым желудочком и атрезией

Таблица 5.2.5. Рекомендации по методам визуализации и инвазивной диагностике
Table 5.2.5. Recommendations for imaging techniques and invasive diagnostics

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии сердца и магистральных сосудов для оценки структурно-функциональных изменений, соотношения Qp/Qs всем пациентам ЛГ с подозрением на ВПС [1, 2, 4, 9, 11, 19].	I	C
Рекомендуется проведение КТ-ангиографии грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием пациентам с ВПС при подозрении на ЛГ [1, 2, 4, 9, 11].	II a	C
При низком/промежуточном риске коронарного атеросклероза с диагностической целью МСКТ-коронарография рекомендуется в качестве альтернативы коронарной ангиографии [1, 2, 4].	II a	C
Проведение катетеризации правых отделов сердца рекомендуется пациентам с ВПС для подтверждения диагноза ЛГ, определения степени тяжести заболевания, решения вопроса операбельности, оценки эффективности лечения [1, 2, 4, 11, 19].	I	C
Катетеризация правых и левых отделов сердца рекомендуется при ВПС с посткапиллярной ЛГ и сложных ВПС с ЛГ [1, 4, 19].	I	C
Рекомендуется проведение коронарной ангиографии больным с ЛГ при ВПС в плане предоперационной подготовки при наличии стенокардии или факторов риска ИБС, при подозрении на компрессию ствола левой коронарной артерии [1, 2, 4, 9, 19].	I	B
Проведение теста на вазореактивность для установления операбельности взрослых пациентов с ЛАГ при ВПС не рекомендуется [4, 19].	III	C

трикуспидального клапана с дискордантным вентрикуло-артериальным соотношением может быть обусловлен рестриктивным ДМЖП [112].

После операции Фонтена при циркуляции, обеспечиваемой единственной желудочковой камерой в двух последовательно замкнутых кругах кровообращения, легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен: оценка ДЛА при ЭхоКГ не представляется возможной [114, 115, 118]. При наличии фенестрации между путями оттока крови в ЛА и артериальным предсердием возможно косвенно судить о ДЛА: при отсутствии причин посткапиллярной ЛГ скорость кровотока на фенестрации > 1,8 м/с указывает на посткапиллярную ЛГ [100].

При ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой посткапиллярная ЛГ может быть обусловлена как анатомическими компонентами порока (рестриктивное межпредсердное сообщение при атрезии или стенозе артериального атриовентрикулярного клапана), так и нарушением функции единственного желудочка сердца и атриовентрикулярных клапанов [114, 115]. Тщательная оценка систолической/диастолической функции единственного желудочка и атриовентрикулярных клапанов необходима для исключения посткапиллярной ЛГ после операции Фонтена.

Возможности ЭхоКГ в диагностике сегментарной ЛГ ограничены. Возможно заподозрить наличие системно-легочных коллатералей, предпринимаются попытки косвенно судить о тяжести легочно-сосудистой болезни в кровоснабжаемых коллатеральными сегментах легких путем измерения скорости кровотока в устье коллатерали: скорость > 4 м/с может свидетельствовать о стенозе коллатерали, как защитного механизма от ЛГ, или высокой гиперволемической ЛГ [100].

Передовые ультразвуковые методы, включая тканевую доплерографию, speckle-tracking и 3D-ЭхоКГ, являются важным диагностическим инструментом в клинической практике. Несмотря на сложную анатомию правого сердца, эти методы предлагают потенциал для независимой геометрической количественной оценки как глобальной, так и локальной функции ПЖ [2, 19, 115]. Проведение чреспищеводной и/или

контрастной ЭхоКГ в сочетании с другими методами визуализации (МРТ, МСКТ с контрастированием) значительно улучшает диагностические возможности. При чреспищеводном доступе высокочастотный датчик расположен близко к сердцу, в связи с чем визуализируются мелкие детали: возможно выявить аномальный дренаж легочных вен или ОАП [118]. 3D-чреспищеводная ЭхоКГ в основном используется во время хирургических и эндоваскулярных вмешательств при ВПС, рекомендуется при решении вопроса о закрытии септальных дефектов, измерении дефектов и для оценки функции клапанов сердца [119].

5.2.4. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография при ЛГ показана для оценки структурных и функциональных изменений сердца и легочных сосудов. Метод позволяет точно выявлять и количественно оценивать выраженность внутрисердечного шунтирования крови, перегрузки правых отделов сердца; получить трехмерные анатомические реконструкции, уступая МСКТ в пространственном разрешении; проводить объемные измерения, оценку сосудов и фиброзных изменений миокарда [120–122]. МРТ является «золотым» стандартом в определении объемов полостей сердца, сократимости ПЖ и структуры миокарда, дополняет ЭхоКГ, когда не представляется возможным получить детальную информацию или получены пограничные или неопределенные данные (табл. 5.2.5.). Отсутствие излучения делает МРТ полезным инструментом при необходимости повторных исследований. МРТ позволяет рассчитать соотношение системного и легочного кровотока в дополнение к КПОС.

С помощью МРТ можно оценить морфологию и функцию желудочков сердца — массу, напряжение и скорость деформации миокарда, миокардиальный фиброз, индексы систолического, диастолического и ударного объемов, фракцию выброса, кривизну межжелудочковой перегородки, внутрижелудочковую и межжелудочковую дисинхронию; легочный и системный кровотоки, объем шунта при ВПС, характеристики сосудистой стенки — эластичность и растяжимость, сопряжение ПЖ и ЛА [120–122].

Таблица 5.2.6. Преимущества ЭхоКГ и МРТ сердца у пациентов с ЛГ при ВПС

Table 5.2.6. Benefits of echocardiography and cardiac MRI in PH patients with congenital heart disease

Преимущества ЭхоКГ	Преимущества МРТ сердца
Оценке градиентов и уровня ДЛА	Дополнительный метод в случае неоднозначных или пограничных данных ЭхоКГ, например, при оценке объемов и фракции выброса ЛЖ, что может иметь решающее значение в тактике лечения взрослых пациентов, в оценке объема перегрузки и клапанных регургитаций
Выявление небольших, высококомобильных структур, таких как вегетации	Количественная оценка объемов и фракции выброса ПЖ [тетрада Фалло, единственный желудочек]; обструкции выносящего тракта ПЖ; легочной регургитации. Оценка легочных артерий (стенозы, аневризмы) и аорты (аневризмы, расслоение, коарктация); системных и легочных вен (аномальный дренаж, обструкции и т. д.). Оценка массы миокарда (ЛЖ и ПЖ); выявление и количественная оценка фиброза миокарда/ рубца (исследование с гадолинием в отсроченную фазу); характеристика ткани (фиброз, жир, железо и т.д.).

Таблица 5.2.7. Показания к проведению МРТ у пациентов с ВПС и ЛГ [2]

Table 5.2.7. Indications for MRI in patients with CHD and PH [2]

Количественная оценка объемов ПЖ, фракции выброса (в т.ч. при единственном желудочке)
Оценка обструкции выходного тракта ПЖ, сопряжения ПЖ-ЛА, количественная оценка легочной регургитации
Оценка ЛА (стенозы, аневризмы) и аорты [аневризмы, расслоения, коарктации] (КТ может быть более информативной)
Оценка системных и легочных вен (аномальные коммуникации, обструкции, анатомия коронарных сосудов и т. д.)
Коллатерали и артериовенозные мальформации (КТ может быть более информативной)
Коронарные аномалии и ИБС (КТ может быть более информативной)
Обнаружение и количественная оценка ишемии миокарда с помощью стресс-МРТ
Оценка внутри- и экстракардиальных масс
Количественная оценка массы миокарда (ЛЖ и ПЖ)
Дифференциальный диагноз некроза/фиброза миокарда (ишемический или неишемический генез)
Количественная оценка системного и легочного кровотока для расчета Qp: Qs
Количественная оценка перфузии правого/ левого легкого
Измерение легочного кровотока у пациентов с несколькими источниками кровоснабжения (крупные аорто-легочные коллатерали)

При сопоставлении возможностей ЭхоКГ и МРТ следует отметить, что оба метода могут во многом дать сходную информацию, вместе с тем можно отметить преимущества каждого из них при обследовании больных с ЛГ при ВПС (табл. 5.2.6.).

При оценке коллатералей и артериовенозных мальформаций МРТ превосходит возможности КТ; но уступает последней в диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) и оценке внутри- и экстракардиальных масс [2].

Показания к МРТ сердца у больных ЛГ при ВПС приведены в таблице 5.2.7. У взрослых пациентов с ЛАГ большой объем ПЖ, сниженная фракция выброса ПЖ и уменьшенный объем ЛЖ при МРТ сердца доказано являются независимыми предикторами летальности и неэффективности лечения [1, 4, 123, 124]. МРТ сердца с контрастным усилением может быть особенно полезна для оценки анатомии ЛА при сложных ВПС, после их коррекции, а также для выявления тромбоза ЛА, что часто встречается при синдроме Эйзенменгера [76]. Для получения качественных изображений требуется наличие регулярного сердечного ритма, однако диагностическое исследование информативно и при нерегулярном сердечном ритме [частая эктопия или фибрилляция предсердий] и артефактах от металла. Взрослые с ВПС с

обычными кардиостимуляторами и дефибрилляторами могут обследоваться с помощью МРТ в соответствии с установленными инструкциями [125].

Уникальна возможность МРТ в выявлении очагового и диффузного фиброза миокарда при контрастном исследовании с гадолинием [2, 126, 127]. Диффузный фиброз может предшествовать функциональному ремоделированию желудочков. Визуализация карт T1 все чаще применяется при ВПС для оценки прогноза, исследования в этой области продолжаются.

Для снижения риска нефрогенного и системного фиброза при введении гадолиния следует избегать применения контраста у пациентов с низкой клубочковой фильтрацией ($СКФ < 30$ мл/мин/1,73 м²). Рекомендуется контролировать уровни креатинина до МРТ. Хотя клинических последствий не отмечено, имеется вероятность отложения гадолиния в головном мозге вследствие кумуляции у пациентов с ВПС, которым МРТ выполняется с ранних лет, независимо от функции почек. Предпочтительно, чтобы исследование с гадолинием проводилось в специализированных центрах с использованием макроциклического контраста, который требует минимальной дозы с высоким качеством изображений [128].

3D-MPT может быть интегрирована в подготовку электрофизиологической процедуры для виртуальной отработки интервенционного вмешательства, запланированного у конкретного пациента. 4D-MPT позволяет визуализировать вихревые потоки, ретроградные потоки, кинетическую энергию кровотока камер сердца и напряжение сдвига в стенке ЛА [129]. Для выявления патологии ЛЖ как причины посткапиллярной ЛГ применяют МРТ-картирование с оценкой радиальной, продольной и тангенциальной скоростей деформации миокарда [130]. Количественно определить деформацию и напряжение миокарда позволяет метод «отслеживания знаков» (feature tracking). Показатели деформации ПЖ, полученные при МРТ FT, коррелируют с тяжестью ЛГ и служат предикторами клинического ухудшения. Независимым предиктором прогноза при ЛГ служит циркулярный индекс strain rate сопряжения ПЖ и ЛА [120, 132, 133].

Таким образом, МРТ сердца и магистральных сосудов — это точный и воспроизводимый метод в оценке размера, морфологии и функции ПЖ, позволяет измерить кровоток неинвазивным способом, включая ударный объем, СВ, растяжимость ЛА и массу ПЖ. У пациентов с подозрением на ВПС МРТ сердца может быть полезным методом при неоднозначных результатах ЭхоКГ-исследования и МСКТ.

Главными преимуществами метода являются: трехмерный способ получения изображений без артефактов от костей и легочных полей, отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, естественный контраст от движущейся крови [1, 2, 9, 120]. МРТ с контрастированием позволяет получить уникальную информацию о структуре миокарда, с высокой точностью выявить участки некроза и фиброза миокарда [122–124].

К недостаткам МРТ относится высокая стоимость, частое появление артефактов, менее высокое пространственное разрешение, чем у КТ, а также длительность исследования. МРТ может быть применена для оценки функции ПЖ при противоречивых данных ЭхоКГ и недостаточной визуализации ПЖ [2, 16, 17, 120].

5.2.5. Компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием

При выполнении КТ сердца и магистральных сосудов основными диагностическими задачами являются оценка состояния камер сердца, установление внутрисердечных шунтов и дефектов, исключение аномального дренажа легочных вен, открытого артериального протока и других аномалий сердца и сосудов [1, 2, 91, 134, 135]. КТ имеет более высокое пространственное разрешение по сравнению с МРТ, но более низкое временное разрешение, что ограничивает применение метода в диагностике ВПС [136]. КТ сердца с контрастированием является дополнительным методом диагностики при ВПС, когда данные ЭхоКГ неинформативны или требуют уточнения, а также у пациентов с противопоказаниями к проведению МРТ (табл. 5.2.5.) [121, 122]. В протокол КТ-ангиографии при ВПС входит морфометрия камер сердца, нормальных и аномальных сосудов, дефектов перегородок и др. При диаметре посттрикуспидальном дефекте не менее 1/3 по отношению к диаметру аорты (к аортальному клапану при ДМЖП и соответствующим отделам аорты при дефекте аорто-легочной перегородки и ОАП) последний считается рестриктивным [70, 118]. После операций «обхода» правых отделов сердца обязательна морфометрия путей оттока из полых вен в ЛА (диаметр, пространственная форма и взаимное расположение системных вен, кондуитов и ЛА) [125, 135–137]. Для определения сброса через дефект, особенно при сложных пороках или равном давлении в камерах сердца, КТ-ангиография имеет ограничения [2].

КТ-маркеры ЛГ включают дилатацию ЛА (диаметр ствола ЛА > 29 мм) и отношение сегментарной артерии к бронху, которое в 1,25 раза больше калибра соседнего бронха (табл. 5.2.7.) [2, 4, 9]. КТ-ангиография позволяет выявить ЛГ по скорости распространения болюса контрастного вещества и разнице времени между пиками контрастирования ЛА. При динамической КТ у пациентов с ЛГ скорость распространения болюса в ЛА снижается [136]. Высокое пространственное разрешение позволяет детализировать патологические изменения паренхимы легких при хронических бронхолегочных заболеваниях, осложнившихся развитием ЛГ. Оценка состояния легочных сосудов при проведении КТ-пульмонографии играет важную роль в диагностике ХТЭЛГ [1, 2, 7].

КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением является основным методом оценки коронарной анатомии, коронарного атеросклероза и компрессии ствола левой коронарной артерии аневризматически измененной ЛА.

КТ показана в экстренных ситуациях для исключения диссекции, тромбоэмболии ЛА и парааортального абсцесса при эндокардите, когда очевидны преимущества метода перед ЭхоКГ и МРТ. У пациентов с протезами клапанов (in situ > 3 месяцев) фтор-18-позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой/КТ важна для ранней диагностики воспаления в месте имплантации клапана и выявления инфекционного процесса вне него [138].

Преимуществами КТ является высокое пространственное разрешение и быстрое получение данных, что наиболее актуально для визуализации магистральных сосудов, коронарных артерий и коллатералей, оценки паренхимы легких. Размер и функция желудочков могут оцениваться с более низким временным разрешением в сравнении с МРТ, однако в связи повышенной дозой облучения метод мало используется по этому показанию. Модернизация приборов позволила существенно уменьшить дозу радиационного облучения < 5 мЗв для комбинированной КТ-ангиографии коронарных, легочных артерий, аорты. Лимитирующим фактором для КТ остается лучевая нагрузка [2, 122].

Относительно новыми КТ технологиями являются трехмерная визуализация с построением гистограмм и оценка легочной перфузии [139, 140].

5.2.6. Инвазивная диагностика

Катетеризация правых отделов сердца необходима для подтверждения диагноза ЛГ, определения степени тяжести заболевания и выбора тактики хирургического и медикаментозного лечения (табл. 5.2.5.) [141–143]. КПОС остается «золотым» стандартом диагностики ЛАГ по следующим критериям: $\text{срДЛА} \geq 25 \text{ мм рт. ст.}$, $\text{ДЗЛА} \leq 15 \text{ мм рт. ст.}$, $\text{ЛСС} > 3 \text{ ЕД Вуда}$. При сложности оценки ДЗЛА возможно проведение катетеризации левых отделов сердца для оценки конечного диастолического давления (КДД) ЛЖ и исключения посткапиллярного компонента [4, 19, 20, 67, 144]. Катетеризация правых и левых отделов сердца может потребоваться при ВПС с посткапиллярной ЛГ, при сложных ВПС и ЛГ. Ангиография позволяет получить информацию об анатомии ВПС, диагностировать коронарную патологию, в том числе компрессию ствола левой коронарной артерии дилатированным легочным стволом с помощью селективной коронарной ангиографии.

Катетеризация сердца — технически сложная процедура, которая должна проводиться опытным персоналом в оснащенной лаборатории на базе экспертных центров [2, 144, 145]. Командный принцип подразумевает участие помимо специалиста, выполняющего катетеризацию, анестезиолога, кардиолога и среднего медицинского персонала [1, 9]. Предварительно следует проанализировать данные анамнеза, результаты неинвазивных исследований и ранее выполнявшихся КПОС.

ЛАГ-специфическую терапию до и после катетеризации следует продолжить [4, 19, 67, 141]. Необходима тщательная калибровка датчиков инвазивного давления по среднегрудной линии (половина расстояния между передней поверхностью грудной клетки и операционным столом — уровень ЛП [1, 141–144]. Интродьюсеры, диагностические проводники и катетеры подбирают в соответствии с антропометрическими показателями пациента и диагностическими задачами. Предпочтительно выполнять КПОС в условиях умеренной седации и спонтанного дыхания при обязательном мониторинге ЭКГ, артериального давления и сатурации крови кислородом (SatO₂) [9]. Катетеризацию целесообразно отложить у больных в критическом состоянии.

В качестве венозного доступа используются яремный, подключичный, кубитальный, феморальный, что зависит от опыта центра. Тип венозного доступа непосредственно влияет на риск развития периферического осложнения. Преимуществами яремного доступа являются удобство проведения катетера Swan-Ganz и длительного мониторинга давления, возможность катетеризации при физической нагрузке, меньший риск пневмоторакса по сравнению с доступом через подключичную вену и отсутствие потребности в постельном режиме после процедуры [1, 141, 145]. Противопоказаниями к тому или иному доступу служат венозный тромбоз и анатомические особенности. Среди имеющихся вариантов венозного доступа наиболее безопасным представляется кубитальный [1].

Протокол КПОС при **ВПС с бивентрикулярной гемодинамикой** включает измерение давления и забор проб крови для оксиметрии из верхней и нижней полых вен (ВПВ и НПВ), ПП, правом (венозном) желудочке и ЛА [1, 4, 9, 68, 141]. КПОС в условиях ренгеноперационной под флюороскопическим контролем позволяет добиться наиболее точных результатов. КПОС флотирующим баллонным катетером Swan-Ganz доступом из яремной или подключичной вен при простых ВПС возможна и без флюороскопии [19]. При наличии ДМПП или открытого овального окна (имеется у 20–30% взрослых) венозным доступом можно катетеризовать ЛП и ЛЖ. Катетеризовать левые отделы венозным доступом позволяют также ДМЖП и сообщения на уровне аорты и ЛА. При отсутствии сообщений между венозными и артериальными камерами, а также при «неудобных» для ангиографиста сообщениях — небольших мышечных, выводных и субартериальных ДМЖП, небольших и извитых ОАП, обязательно измеряют ДЗЛА или же катетеризируют левые камеры сердца артериальным доступом [9].

Оценка ЛСС при шунтирующих поражениях требует точного расчета легочного кровотока по методу Фика. Данный метод с измерением потребления O₂ позволяет наиболее точное количественное определение СВ, так как метод термодилуции у пациентов с внутрисердечными шунтами может давать недостоверные результаты в связи с ранней рециркуляцией введенного раствора. Расчеты методом Фика требуют прямого измерения потребления O₂, которое является малодоступным в широкой практике. При применении непрямого метода Фика используется предполагаемое значение потребления O₂, что делает этот метод более доступным, однако достоверность в этом случае снижается [1, 19].

У многих взрослых пациентов наличие большого пострикуспидального дефекта с двунаправленным сбросом крови и цианозом свидетельствует о синдроме Эйзенменгера, когда от проведения КПОС возможно воздержаться [53]. Определение соотношения легочного к системному кровотоку (Qp/Qs), а также ЛСС важно при ЛАГ-ВПС для определения операбельности порока.

При наличии ДМПП или открытого овального окна, который имеется у 20–30% взрослых, венозным доступом можно катетеризовать ЛП и ЛЖ [141]. Катетеризовать левые отделы венозным доступом возможно при ДМЖП и сообщениях на уровне аорты и ЛА. При большом и коротком ОАП из ство-

ла ЛА правым коронарным катетером и проводником удается катетеризовать нисходящий отдел аорты. При отсутствии сообщений между венозными и артериальными камерами, при «неудобных» для ангиографиста сообщениях — небольших мышечных, выводных и субартериальных ДМЖП, небольших и извитых ОАП, обязательно измеряют ДЗЛА или катетеризируют левые камеры сердца артериальным доступом [24, 26, 144]. Артериальный доступ требует обязательной гепаринизации.

Техника катетеризации правых и левых отделов сердца при сложных ВПС в целом схожа с вышеописанной [2, 19, 141]. Доступ определяется анатомией основного и сопутствующих (отсутствие печеночного сегмента нижней полых вены и др.) ВПС. Наличие больших коновентрикулярных ДМЖП позволяет провести катетер из венозного в артериальный желудочек и аорту.

При невозможности катетеризации левых отделов сердца через внутрисердечные сообщения ее выполняют через общую бедренную или лучевую артерии. При артериальном доступе требуется обязательная гепаринизация.

Катетеризацию у пациентов с **универтруктурной гемодинамикой** выполняют венозным и артериальным доступами. В экстракардиальный конduit и ЛА проходят непосредственно из ВПВ или НПВ [146, 147].

Катетеризация сердца при ВПС обязательно включает измерение градиентов давлений между камерами сердца, в том числе на дефектах, и магистральными сосудами [19, 24, 141–144]. Все измерения выполняют в конце нормального выдоха. Альтернативно можно использовать усредненные несколькими дыхательными циклами показатели [24, 166]. В зависимости от предполагаемого уровня сброса образцы крови для оксиметрии следует брать из верхней и нижней полых вен, ПП, ПЖ и ЛА [24, 141]. Последовательная оксиметрия необходима при SatO₂ в ЛА более 75% и при других данных за артериовенозный сброс. При взятии проб необходимо исключить ингаляцию кислорода (O₂) при расчете СВ по Фику. При наличии сообщений между правыми и левыми камерами забор проб из ЛП, ЛЖ и аорты выполняют венозным доступом, при отсутствии — артериальный доступ.

Селективная ангиография позволяет выявить анатомические особенности ВПС. Сегментарная ЛГ развивается при отхождении ветвей ЛА от восходящей аорты и кровоснабжении участков легкого системно-легочными коллатеральными артериями. Врожденные периферические стенозы ЛА могут сопровождаться значительным повышением давления в проксимальных отделах ЛА. При катетеризации и ангиокардиографии после операций «обхода» правых отделов сердца помимо ЛСС следует оценить факторы, способствующие повышению ДЛА — наличие антеградного легочного кровотока, аорто-легочных коллатеральных артерий и недостаточности атриовентрикулярных клапанов [148, 149]. Ангиография из верхней и нижней полых вен позволяет оценить анатомические особенности выполненных анастомозов. ЛГ после двунаправленного кавопульмонального анастомоза может проявляться формированием вено-венозных коллатералей между системами верхней и нижней полых вен, после операции Фонтена — коллатеральными между системами полых и легочных вен.

Трудность достижения при тесте на вазореактивность у пациентов с ЛАГ при ВПС известных критериев Sitbon (снижение среднего ДЛА ≥ 10 мм рт. ст. при достижении среднего ДЛА ≤ 40 мм рт. ст. и неизменном или повышающемся СВ [150]), Barst (снижение срДЛА $\geq 20\%$ на фоне неизменного или повышающегося СВ и снижающегося или неизменного соотношения ЛСС/ПСС [151]) и Rich (снижение срДЛА и ЛСС $\geq 20\%$ [152]) объясняются увеличением артерио-венозного сброса крови тотчас след за снижением ЛСС [19, 68, 153].

Несмотря на попытки использования теста на вазореактивность для уточнения операбельности пациентов [19], общепринятых

Таблица 5.2.8. Рекомендации по оценке функционального статуса у больных с ЛГ при ВПС

Table 5.2.8. Recommendations for assessing the functional status in patients with PH with congenital heart disease

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется оценка функционального класса в соответствии с функциональной классификацией ВОЗ у больных ЛГ и ВПС при первичной диагностике и в ходе динамического наблюдения [1, 2, 4, 11, 17, 19].	I	C
Рекомендуется проведение теста 6-минутной ходьбы для оценки переносимости физических нагрузок у больных с ВПС, осложненной ЛГ [1, 2, 4, 11, 17, 19].	I	A
Рекомендуется проведение кардиопульмонального нагрузочного теста взрослым пациентам с ВПС для оценки функционального статуса при первичной диагностике и в ходе динамического наблюдения [1, 2, 4, 11, 17, 19].	Ila	C

Таблица 5.2.9. Параметры кардиопульмонального нагрузочного теста, характерные для пациентов с ЛГ [159]

Table 5.2.9. Parameters of the cardiopulmonary exercise test, characteristic of patients with PH [159]

Сниженные параметры	Повышенные параметры
- Пиковое потребление кислорода (peak VO_2) - Объем выполненной нагрузки (WR) - Кислородный пульс (VO_2/HR) - Аэробная эффективность выполненной нагрузки (VO_2/WR) - Конечно-экспираторное парциальное давление CO_2 (P_{ETCO_2}) в покое - Конечно-экспираторное парциальное давление CO_2 (P_{ETCO_2}) во время анаэробного порога - SatO₂ на протяжении исследования - снижение $\text{SatO}_2 \geq 3\%$ без повышения парциального артериального давления CO_2 (P_{acO_2})	- Отношение объема мертвого пространства к дыхательному объему (VD/VT) $>30\%$ - Альвеоларно-капиллярный градиент парциального давления по кислороду ($P_{\text{A-a O}_2}$) ≥ 45 мм рт. ст.

критериев при определении показаний к коррекции ВПС в настоящее время нет [19, 153]. При клинической и патогенетической схожести ЛАГ после радикальной коррекции ВПС и ЛАГ при «малых/сопутствующих дефектах» с ИЛГ, пациенты с указанными двумя формами ЛАГ при ВПС крайне редко отвечают на терапию блокаторами кальциевых каналов (БМК) [1, 4, 9]. При синдроме Эйзенменгера последние противопоказаны [1, 4, 9]. Таким образом, применение теста на вазореактивность при ЛАГ, ассоциированной с ВПС, у взрослых пациентов нецелесообразно.

У пациентов с ЛГ инвазивные и рентгеноконтрастные методы исследования сопряжены с риском осложнений [141, 154, 155]. При КПОС возможны переходящие предсердные и желудочковые аритмии, возможны аллергические и вазовагальные реакции. Риск периферических сосудистых осложнений около 5%, из которых клинически значимых — 0,4%; неврологических осложнений — 0,03–0,2%, значимых аритмий — 0,56–1,3% [155]. Тяжелым осложнением может стать спровоцированный ионными контрастными средствами гипертонический криз по МКК. В крайне редких случаях катетеризация осложняется перфорацией ЛА, инфарктом легкого, ретроперитонеальной гематомой и инфицированием. Частота летальных исходов при диагностической катетеризации сердца по разным данным составляет 0,08–0,75%. Факторами риска служат исходная тяжесть ЛГ (ФК IV, тяжелая сердечная недостаточность, гипотензия, шок и нарушения сердечного ритма), почечная недостаточность, возраст и др. Число осложнений может быть снижено при использовании низкопрофильных интродьюсеров и катетеров, неионных контрастных средств, уменьшении дозы антикоагулянтов и при значительном опыте оператора [141].

Перед коррекцией ВПС необходимо выполнить визуализацию коронарных артерий с помощью КТ или инвазивной коронарной ангиографии у мужчин старше 40 лет, женщин в постменопаузе и пациентов с факторами риска ИБС [2, 19].

5.2.7. Оценка функционального статуса

Объективная оценка функциональной способности больных с ВПС и ЛГ необходима для определения тяжести заболевания

и динамики клинического состояния на фоне проводимой терапии [1, 2, 19]. У всех больных оценивается ФК (ВОЗ) (табл. 2.5.).

Тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) является наиболее простым, доступным и воспроизводимым методом оценки функциональных возможностей пациентов (табл. 5.2.9.) [2, 156]. Дистанция в Т6МХ обратно коррелирует с ФК (ВОЗ). Тест дополняется оценкой индекса одышки по Боргу и пульсоксиметрией (приложение 2 и 3) [157, 158]. Пульсоксиметрия в состоянии покоя и при физической нагрузке позволяет идентифицировать пациентов с повышенным ЛСС и реверсией шунта. Динамика дистанции в Т6МХ явилась первичной конечной точкой в большинстве РКИ у больных с ЛАГ [1, 2, 4, 5, 9, 19]. Недостатком методики является зависимость от множества факторов, включая рост, вес, пол, сопутствующие заболевания, уровень мотивации, эффект обучения, настроение пациента.

Кардиопульмональный нагрузочный тест или спировелоэргометрия — неинвазивный метод оценки функциональных возможностей пациентов, который дает информацию о сердечно-сосудистой, дыхательной, метаболической и мышечной реакции на физическую нагрузку, обеспечивает ценную диагностическую и прогностическую информацию о кардиореспираторной системе у пациентов с ЛГ путем определения потребляемого кислорода, выделяемого диоксида углерода и паттерна дыхания (табл. 5.2.9.). Являясь «золотым стандартом» оценки физической работоспособности, кардиопульмональный нагрузочный тест позволяет заподозрить ЛГ на ранних стадиях, в том числе при нормальных показателях ЭхоКГ в покое, оценить эффективность лечения ЛГ и прогноз пациентов [1, 2, 9, 48, 159]. Параметры кардиореспираторной системы в подгруппах различных ВПС с ЛГ могут в известной степени различаться.

Метод может быть рекомендован для всех пациентов с ЛАГ, которые могут выполнить нагрузочный тест и являются клинически стабильными (ФК I–III (ВОЗ)) [159–162]. Кардиопульмональный нагрузочный тест позволяет дифференцировать не только легочную и кардиальную патологию, но и различные сердечно-сосудистые заболевания [159, 163].

Для пациентов с ЛАГ существуют определенные патофизиологические и гемодинамические механизмы, приводящие к характерным отклонениям во время нагрузки. Известно, что вследствие повышения ЛСС увеличивается вентиляция мертвого пространства (VD/VT) за счет снижения перфузии хорошо вентилируемых альвеол. Повышение вентиляционного эквивалента по углекислому газу (VE/VCO_2) в основном связано с высоким значением VD/VT . Вклад в этот процесс дает раннее возникновение лактатацидоза и альвеолярная гипервентиляция, в связи с повышенной хемочувствительностью и изменением парциального давления CO_2 (P_aCO_2). Данные процессы способствуют непропорциональному увеличению минутной вентиляции легких (VE) [159–162]. У здоровых людей значение VD/VT уменьшается во время нагрузки в результате увеличения дыхательного объема (VT), что редко бывает у пациентов с заболеванием легочных сосудов из-за наличия у них выраженного дисбаланса между вентиляцией и перфузией или учащенного поверхностного дыхания [159].

В таблице 5.2.9. приведены изменения параметров кардиопульмонального нагрузочного теста, характерные для ЛГ [159]. Абсолютное и относительное (в % от прогнозируемого) значение $peakVO_2$ позволяет оценить ограничение физической работоспособности. $PeakVO_2$ коррелирует с ФК (ВОЗ) [164–166]. Изолированное снижение $peakVO_2$ встречается при широком спектре кардиореспираторной патологии. Комбинация повышенного отношения VE/VCO_2 со сниженным P_{ETCO_2} может указывать на высокую вероятность легочно-сосудистой болезни у пациентов с одышкой неизвестного происхождения и данными ЭхоКГ в пользу ЛГ.

В таблице 5.2.10. суммированы отличия показателей кардиопульмонального нагрузочного теста в подгруппах различных ВПС с ЛГ [159, 167]. Наибольшие функциональные ограниче-

ния, включая наименьшее $peakVO_2$, имеют пациенты с синдромом Эйзенменгера [168, 169].

Несмотря на отсутствие убедительных данных проспективных наблюдений за крупными когортами больных, кардиопульмональный нагрузочный тест можно рассматривать в качестве важного диагностического инструмента для оценки функционального статуса пациентов с ЛГ при ВПС [1, 170, 171].

5.2.8. Дополнительные методы

Для определения клинической группы ЛГ у пациентов с ВПС необходимо провести легочные функциональные тесты с оценкой газового состава артериальной крови, вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких, при необходимости, КТ легких с ангиопульмонографией (табл. 5.2.11.).

Легочные функциональные тесты позволяют выявить obstructивные или рестриктивные изменения с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких [1, 2, 23, 172]. У взрослых с ЛГ при ВПС для диагностики заболеваний дыхательных путей и паренхимы легких (обструктивных, рестриктивных и комбинированных) показано проведение компьютерной спирометрии и определение диффузионной способности легких [173–175].

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких является методом скрининга для исключения рецидивирующей тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА) у больных с ВПС как возможной причины ЛГ [1, 4, 5, 176]. В основе метода перфузионной сцинтиграфии легких лежит временная эмболизация артериально-капиллярного русла легких после внутривенного введения радиофармпрепарата (РФП) на основе меченых макроагрегатов альбумина человеческой сыворотки, меченных технецием-99m (^{99m}Tc -МАА). Размеры получаемых меченых частиц составляют 10–40 мкм, что

Таблица 5.2.10. Параметры кардиопульмонального нагрузочного теста при ЛГ- ВПС [169]

Table 5.2.10. Parameters of cardiopulmonary exercise test in PH-CHD [169]

Подгруппа	Изменения параметров
ВПС с артериовенозным сбросом и ЛАГ	• снижение объема выполненной нагрузки (WR); • снижение пикового потребления кислорода ($peakVO_2$); • снижение аэробной эффективности выполненной нагрузки (VO_2/WR); • сглаживание кривой кислородного пульса (VO_2/HR); • быстрое достижение анаэробного порога (АТ); • снижение скорости восстановления параметров легочной вентиляции (VE), потребления кислорода (VO_2), выделения углекислого газа (VCO_2) и ЧСС (HR) после нагрузки.
ВПС с ЛАГ и веноартериальным сбросом	• снижение $SatO_2$; • снижение объема выполненной нагрузки (WR); • снижение пикового потребления кислорода ($peakVO_2$); • снижение аэробной эффективности выполненной нагрузки (VO_2/WR); • сглаживание кривой кислородного пульса (VO_2/HR); • увеличением максимальной вентиляции (VE peak); • повышение коэффициента вентиляторной эффективности по углекислому газу (VE/VCO_2) и коэффициента вентиляторной эффективности по кислороду (VE/VO_2); • увеличение конечно-экспираторного парциального давления кислорода (P_{ETO_2}) и уменьшение конечно-экспираторного парциального давления углекислого газа (P_{ETCO_2}).
ВПС с ЛАГ без сброса	• снижение объема выполненной нагрузки (WR); • снижение пикового потребления кислорода ($peakVO_2$) и аэробной эффективности выполненной нагрузки (VO_2/WR); • резкое учащение ЧСС (HR); • увеличение максимальной вентиляции легких (VE peak), коэффициента вентиляторной эффективности по углекислому газу (VE/VCO_2) и коэффициента вентиляторной эффективности по кислороду (VE/VO_2); • увеличение конечно-экспираторного парциального давления кислорода (P_{ETO_2}) и уменьшение конечно-экспираторного парциального давления углекислого газа (P_{ETCO_2}).

соответствует диаметру прекапиллярных артериол (20–25 мкм) или капилляров легких (8–10 мкм). Наличие зон отсутствия или снижения накопления РФП в легких свидетельствует о нарушении в них микроциркуляции (перфузии). Исследование абсолютно безопасно, поскольку при его выполнении эмболизируется не более 0,1–0,3% объема капилляров. Введение РФП, в отличие от контрастных препаратов, не оказывает побочных эффектов.

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

Перфузионная сцинтиграфия легких является быстрым и гибким методом, позволяющим получить диагностический результат в течение 5 минут после введения РФП. Нормальная или явно патологическая картина перфузии легких в передней, задней и ко- сых проекциях позволяет быстро исключить или подтвердить наличие тромбоэмболии крупных ветвей легочных артерий. В таких случаях не требуется продолжения исследования по расширенному протоколу, в том числе исследования вентиляции или КТ. В сомнительных случаях, частота которых не превышает 2–3%, дополнительно производится запись в режиме однофотонной эмиссионной томографии, по возможности с одновременной КТ грудной клетки, что удлинит время исследования на 10 минут, но значительно повышает его диагностическую точность.

В диагностике рецидивирующей ТЭЛА чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90–100%, специфичность — 94–100% [1, 177]. Отсутствие данных вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии при скрининге ЛГ может привести к установлению ошибочного диагноза ЛАГ [1, 9].

Проведение сцинтиграфии легких сопряжено с меньшей лучевой нагрузкой, позволяет избегать возможных осложнений,

связанных с внутривенным контрастированием, и имеет очевидные потенциальные преимущества с точки зрения стоимости при меньшей вероятности случайных находок.

УЗИ органов брюшной полости позволяет исключить цирроз печени и/или портальную гипертензию (табл. 5.2.11.). Использование цветовой доплерографии позволяет дифференцировать пассивную портальную гипертензию вследствие дисфункции ПЖ или при циррозе печени вследствие транспеченочного венозного градиента, оценить кровоток через левую желудочную вену, параумбиликальную вену и спленоренальный шунт [1, 17, 178]. При УЗИ брюшной полости можно оценить морфологические изменения в печени (атрофия правой доли, компенсаторная гипертрофия левой доли и хвостатой доли печени неровности поверхности и узловые изменения). В случаях осложнений портальной гипертензии выявляется спленомегалия, хорошо развитые коллатерали и асцит [4, 23].

5.3. Лабораторная диагностика

Всем больным с ЛГ при ВПС в обязательном порядке проводятся рутинные лабораторные тесты: общий (уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ) и биохимический (оценка функции почек, печени, липидного спектра, содержания белка, электролитов, уровня мочевины, мочевого кислоты) анализы крови, коагулограмма, оценка D-димера, NT-proBNP, гормональной функции щитовидной железы (табл. 5.3.) [1, 9, 179, 180].

Вторичный эритроцитоз часто встречается у пациентов с ВПС при развитии ЛГ, при синдроме Эйзенменгера, сопутствующей патологии легких. Гематокрит следует определять автоматически, поскольку центрифугирование крови приводит к ложному повышению гематокрита из-за улавливания плазмы [4]. Следует оценивать уровень гемоглобина в динамике у всех больных, принимающих антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), которые вследствие гемодилюции могут привести к его снижению примерно у 10–15% больных [1].

У пациентов с синдромом Эйзенменгера имеются нарушения гемостаза (тромбоцитопения), повышенный риск кровотечений и тромбозов [4].

Концентрация глюкозы может быть снижена у больных с синдромом Эйзенменгера вследствие повышенного гликолиза *in vitro* вследствие эритроцитоза. У пациентов с ЛГ на фоне ВПС повышенный обмен эритроцитов/гемоглобина и нарушение метаболизма уратов приводит к развитию гиперурикемии [179]. Повышенная концентрация непрямого билирубина у пациентов с цианозом сопряжено с риском камнеобразования в желчном пузыре. Примерно у половины пациентов с синдромом Эйзенменгера имеется железодефицитное состояние. Поэтому целесообразно проводить определение уровней железа в сыворотке крови и ферритина не реже 1–2 раз в год для решения вопроса о назначении препаратов железа [4, 5].

Таблица 5.2.11. Рекомендации по дополнительным методам диагностики

Table 5.2.11. Recommendations for additional diagnostic methods

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется проведение легочных функциональных тестов для выявления обструктивных или рестриктивных изменений легких всем больным с ЛГ при ВПС [1, 2, 4, 17].	I	C
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких рекомендуется пациентам с ЛГ для исключения ХТЭЛГ [1, 2, 4, 9, 17].	I	C
В случае невозможности проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии рекомендуется сочетанное исследование перфузионной сцинтиграфии и КТ легких [1, 9].	IIa	C
УЗИ органов брюшной полости рекомендуется больным с ЛГ для исключения патологии печени и/или портальной гипертензии [1, 2, 4, 17].	I	C

Биомаркеры стали важными прогностическими показателями для оценки клинических событий и риска смерти у пациентов с ЛАГ-ВПС. Такие биомаркеры, как оксид азота (NO), эндотелин-1 (ЭТ-1), асимметричный диметиларгинин (ADMA), галектин-3, мозговой натрийуретический пептид (BNP), мочевиная кислота, С-реактивный белок, фактор роста эндотелия играют важную роль в диагностике эндотелиальной дисфункции и оценки степени тяжести ЛАГ-ВПС [179–182].

Руководства ESC/ERS рекомендуют диагностическое тестирование на наличие генетических мутаций пациентов с ЛАГ группы I (идиопатическая и наследуемая ЛАГ, легочная веноокклюзионная болезнь/ легочный капиллярный гемангиоматоз) [2]. Для ЛАГ-ВПС не установлено определенных генетических тестов, которые можно было бы использовать для прогнозирования вероятности

возникновения ЛАГ или эффективности специфической терапии. Генетическое исследование для выявления мутаций, типичных для ЛАГ (BMPR2, др) можно рассматривать у пациентов с ЛАГ, у которых внутрисердечный (малый ДМПП, малый ДМЖП) или экстракардиальный (малый ОАП) шунты были случайно обнаружены и не позволяют объяснить тяжесть ЛАГ.

5.4. Оценка риска у больных с ЛАГ-ВПС

При исходной оценке и в динамике рассматривается панель факторов для определения статуса низкого, промежуточного или высокого риска, что соответствует годичной летальности < 5%; 5–10% и >10%, соответственно. Это клинические данные, результаты кардиопульмонального нагрузочного теста, биомаркеры, гемодинамические и ЭхоКГ-показатели и т.д. (табл. 5.4.) [3,7–9,170]. У конкретного больного показатели клинико-функ-

Таблица 5.3. Рекомендации по лабораторной диагностике у больных с ЛГ при ВПС

Table 5.3. Recommendations for laboratory diagnosis in patients with PH with congenital heart disease

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ у всех больных с ВПС, осложненном ЛГ, при первичной диагностике и динамическом наблюдении каждые 6–12 месяцев [1, 2, 4, 9, 11, 17].	I	C
Рекомендуется проведение биохимического анализа крови (креатинин, натрий, калий, аспартатаминотрансфераза (АСТ)/ аланинаминотрансфераза (АЛТ), билирубин, мочевиная кислота) всем больным с ЛГ и ВПС при первичной диагностике и динамическом наблюдении [1, 2, 4, 9, 11, 17].	I	C
Рекомендуется определение уровня NT-proBNP в крови у всех пациентов с ВПС, осложненным ЛАГ, при первичном обследовании и каждые 3–6 месяцев для определения риска летальности [1, 2, 4, 17].	I	C
Рекомендуется определение уровней железа в сыворотке крови и ферритина у пациентов с ЛГ при ВПС не реже чем 1–2 раза в год для исключения железодефицита [1, 4, 19].	IIa	C
Рекомендуется генетическое исследование для исключения наследственной формы ЛАГ у пациентов с ВПС при первичной диагностике [1, 4, 17].	IIa	C

Таблица 5.4. Стратификация риска летальности у пациентов с ЛАГ [4]

Table 5.4. Mortality risk stratification in patients with PAH [4]

Параметры риска	Низкий риск < 5%*	Промежуточный риск 5–10%*	Высокий риск > 10%*
Клинические признаки ХСН	Нет	Нет	Да
Прогрессирование заболевания	Нет	Постепенное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие	Повторные
ФК (ВОЗ)	I, II	III	IV
Д6МХ	> 440 м	165–440 м	< 165 м
Кардиопульмональный нагрузочный тест	VO ₂ peak > 15 мл/мин/кг VE/V _{CO2} < 36	VO ₂ peak 11–15 мл/мин/кг VE/V _{CO2} 36–44,9	VO ₂ peak < 11 мл/мин/кг VE/V _{CO2} > 45
BNP/NT-proBNP	BNP < 50 пг/л NTproBNP < 300 пг/мл	BNP 50–300 пг/л NTproBNP 300–1400 пг/мл	BNP > 300 пг/л NTproBNP > 1400 пг/мл
ЭхоКГ/МРТ	СПП < 18 см ² Отсутствие выпота в перикарде	СПП 18–26 см ² Небольшой перикардиальный выпот	СПП > 26 см ² Перикардиальный выпот
Гемодинамика	срДПП < 8 мм рт. ст. СИ ≥ 2,5 л/мин/м ² SvO ₂ > 65%	срДПП 8–14 мм рт. ст. СИ 2,0–2,4 л/мин/м ² SvO ₂ 60–65%	срДПП > 14 мм рт. ст. СИ < 2,0 л/мин/м ² SvO ₂ < 60%

Примечание (Note): — в течение 12 мес. (within 12 months)

- У всех пациентов с ЛАГ-ВПС при первичной диагностике и на визитах наблюдения рекомендуется оценка риска летальности. Класс рекомендации/ Уровень доказательности I-C [1, 4].

ционального, гемодинамического статуса, лабораторных тестов, др. данных могут относиться к разным категориям риска. При наличии единственного фактора более высокого риска летальности исходный/ достигнутый риск у пациентов с ЛАГ отягощается, что должно учитываться при выборе или коррекции лекарственной стратегии.

Среди лабораторных маркеров наибольшее значение при оценке прогноза имеет мозговой натрийуретический пептид, уровни которого надежно коррелируют с показателями функционального и гемодинамического статуса, структурно-функционального состояния ПЖ [1,4]. Согласно рекомендациям ESC/ERS по диагностике и лечению ЛГ 2015 г. параметры кардиопульмонального нагрузочного теста reak VO_2 и $\text{VE/V}_{\text{CO}_2}$ являются важными компонентами шкалы стратификации риска летальности, оценки достижения целей лечения, решения вопроса об эскалации терапии и определении прогноза пациентов с различными формами ЛАГ (табл. 5.4.) [9, 35, 183]. Снижение reakVO_2 показано у пациентов с ЛАГ-ВПС по сравнению со здоровыми добровольцами сопоставимого возраста, причем в многофакторной модели Кокса этот показатель позволял прогнозировать летальный исход, потребность в госпитализации и ее длительность (ОР 0,937; $p=0,01$) [8, 35, 184]. Ответ на ЛАГ-специфическую терапию у взрослых пациентов с синдромом Эйзенменгера сопровождается достоверным снижением $\text{VE/V}_{\text{CO}_2}$ и увеличением P_{ETCO_2} , измеренным при достижении анаэробного порога [183].

Больным с резидуальной ЛАГ, ЛАГ при малых/ случайных дефектах рекомендуется проведение КПОС на регулярной основе, не менее одного раза в год на базе экспертных центров. В ряде лечебных учреждений гемодинамическая оценка проводится каждые 3–6 мес. после изменения режима специфической терапии с целью достижения необходимого уровня гемодинамических параметров.

Результаты лечения пациентов с ЛАГ-ВПС значительно улучшились благодаря внедрению новых методов лечения, реализации мультидисциплинарного подхода, достижений хирургическо-

го и периоперационного лечения [4,5,17,19,185–187]. В недавних исследованиях показано, что клинические исходы у пациентов с ЛАГ-ВПС в целом лучше, чем у больных ИЛГ, однако определяются клиническим вариантом патологии [34]. ЛАГ вследствие малых дефектов имеет прогрессирующее течение подобно ИЛГ. В случае поздней коррекции ВПС при развитии резидуальной ЛАГ наблюдается отчетливое ухудшение прогноза [48].

6. ЛЕЧЕНИЕ

6.1. Хирургическое лечение

6.1.1. Показания к радикальной (хирургической/эндоваскулярной) и гемодинамической коррекции ВПС с ЛГ

Оценка операбельности должна проводиться мультидисциплинарным консилиумом экспертного центра ЛГ и базируется на комплексе факторов — возрасте и конституция пациента, гемодинамических параметрах, сопутствующих заболеваниях и опыте хирургической команды. Решение о коррекции шунта должно основываться на тщательном анализе медицинских данных и не зависит исключительно от параметров гемодинамики [11]. Важно учитывать возможное сочетание пре- и посткапиллярной ЛГ у пациентов с ВПС, особенно старше 40 лет.

Цель хирургической коррекции ВПС с ЛГ — устранение анатомических компонентов порока, нарушений гемодинамики и ЛГ [1,4,9]. Нередко коррекция ВПС у взрослых с длительным анамнезом ЛГ существенно улучшает клиническое состояние и прогноз заболевания, но не позволяет добиться полной нормализации ДЛА.

Согласно рекомендациям ESC/ERS по ЛГ 2015 г. [4], Евразийским рекомендациям 2019 г. [1], Российским рекомендациям 2020 г. [9], материалам 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ 2018 г. [11] радикальная хирургическая коррекция ВПС с ЛАГ показана при ЛСС < 4 ЕД Вуда/м², противопоказана при ЛСС > 8 ЕД Вуда/м² и может быть выполнена после индивидуальной оценки при ЛСС 4–8 ЕД Вуда/м² (табл. 6.1.1.).

Таблица 6.1.1. Радикальная (хирургическая/эндоваскулярная) и гемодинамическая коррекция ВПС с ЛАГ у взрослых
Table 6.1.1. Radical (surgical/endovascular) and hemodynamic correction of CHD with PAH in adults

Рекомендации	Класс рекомендации/ уровень доказательности
Радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция ВПС с ЛАГ рекомендована в случае нормализации давления в легочной артерии после коррекции [2, 11, 17, 19].	I-C
Радикальную хирургическую/эндоваскулярную коррекцию ВПС с ЛАГ следует рассмотреть в случае достижения значимого (< 50% от системного давления) снижения степени ЛАГ после коррекции [2, 11, 17, 19].	IIa-C
Радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция ВПС с ЛАГ рекомендована при ЛСС < 4 ЕД Вуда/м ² [2, 4, 9, 19].	I-C
Радикальную хирургическую/эндоваскулярную коррекцию ВПС с ЛАГ и ЛСС 4–8 ЕД Вуда/м ² следует рассмотреть индивидуально в зависимости от других клинических и гемодинамических показателей (табл. 6.1.2.) [2, 4, 9, 19].	IIa-C
При радикальной хирургической коррекции ВПС у пациентов с ЛСС 4–8 ЕД Вуда/м ² может быть рассмотрена возможность сохранения/создания фенестрации межпредсердной перегородки [2, 4, 9, 17, 19].	IIb-C
У взрослых пациентов с ВПС и ЛСС > 8 ЕД Вуда/м ² может быть рассмотрен короткий (около 6 мес.) курс ЛАГ-специфической терапии с последующей повторной оценкой операбельности [2, 17].	IIb-C
Радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция ВПС с ЛАГ при ЛСС > 8 ЕД Вуда/м ² противопоказана [2, 4, 9, 19].	III-C
Радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция ВПС при синдроме Эйзенменгера противопоказана [2, 4, 9, 19].	III-C
Радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция «малых/сопутствующих дефектов с ЛАГ» противопоказана [2, 4, 9, 19].	III-C
Гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка сердца (операция Фонтена и двунаправленный кавопульмональный анастомоз) больным с ЛАГ противопоказана [2, 4, 9, 19].	III-C

В таблице 6.1.2. приведены гемодинамические критерии операбельности пациентов с ЛСС > 4 ЕД Вуда/м² согласно Российским рекомендациям по ЛАГ при ВПС у взрослых 2017 г. [19], Европейским (ESC) рекомендациям по ВПС у взрослых 2020 г. [2] и Американским (АНА/АСС) рекомендациям по ВПС у взрослых 2018 г. [17]. Дополнительно на операбельность могут указывать клинические, эхокардиографические и ангиографические признаки выраженного артериовенозного сброса крови и интенсивный систолический шум на дефекте, расщепление II тона, дилатация левых и/или правых отделов сердца с объемной перегрузкой (в зависимости от гемодинамики ВПС) [1, 4, 9, 12, 19, 44]. У взрослых с ВПС следует тщательно исключить или установить возможный вклад посткапиллярного компонента в генез ЛГ — клапанной патологии, систолической и диастолической дисфункции ЛЖ и др.

У пациентов с риском сохранения резидуальной ЛГ во время радикальной хирургической коррекции целесообразно создать или сохранить рестриктивное (3–4 мм) межпредсердное сообщение с целью профилактики дестабилизации клинического состояния в случае развития легочно-гипертензионного криза в раннем послеоперационном периоде или прогрессирующего течения ЛГ в отдаленном послеоперационном периоде [1, 4, 9, 20, 21, 67].

Отдельные сообщения о благоприятном течении после коррекции ВПС у взрослых больных с исходным ЛСС > 8 ЕД Вуда/м² [2, 19, 184] в настоящее время не могут служить руководством к действию [1, 4, 9, 19]. Хирургическая коррекция малых/сопутствующих дефектов с ЛАГ или ВПС с синдромом Эйзенменгера противопоказана [2, 19, 154].

К настоящему времени накапливаются сведения, в том числе и у пациентов взрослого возраста, об успешной радикальной коррекции ранее неоперабельных или «пограничных» ВПС по-

сле курса ЛАГ-специфической терапии (так называемый «treat-and-repair» подход) [1, 2, 4, 11, 16–19]. Однако отношение к такой тактике должно быть достаточно критичным.

Показания к операциям «обхода» правых отделов сердца у пациентов с унивентрикулярной гемодинамикой всесторонне изучены. Гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка сердца (операция Фонтена и двунаправленный кавопульмональный анастомоз) больным с ЛАГ противопоказана [1, 4, 9, 146, 147]. Пациенты с унивентрикулярной гемодинамикой, у которых ввиду позднего первого этапа хирургического лечения развилась являющаяся противопоказанием к гемодинамической коррекции легочно-сосудистая болезнь, могут иметь сбалансированный легочный кровоток, относительно удовлетворительное качество и продолжительность жизни.

6.1.2. Эндоваскулярное лечение

Чрескожное закрытие ДМПП, ДМЖП или ОАП может быть альтернативой хирургической коррекции, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Чрескожные устройства одобрены для коррекции вторичных ДМПП [2, 19, 188, 189]. Первичные и sinus venosus дефекты должны закрываться исключительно хирургически [2, 19, 190, 191]. Эндоваскулярно могут быть закрыты мышечные, некоторые перимембранные ДМЖП и ОАП [192–197].

6.1.3. Паллиативные хирургические вмешательства при некоторых ВПС с ЛГ

В настоящее время транспозиция магистральных артерий успешно устраняется путем артериального переключения в периоде новорожденности. Однако в клинической практике до сих пор встречаются пациенты, которым операция своевременно не была выполнена. У взрослых больных с транспозици-

Таблица 6.1.2. Критерии операбельности взрослых с ВПС, артерио-венозным сбросом и ЛСС > 4 ЕД Вуда
Table 6.1.2. Operability criteria for adults with CHD, arteriovenous shunt and PVR > 4 Wood units

Показатель	Российские рекомендации по ЛАГ при ВПС у взрослых, 2017 г. [9]*	Европейские (ESC) рекомендации по ВПС у взрослых, 2020 г. [4]*	Американские (АНА/АСС) рекомендации по ВПС у взрослых, 2018 г. [17]*
Отношение систолическое ДЛА/ систолическое АД	- Посттрикуспидальные дефекты: < 100% (IIa–C) - Претрикуспидальные дефекты: < 70% (IIa–C)	—	Гемодинамика ДМПП, ДМЖП или ОАП: < 1/2 (I) 1/2–2/3 (IIb)
Отношение Qp/Qs	—	> 1,5	> 1,5
Артериовенозный сброс	Пре- и посттрикуспидальные дефекты: > 40% (IIa–C)	—	—
ЛСС, ЕД Вуда/м ²	—	3–5 — для ДМПП, ДМЖП и ОАП (IIa–C); - исходно ≥ 5: - для ДМПП — снижение < 5 после курса ЛАГ-специфической терапии (IIb–C, закрытие с фенестрацией) - для ДМЖП и ОАП — индивидуальная оценка в экспертных центрах (IIb–C)	—
Отношение ЛСС/ПСС	Пре- и посттрикуспидальные дефекты: < 60% (IIa–C)	—	Гемодинамика ДМПП, ДМЖП или ОАП: < 1/3 (I) 1/3–2/3 (IIb)

Примечание (Note): Курсивом приведены класс рекомендации и уровень доказательности. * — пациент считается операбельным только при соблюдении всех указанных критериев рекомендации (Class of recommendation and level of evidence in italics. * — the patient is considered operable only if all the specified criteria are met).

ей магистральных сосудов, ДМЖП и необратимой легочно-сосудистой болезнью может быть рассмотрено паллиативное предсердное переключение, при которых гипоксемия значительно уменьшается, а ДМЖП сохраняется открытым для обеспечения перекрестного или вено-артериального сброса крови (табл. 6.1.3.) [1, 2, 19, 198]. Создаваемая при этом гемодинамика идентична синдрому Эйзенменгера при изолированном ДМЖП.

У взрослых пациентов с неоперабельными ВПС и клапанной патологией может быть рассмотрена коррекция клапанной патологии (пластика/ протезирование) без закрытия ДМЖП, что приводит к компенсации сердечной недостаточности и устранению посткапиллярного компонента ЛГ [1, 2, 11, 198]

6.1.4. Паллиативные эндоваскулярные вмешательства при осложнениях ЛГ у пациентов с ВПС

У взрослых пациентов с ВПС, ЛГ и клинически значимым кровохарканьем целесообразна катетеризация сердца с аортографией, а при выявлении системно-легочных коллатеральных артерий – их эндоваскулярная эмболизация [1, 4, 9, 19].

У взрослых пациентов с ВПС, ЛГ и клинически признаками ишемии миокарда целесообразна катетеризация сердца с селективной коронарографией, а при выявлении гемодинамически значимой компрессии левой коронарной артерии дилатированным легочным стволом может быть рассмотрено эндоваскулярное стентирование левой коронарной артерии [2, 4, 5, 19, 199].

Предсердную септостомию следует рассмотреть у пациентов после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС, имеющих ЛГ III-IV ФК, частые синкопе и/или тяжелую правожелудочковую сердечную недостаточность, рефрактерную к максимально возможной ЛАГ-специфической терапии или при недоступности последней (табл. 6.1.3.) [1, 2, 7, 9, 19, 200–202]. Общий принцип септостомии — создание и длительное сохранение межпредсердного сообщения с такой величиной право-левого сброса, которая обеспечивает декомпрессию правых отделов сердца и увеличивает преднагрузку

левых без выраженной гипоксемии. К настоящему времени опубликована серия работ по имплантации в межпредсердную перегородку поддерживающих заданный диаметр сообщения устройств [1, 19, 200–202]. Процедура противопоказана при давлении в ПП выше 20 мм рт. ст. и SatO₂ в покое менее 85% [1, 19].

6.1.5. Трансплантация легких

У взрослых пациентов с различными формами ЛГ при ВПС ФК III-IV при отсутствии ответа на максимальную ЛАГ-специфическую терапию и быстром прогрессировании ЛАГ следует рассмотреть трансплантацию легких. У больных с синдромом Эйзенменгера решение о сроках трансплантации следует принимать взвешенно ввиду относительно удовлетворительной естественной выживаемости [1, 2, 9, 203, 204, 205]. Согласно данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких при синдроме Эйзенменгера при «простых» ВПС методом выбора может быть трансплантация легких с одновременной коррекцией порока. Однако лучшие исходы наблюдаются при трансплантации комплекса сердце-легкие [1, 9, 17, 203, 204]. Краткосрочный и долгосрочный прогноз после трансплантации у пациентов с синдромом Эйзенменгера и ЛАГ другой этиологии сопоставимы. За последнее годы улучшились результаты лечения: 5- и 10-летняя выживаемость достигла 52–75% и 45–66%, соответственно [203, 204].

6.2. Общие рекомендации

Общие мероприятия и стандартное лечение у больных ЛГ при ВПС соответствуют таковым у всех категорий пациентов с повышенным ДЛА [1, 2, 4, 5, 9, 17]. Немедикаментозные мероприятия играют важную роль в ведении больных и позволяют снизить риск клинического ухудшения. Пребывание в высокогорье, наступление беременности; воздействие высокой температуры или влажности, ведущей к дилатации сосудов и гипотонии; чрезмерное напряжение, значительные изменения внутрисосудистого объема сопряжены с риском осложнений у больных с ЛГ при ВПС.

Таблица 6.1.3. Паллиативные хирургические и эндоваскулярные вмешательства у взрослых с ВПС и ЛГ
Table 6.1.3. Palliative surgery and endovascular interventions in adults with CHD and PH

Рекомендации	Класс рекомендации/ уровень доказательности
Паллиативные хирургические вмешательства при некоторых ВПС с ЛГ	
У взрослых пациентов с транспозицией магистральных сосудов, ДМЖП и необратимой легочно-сосудистой болезнью может быть рассмотрено паллиативное предсердное переключение без закрытия ДМЖП [2, 17, 19, 198].	IIb-C
У взрослых пациентов с ВПС, необратимой легочной-сосудистой болезнью и клапанной патологией может быть рассмотрена коррекция клапанной патологии (пластика/протезирование) без закрытия ДМЖП [2, 17, 19].	IIb-C
Паллиативные эндоваскулярные вмешательства при осложнениях ЛГ у пациентов с ВПС	
У взрослых пациентов с ВПС, ЛГ и клинически значимым кровохарканьем следует рассмотреть эндоваскулярную эмболизацию системно-легочных коллатеральных артерий [2, 17, 19].	IIa-C
У взрослых пациентов с ВПС, ЛГ и клинически и гемодинамически значимым стенозом левой коронарной артерии вследствие ее экстравазальной компрессии дилатированной ЛА может быть рассмотрено эндоваскулярное стентирование левой коронарной артерии [4, 17, 19, 199].	IIb-C
У взрослых пациентов после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС, имеющих ЛГ III-IV ФК, частые синкопе и/или тяжелую правожелудочковую недостаточность, рефрактерную к максимальной ЛАГ-специфической терапии, а также при недоступности ЛАГ-специфической терапии следует рассмотреть предсердную септостомию [1, 2, 17, 19, 200–202].	IIa-C

Физическая активность у больных с ЛГ при ВПС в повседневной жизни должна соответствовать допустимому уровню: не провоцировать развития выраженных клинических симптомов — одышки, головокружений/ синкопе, болей в груди. Запрещаются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме (табл. 6.2.1.) [1, 4, 5, 206–209]. Выполнение ежедневных дозированных физических нагрузок способствует улучшению качества жизни и клинической симптоматики. Пациентам рекомендуется поддерживать адекватное состояние скелетной мускулатуры. Улучшению показателей физического статуса больных способствуют специальные программы по реабилитации под тщательным медицинским контролем.

Беременность у пациентов с ЛАГ-ВПС сопряжена с высоким риском смертности, особенно в пери-/послеродовом периоде из-за гемодинамических нарушений и осложнений в виде кровотечений. Наиболее частые сценарии материнской летальности включают острую правожелудочковую недостаточность, инсульт вследствие парадоксальной эмболии из-за внутрисердечного шунтирования. Часто отмечаются преждевременные роды и задержка роста плода [1, 4, 210–212]. Согласно современным рекомендациям беременность противопоказана пациенткам ЛАГ в связи с высокой материнской смертностью (30–50%). Беременность у пациенток с цианозом при отсутствии ЛГ сопряжена со значительным риском для матери и плода. $SpO_2 < 85\%$ и гемоглобин > 200 г/л являются наиболее важными предикторами материнской летальности [2, 17]. Цианоз представляет значительный риск для плода: при сатурации кислорода $< 85\%$ маловероятно рождение живого ребенка ($< 12\%$) [210]. В случае беременности больная должна быть предупреждена о высоком риске летального исхода и необходимости прерывания беременности.

Всем пациенткам репродуктивного возраста должны быть рекомендованы меры контрацепции (табл. 6.2.2.) [1, 9, 23, 210]. Предпочтительно использование эстроген-несодержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации. Барьерные методы безопасны, но не обеспечивают надежной контрацепции. Препараты прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, этоноргестрел) эффективны и безопасны в связи с отсутствием потенциального риска, связанного с применением эстрогенов. Бозентан может снижать эффективность оральных контрацептивов, поэтому для достижения надежного эффекта целесообразно сочетать два метода контрацепции. Возможно применение интравагинальных препаратов.

Заместительная гормональная терапия показана пациенткам с ЛГ при ВПС в постменопаузе при выраженных климактерических симптомах в условиях адекватной антикоагулянтной терапии [1, 5, 23].

Путешествия. Авиаперелеты на высоте до 1500 м обычно хорошо переносятся пациентами [1, 2, 4, 9]. Следует учитывать риски, связанные со стрессом, обезвоживанием, приемом алкогольных напитков, предпринимать меры по профилактике тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Пребывание на большой высоте (> 2500 м) больным не рекомендуется, при необходимости следует рассматривать постепенное восхождение.

Больным ЛГ с парциальным давлением O_2 в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.) во время авиаперелетов необходимо проводить оксигенотерапию (табл. 6.2.2.) [1, 4]. Скорость 2–3 л/мин достаточна для повышения давления кислорода до уровня соответствующего уровню моря.

Всем пациентам, выезжающим в другие страны, следует иметь при себе медицинские документы, данные о местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, необходимую контактную информацию.

Психологическая помощь. ЛГ оказывает существенное влияние на физическое, психологическое, социальное, эмоциональное состояние больных [1, 4, 9, 213]. Пациенты испытывают существенные ограничения в выполнении физических нагрузок. Информация о тяжести заболевания, полученная больными из немедицинских источников, приводит к повышенной тревоге или депрессии, что существенно снижает качество жизни. Для адаптации пациентов в жизни и обществе, понимания своей болезни показана помощь психолога или психиатра, поддержка семьи, пациентских организаций (табл. 6.2.2.).

Профилактика инфекционных заболеваний. Возникновение пневмонии усугубляет течение заболевания, требует во всех случаях быстрой диагностики и немедленного начала эффективного лечения. Следует рекомендовать пациентам вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции (табл. 6.2.2.) [1, 2, 4, 9]. Всем пациентам с ВПС показана профилактика инфекционного эндокардита.

Профилактика воздушной эмболии при использовании венозного доступа с использованием воздушного фильтра показана всем больным с синдромом Эйзенменгера [2].

Хирургическая помощь. Проведение хирургических вмешательств у больных ЛАГ сопряжено с высоким риском осложнений, особенно при ФК IV (ВОЗ), а также в случае торакальной или абдоминальной операции. Предпочтительным видом анестезиологического пособия является местная, проводниковая или эпидуральная анестезия, которая переносится лучше, чем общая (табл. 6.2.2.) [1, 23, 214, 215]. Необходимо заранее осуществлять перевод больных с пероральной антикоагулянтной терапии на подкожное или внутривенное введение препаратов. В послеоперационном периоде больным с ЛГ обязательно проводится профилактика тромбозов глубоких вен голеней [5, 214, 215].

Таблица 6.2.1. Рекомендации по физической активности
Table 6.2.1. Physical Activity Recommendations

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Больным с ЛГ при ВПС рекомендуются ежедневные дозированные и регулируемые физические нагрузки, не вызывающие усугубления клинической симптоматики [1, 4, 9, 81]	IIa	B
Больным с ЛГ при ВПС, получающим адекватную терапию, рекомендовано проведение реабилитации для улучшения физического статуса в рамках специальных программ под постоянным медицинским контролем [1, 4, 9]	IIa	B
Больным с ЛГ при ВПС не рекомендуются чрезмерные физические нагрузки [1, 4, 9]	III	C
Больным с ЛГ при ВПС не рекомендуются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме [1]	III	C
Больным с ЛГ при ВПС не рекомендуются физические нагрузки, которые провоцируют выраженную одышку, синкопе, боли в груди [1]	III	C

Контроль уровня гемоглобина. Пациенты крайне чувствительны к снижению уровня гемоглобина в крови, поэтому даже легкая анемия требует быстрого эффективного лечения. Пациенты с ЛГ при ВПС часто имеют дефицит железа, необходим регулярный мониторинг уровня сывороточного железа и гемоглобина в связи с потенциальным влиянием железодефицита на переносимость физических нагрузок и смертность [1, 2, 4, 23, 216]. У пациентов с синдромом Эйзенменгера вторичный эритроцитоз, как компенсаторный механизм, направлен на увеличение доставки кислорода к тканям, что требует адекватных запасов железа. Оптимальные методы восполнения дефицита

железа в этих условиях остаются спорными в связи с риском чрезмерного эритропоэза и симптомов гипервязкости [2].

Гемоксфузии больным с ЛГ при ВПС не показаны, поскольку вызывают или усугубляют железодефицитное состояние, могут быть связаны с повышенным риском инсульта. При уровне гематокрита > 65% и наличии симптомов, указывающих на повышенную вязкость крови (головные боли, нарушение концентрации внимания), показаны кровопускания с возмещением объема циркулирующей крови и возвратом плазмы, что следует проводить с осторожностью, учитывая развитие возможного дефицита железа [2, 23, 81].

Таблица 6.2.2. Рекомендации по общим мероприятиям

Table 6.2.2. Recommendations for general activities

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется иммунизация против гриппа и пневмококковой инфекции пациентам с ВПС и ЛГ для предупреждения прогрессирования заболевания на фоне интеркуррентной инфекции [1, 4, 9, 81].	I	C
Пациентам с ЛГ при ВПС рекомендована помощь психолога [1, 4, 9].	I	C
При использовании венозного доступа у больных с синдромом Эйзенменгера рекомендована тщательная профилактика эмболии [1, 2, 4, 9].	I	C
Рекомендуется дополнительное назначение кислорода при авиаперелетах пациентам с ВПС и ЛГ при функциональном классе III–IV (ВОЗ), парциальном давлении O ₂ в артериальной крови < 8 кПа (60 мм рт. ст.) [1, 4, 9, 81].	IIa	C
При плановых хирургических вмешательствах пациентам с ВПС и ЛГ рекомендуется регионарная анестезия для предупреждения осложнений [1, 2, 81].	IIa	C
Пациенткам с ЛГ при ВПС противопоказана беременность [1, 4, 9, 210].	III	C
При наступлении беременности пациенткам с ВПС при наличии ЛГ и цианоза рекомендуется искусственное прерывание [9, 210].	I	C
Рекомендуется использование эстроген-несодержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации пациенткам с ЛГ при ВПС в репродуктивном периоде [1, 9, 81, 210].	I	C
Заместительная гормональная терапия рекомендуется пациенткам ЛГ в постменопаузе при выраженных климактерических симптомах на фоне адекватной антикоагулянтной терапии [1, 4, 81, 210].	IIa	B

Таблица 6.2.3. Профилактические меры для предотвращения риска осложнений у пациентов с цианотичными ВПС [2]

Table 6.2.3. Preventive measures to prevent the risk of complications in patients with cyanotic CHD [2]

Следует избегать:	Другие стратегии снижения риска включают:
Беременность у пациенток с синдромом Эйзенменгера или пациенток с цианозом без ЛАГ с насыщением артериальной крови кислородом <90%	Консультации по контрацепции при каждом посещении клиники
Эстроген-содержащие контрацептивы	
Дефицит железа и железодефицитная анемия (необоснованные флеботомии)	Железосодержащие препараты при дефиците железа и железодефицитной анемии
Неадекватная антикоагулянтная терапия	Консультация кардиолога перед назначением любого лекарственного препарата и выполнением любой хирургической / интервенционной процедуры
Инфекционное заболевание (рекомендуется вакцинация против гриппа и пневмококка)	Незамедлительная антибактериальная терапия в случае инфекционных заболеваний
Обезвоживание	Осторожное использование или отказ от лекарственных средств, нарушающих функцию почек
Курение, наркомания, чрезмерное употребление алкоголя	
Трансвенозный ЭКС/ИКД	
Чрезмерная физическая нагрузка	Использование воздушного фильтра во внутривенной инфузии для предотвращения воздушной эмболии
Резкое воздействие тепла (сауна, гидромассажная ванна или горячий душ) или экстремального холода	

При наличии дефицита железа ($MCV < 80$ мкл, снижении сывороточного железа) следует проводить терапию железосодержащими препаратами в условиях тщательного наблюдения. При выраженном дефиците железа и анемии может потребоваться переливание крови.

Профилактические меры для предотвращения риска осложнений у пациентов с цианотичными ВПС суммированы в табл. 6.2.3.

6.3. Лекарственная терапия

У больных ЛГ при ВПС проводится поддерживающая (диуретики, оральные антикоагулянты и дезагреганты, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическая терапия, включающая антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), простаноиды, агонисты рецепторов простаглицина [1, 2, 7]. Из-за сложности терапии ЛАГ и возможного изменения режима приема препаратов необходимо контролировать приверженность пациентов к лечению.

6.3.1. Поддерживающая терапия

Диуретики рекомендуются во всех случаях ПЖ сердечной недостаточности, позволяют улучшить клиническое состояние больных (табл. 6.3.1.). Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения артериального давления [1, 4, 5, 217]. Применяются петлевые диуретики: фуросемид 20–120 мг/сутки, этакриновая кислота 50–100 мг/сутки, торасемид 5–20 мг/сутки. Целесообразно назначение антагонистов альдостерона: верошпирон 25–150 мг, эплеренон 25–50 мг, а также ацетазоламида курсами в течение 3 дней. Во всех случаях назначения диуретиков требует тщательного контроля за уровнями электролитов крови и состоянием почечной функции [1, 23, 81].

Оральные антикоагулянты при ЛАГ на фоне ВПС в отличие от ИЛГ назначаются на основании индивидуальной оценки соотношения риск/польза [1, 4, 218]. Как правило, антикоагулянтная терапия не назначается из-за возможного риска кровотечений из расширенных бронхиальных артерий, а также тромбоцитопении.

По мнению экспертов, при отсутствии значимого кровохарканья лечение пероральными антикоагулянтами может быть рассмотрено у больных с фибрилляцией предсердий, тромбозом ЛА или симптомами сердечной недостаточности.

Пациенты с ВПС имеют повышенный риск тромбоэмболических событий, но данные по профилактическому применению антикоагулянтов ограничены. У пациентов с внутрисердечной реципрокной тахикардией (ВПРТ) или фибрилляцией предсердий шкалы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED являются полезными у взрослых пациентов с приобретенными пороками сердца, однако при ВПС полученные баллы следует применять в сочетании с индивидуально оцениваемыми рисками [2, 18, 218–221]. Традиционно антагонист витамина К варфарин используется для профилактики тромбоэмболических осложнений и составляет основу медикаментозной терапии (табл. 6.3.1.). При назначении варфарина целевые значения МНО составляют 2,0–2,5, более высокое целевое МНО рассматривается при наличии других факторов риска [1, 4, 5, 81]. Следует обратить внимание на то, что ложновысокие значения МНО могут определяться при высоком гематокрите. Для вторичной профилактики оральные антикоагулянты рекомендуются пациентам с тромбоэмболическим событием, внутрисердечным или внутрисосудистым тромбозом, фибрилляцией предсердий.

У пациентов с ВПС прямые оральные антикоагулянты потенциально являются безопасными и эффективными при отсутствии механических клапанов или тяжелого митрального стеноза [2, 19, 222]. Антикоагулянтная терапия рекомендуется при пароксизмальной и постоянной фибрилляции предсердий/ВПРТ у пациентов с умеренным/тяжелым ВПС. У пациентов с легким ВПС следует использовать показатели CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED в соответствии с общими рекомендациями [2, 18].

После операции Фонтана эффективность антикоагулянтной терапии не изучена. Риск кровотечения следует учитывать и сопоставлять с риском тромбозов, особенно у пациентов с цианозом.

Оксигенотерапия рекомендуется всем больным ЛГ с ВПС при наличии десатурации в покое $SpO_2 < 90\%$ (табл. 6.3.1.). Поддерживающую оксигенотерапию следует рассматривать при

Таблица 6.3.1. Поддерживающая терапия

Table 6.3.1. Supportive care

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Больным ЛГ и ВПС с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности и задержки жидкости рекомендуется назначение диуретиков [1, 4, 9, 81].	I	C
При отсутствии клинически значимого кровохарканья рекомендуется назначение варфарина больным с ЛГ и ВПС при наличии фибрилляции предсердий, тромбозов или хронической сердечной недостаточности с достижением МНО 2,0–2,5 [1, 4, 9, 81].	IIa	B
Назначение прямых оральных антикоагулянтов рекомендуется пациентам с ЛГ при ВПС при невозможности назначения варфарина [1, 4, 9].	IIb	C
Назначение дезагрегантов не рекомендуется больным с ЛГ при ВПС при отсутствии соответствующих показаний [1, 4, 9].	III	C
Длительная постоянная терапия O_2 рекомендуется больным ЛГ с ВПС при парциальном давлении O_2 в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.) [1, 4, 9].	I	C
Лечение анемии/дефицита железа рекомендуется всем больным ЛГ при ВПС [1, 4, 9].	IIb	C
Назначение дигоксина рекомендуется больным ЛГ при ВПС с наджелудочковыми тахикардиями для урежения желудочкового ритма [4, 9, 17].	IIb	C
Назначение БКК, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, β -адреноблокаторов, ивабрадина не рекомендуется больным с ЛГ и ВПС при отсутствии сопутствующей патологии — артериальной гипертензии, ИБС, левожелудочковой сердечной недостаточности [1, 4, 9].	III	C
Назначение БКК не рекомендуется больным с синдромом Эйзенменгера [1, 9, 19].	III	C

условии, если она приводит к повышению сатурации O_2 артериальной крови (SpO_2) и облегчает клиническую симптоматику [1, 4, 223]. Рекомендуется больным с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких на протяжении не менее 15 часов в сутки [9, 81, 224]. В амбулаторных условиях оксигенотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке.

Сердечные гликозиды и инотропные препараты

Ключевым механизмом развития и прогрессирования сердечной недостаточности у больных ЛГ с ВПС является снижение сократительной способности ПЖ (табл. 6.3.1.) [2, 5, 17, 225]. Назначение дигоксина 0,125–0,25 мг/сутки рекомендуется для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахикардиях [5, 23, 226]. Для улучшения СВ применяются инотропные препараты (добутамин, милринон, левосимендан) и, при необходимости, для поддержания артериального давления (норэпинефрин) [1, 5, 23]. Инотропная поддержка в ряде случаев позволяет достичь стабилизации состояния больных.

ББК и др.

Эффективность и безопасность ББК в высоких дозах при ЛГ на фоне ВПС не доказана. В качестве дополнительной терапии этот класс препаратов применяется при сопутствующей артериальной гипертензии или ИБС [1, 9, 23]. Препаратами выбора являются дигидропиридиновые производные или, при склонности к тахикардии, дилтиазем. Эффективность терапии ингибиторами АПФ или сартанами, β -адреноблокаторами, ивабрадином в лечении пациентов с ЛАГ-ВПС, в том числе с синдромом Эйзенменгера, не доказана.

6.3.2. Специфическая терапия

Специфическая терапия составляет основу медикаментозной терапии пациентов с ЛАГ вследствие ВПС. Современные ЛАГ-специфические препараты воздействуют на три патогенетические мишени заболевания — гиперактивацию системы ЭТ-1 (АРЭ); дефицит NO-циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) — ИФДЭ5 и стимуляторы рГЦ; дефицит простаглицлина (ПЦ) (аналоги простаглицлина (простаноиды) и агонисты рецепторов простаглицлина (селексипаг). Они обладают не только вазодилаторным действием, но и дополнительными свойствами — цитопротективным, антипролиферативным, антифиброзным, дезагрегантным и т.д. [1, 2, 5, 11, 19, 227, 228].

Специфическая терапия направлена на улучшение/стабилизацию клинического состояния пациентов, переносимости физических нагрузок, гемодинамических параметров, показателей качества жизни, замедление темпов прогрессирования заболе-

вания, снижение потребности в госпитализациях по причине ЛГ, улучшение прогноза (табл. 6.3.2.). К настоящему времени завершено значительное число клинических исследований специфических легочных вазодилаторов у пациентов с ВПС и прекапиллярной ЛГ и/или легочной сосудистой болезнью (приложение 4) [2, 19, 227–230].

Лишь три из зарегистрированных в странах Евразийского сообщества специфических легочных вазодилаторов (бозентан, мацитентан и селексипаг) имеют показания «ЛАГ, ассоциированная с ВПС и синдромом Эйзенменгера», или «ЛАГ, ассоциированная с корригированными простыми ВПС», в инструкциях по применению [231–234]. Специфическая терапия в других подгруппах ЛГ при ВПС и другими препаратами при наличии достаточной доказательной базы пока остается off-label.

В большинство РКИ включались больные с резидуальной ЛАГ спустя 1–2 года после коррекции ВПС, в некоторые — с синдромом Эйзенменгера [2, 7, 19, 229, 235–239]. Пациенты с малыми дефектами также включались в РКИ при ЛАГ. Спорным остается вопрос о целесообразности ЛАГ-специфической терапии у больных с ВПС, ЛАГ и преимущественно лево-правым сбросом [2, 19, 227, 229]. При очевидных противопоказаниях к ЛАГ-специфической терапии у операбельных пациентов ввиду увеличения лево-правого сброса, потенцирования недостаточности кровообращения и темпов развития легочной сосудистой болезни, противоречива возможность такой терапии и у неоперабельных больных, с одной стороны, некоторое увеличение лево-правого сброса в покое и у неоперабельных пациентов может иметь отрицательные последствия; с другой стороны, рост легочного кровотока при физической нагрузке может способствовать улучшению функционального состояния и качества жизни. При наличии сообщений об успешной хирургической коррекции ранее неоперабельных или «пограничных» ВПС у взрослых после курса ЛАГ-специфической терапии отношение к этой тактике остается критичным [2, 11, 18, 19].

Антагонисты рецепторов эндотелина

Эндотелин-1 (ЭТ-1) — пептид эндотелиального происхождения, обладающий мощным длительным вазоконстриктивным действием, который вызывает пролиферацию, дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ [4, 5, 240, 241]. У пациентов с ЛАГ доказана повышенная экспрессия и избыточная продукция ЭТ-1 в системе легочных сосудов, что приводит к увеличению ЛСС и обструкции легочного кровотока. Активация системы эндотелина у пациентов ЛАГ-ВПС показана при изучении концентраций ЭТ-1 в плазме крови и легочной ткани [5, 9, 23].

Таблица 6.3.2. Режим специфической терапии ЛАГ-ВПС в зависимости от степени риска

Table 6.3.2. The regimen of specific therapy for PAH-CHD depending on the degree of risk

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Пациентам с прекапиллярной ЛГ после коррекции ВПС с низким или промежуточным риском рекомендуется начальная пероральная комбинированная терапия или последовательная комбинированная терапия [1,2,4,9,11,19].	I	C
ЛАГ-специфическая терапия рекомендована больным: 1) с синдромом Эйзенменгера; 2) с резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС; 3) с малыми дефектами; 4) после операции Фонтена и создания двунаправленного кавопульмонального анастомоза без дополнительных источников легочного кровотока при отсутствии дисфункции системного желудочка [1,2,4,9,11,19].	I/IIa	C
Пациентам с прекапиллярной ЛГ после коррекции ВПС и высоким риском летальности/прогрессирования ЛАГ рекомендуется начальная комбинированная терапия, включая ингаляционный илопрост [1,19].	I	C
При сохранении промежуточного риска летальности на фоне специфической монотерапии рекомендуется последовательная комбинированная терапия [1,2,4,9,11,19].	I	A/B

Широкий спектр патологических эффектов позволяет рассматривать ЭТ-1 в качестве потенциальной мишени для терапевтического воздействия с помощью АРЭ. Эффекты ЭТ-1 реализуются за счет воздействия на рецепторы типа А (ЭТА) гладкомышечных клеток и типа В (ЭТВ) эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Активация обоих типов рецепторов гладкомышечных клеток оказывает вазоконстрикторный и митогенный эффекты. Стимуляция ЭТВ-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции NO и ПЦ. В клинической практике применяются АРЭ, блокирующие одновременно оба типа рецепторов (бозентан, мацитентан) или селективно ЭТА-рецепторы (амбризентан) [4]. По химической структуре различают сульфонамидные производные — бозентан и мацитентан, и несальфонамидное производное амбризентан. Бозентан является наиболее детально изученным препаратом, применяемым для лечения ЛАГ-ВПС [2, 4, 18, 227, 229].

Бозентан — первый неселективный препарат класса АРЭ с доказанной эффективностью при ИЛГ, синдроме Эйзенменгера, ЛАГ-СЗСТ по данным 6 РКИ (пилотное исследование 351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2) [1, 2, 19, 81, 240–242]. Лечение способствует улучшению переносимости физических нагрузок, ФК, гемодинамических и ЭхоКГ-параметров, увеличению времени до клинического ухудшения [1, 19, 229, 240–242].

В многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании BREATHE-5 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy) 54 пациента с синдромом Эйзенменгера ФК III (ВОЗ) получали бозентан или плацебо. При назначении бозентана в течение 16 недель снижались ЛСС (первичная конечная точка) (-472 дин $\times$ сек/см 5 , $p=0,038$) и срДЛА ($-5,5$ мм рт. ст., $p=0,036$). 35% пациентов в группе бозентана и 13% в группе плацебо отметили улучшение, по крайней мере, на 1 ФК. В группе бозентана отмечался прирост дистанции в Т6МХ на 12,1%, в группе плацебо — уменьшение на 2,7%. Наиболее частыми побочными явлениями были периферические отеки, которые встречались у 19% пациентов, получавших бозентан [243].

В открытой фазе BREATHE-5 продолжительность лечения была увеличена до 40 недель у пациентов, завершивших 16-недельное наблюдение. Пациенты из группы плацебо получали бозентан в течение 24 недель, что привело к приросту дистанции в Т6МХ на $33,2 \pm 23,9$ м; в группе бозентана отмечался дополнительный прирост на $6,7 \pm 10,0$ м, суммарно за весь период наблюдения $+61,3 \pm 8,1$ м. К финалу исследования 64,9% больных достигли ФК II, у 35,1% сохранялся ФК III [244]. Таким образом, результаты исследования BREATHE-5 позволили рекомендовать бозентан для лечения пациентов с синдромом Эйзенменгера при наличии ФК III (ВОЗ) [1, 2, 9, 227, 229, 239].

В РКИ EARLY терапия бозентаном приводила к снижению ЛСС (первичная конечная точка), срДЛА, NT-proBNP, повышению СИ и удлинению времени до клинического ухудшения [245].

В открытых одноцентровых исследованиях когорту исследования взрослых пациентов с синдромом Эйзенменгера вследствие ВПС, не связанных с ДМПП/ДЖМП, в том числе со сложными ВПС, показано улучшение функциональных возможностей или гемодинамики через несколько месяцев лечения АРЭ [11, 19, 246–252].

Рекомендуется назначение бозентана в стартовой дозе 62,5 мг два раза в сутки с увеличением дозы до 125 мг два раза через 4 недели после контроля ферментов печени. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом гепатотоксического эффекта бозентана является дозозависимая конкуренция с переносчи-

ком желчных кислот, что приводит к их задержке в гепатоцитах. Терапия бозентаном требует ежемесячного контроля уровня трансаминаз в крови [1, 4, 81, 231, 232].

Бозентан может вызывать развитие анемии, что требует контроля гемоглобина и гематокрита крови, а также задержку жидкости с развитием периферических отеков [1, 5, 9, 231, 232]. У женщин, принимающих бозентан, необходима адекватная контрацепция — двойная при назначении гормональных контрацептивов. Препарат обладает тератогенным эффектом [1, 5, 9, 23].

В РФ, Республике Беларусь, Казахстане бозентан рекомендован для лечения пациентов ЛАГ с ФК II–IV (ВОЗ) с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических симптомов, замедления темпов прогрессирования заболевания у взрослых и детей одного года (ИЛГ/наследуемая; ЛАГ при ВПС, в частности, при синдроме Эйзенменгера; ЛАГ вследствие системной склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких [1].

Амбризентан — селективный АРЭ. производное пропановой кислоты с доказанной эффективностью у пациентов ЛАГ с II–III ФК (ВОЗ) в виде улучшения клинической симптоматики, гемодинамических параметров, повышения толерантности к физическим нагрузкам, увеличения времени до развития клинического ухудшения по данным РКИ ARIES-1/2 [1, 9, 19]. В открытом проспективном, одноцентровом, неконтролируемом исследовании у 17 пациентов с синдромом Эйзенменгера через 163 ± 57 дня было выявлено достоверное улучшение дистанции в Т6МХ с 389 ± 74 м до 417 ± 77 м ($p=0,03$), 2 пациента из 15 улучшили ФК [4, 5].

Рекомендованная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки с титрацией дозы до 10 мг. Частота нарушений функции печени составляет 0,8–3%, что требует ежемесячного контроля печеночных ферментов [1, 4, 5, 23]. На фоне терапии амбризентаном чаще по сравнению с другими АРЭ возникают периферические отеки.

В РФ и Казахстане амбризентан показан для лечения больных ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ) для улучшения переносимости физической нагрузки, замедления прогрессирования клинических симптомов [1].

Мацицентан — двойной АРЭ с тканевой специфичностью, который обладает наилучшим профилем эффективности и переносимости за счет оптимизированных физико-химических свойств [1, 5, 9, 239, 253]. В РКИ SERAPHIN (Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome) у 742 пациентов с ЛАГ мацитентан в дозе 3 мг (ОР 0,70 (97,5% ДИ, 0,52–0,96; $p=0,01$) и 10 мг (ОР 0,55 (97,5% ДИ, 0,39–0,76; $p=0,001$) в сравнении с плацебо способствовал снижению риска прогрессирования заболевания/смерти (первичная конечная точка) на 30% и 45%, соответственно; улучшению Т6МХ и ФК, а также удлинению времени до летального исхода или госпитализации вследствие ЛАГ [4, 253].

Многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое РКИ MAESTRO (Macitentan in Eisenmenger Syndrome to Restore Exercise Capacity) ($n=226$) было досрочно завершено в связи с отсутствием достоверной положительной динамики в дистанции Т6МХ через 16 недель терапии мацитентаном 10 мг в сутки в сравнении с плацебо у больных с ЛАГ-ВПС. Вместе с тем было достигнуто 20%-снижение уровня NT-proBNP ($p=0,006$) и индекса ЛСС: $-409,8$ дин сек/см 5 /м 2 против $+79,4$ дин сек/см 5 /м 2 в группе плацебо ($p=0,018$) [254]. Когорта пациентов в исследовании была крайне неоднородной по целому спектру показателей: помимо взрослых пациентов включались дети в возрасте до 16 лет, различная расовая принадлежность, большое количество пациентов со сложными врожденными пороками, синдромом Дауна, что вероятно стало причиной недостаточной эффективности исследуемого препарата.

Мацитентан рекомендуется в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Частота повышения уровня трансаминаз не отличалась от плацебо; у 4,3% пациентов, получавших 10 мг мацитентана, было показано снижение гемоглобина в крови ≤ 8 г/л [1, 233].

В РФ мацитентан показан для длительного лечения пациентов ЛАГ с ФК II-III — при ИЛГ/наследуемой ЛАГ; ЛАГ с компенсированным неосложненным ВПС; ЛАГ-СЗСТ для предотвращения прогрессирования ЛАГ (смерть, потребность в назначении в/в или п/к простаноидов, клиническое ухудшение ЛАГ (уменьшение дистанции в Т6МХ, ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ-специфической терапии) в виде монотерапии или в комбинации (табл. 6.3.4., 6.3.5.) [1, 4, 9].

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

Силденафил — мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы 5 типа, предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузки ПЖ [1, 5, 255]. Фосфодиэстераза 5 типа — фермент, присутствующий в высокой концентрации в легких. ИФДЭ5 блокируют действия фермента с увеличением цГМФ, что способствует релаксации легочных сосудов; обладают антипролиферативным эффектом.

Пациенты с резидуальной ЛАГ после радикальной коррекции ВПС были включены в РКП SUPER-1 (Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension) по применению силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, что приводило к улучшению Т6МХ (первичная конечная точка), ФК, срдЛА и ЛСС [4, 255]. Описаны редкие побочные эффекты препарата — головная боль, заложенность носа, приливы, нарушения зрения, диспепсия [1, 4, 5, 23].

Терапия ИФДЭ5 у взрослых пациентов с синдромом Эйзенменгера имеет ограничения, связанные с отсутствием доказательной базы: имеются данные нескольких открытых проспективных исследований и крупного одноцентрового ретроспективного регистра [4, 256, 256–258]. Эти исследования предполагают эффективность в отношении функционального статуса и параметров гемодинамики при назначении силденафила в различных дозах в течение периодов наблюдения различной длительности.

В рандомизированном перекрестном исследовании по изучению комбинированной ЛАГ-специфической терапии ИФДЭ5 и АРЭ у взрослых с синдромом Эйзенменгера или ИЛГ наблюдалось улучшение SatO₂ без существенной динамики функционального статуса и параметров гемодинамики [4, 259].

В РФ, Республике Беларусь, Казахстане, Кыргызстане для лечения больных с ЛАГ одобрен силденафил. Рекомендованная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки (табл. 6.3.4.). В клинической практике у ряда больных требуется повышение дозы до 40–80 мг 3 раза в сутки [1, 9].

Стимуляторы гуанилатциклазы

Риоцигуат является единственным представителем класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы, одобренным по показанию ЛГ. Препарат имеет двойной механизм действия:

независимо от уровня эндогенного NO напрямую стимулирует рГЦ и повышает чувствительность фермента к NO [1, 4, 5, 23, 260–262]. За счет повышения уровня цГМФ риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, воспаления и фиброза, что было показано на экспериментальных моделях ЛГ [262, 263].

В двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях (PATENT-1/2) продемонстрировано улучшение Т6МХ в группе риоцигуата против плацебо у больных с ЛАГ (первичная конечная точка), индекса одышки по Боргу, ФК, ЛСС, NT-proBNP и удлинение времени до клинического ухудшения [4, 260, 264].

При анализе подгруппы пациентов с ЛАГ-ВПС после коррекции дефекта (n=35) в исследовании PATENT-1 было показано, что пациенты, получавшие риоцигуат в низкой (1,5 мг) или высокой дозе (2,5 мг) три раза в день, достигали значительного улучшения (>10%) с приростом дистанции в Т6МХ (39±60 м против 0±42 м в группе плацебо) и снижения ЛСС от исходного (-250±410 против -66±632 дин·сек/см⁵/м² в группе плацебо), снижение срдЛА более чем на 20% в обеих группах. Кроме того, было выявлено значимое снижение уровня NT-proBNP (-164±317 пг/мл против -46±697 пг/мл в группе плацебо). В исследовании PATENT-2 18,3% пациентов с ЛАГ-ВПС отметили прирост дистанции в Т6МХ, у 32% пациентов улучшился ФК (ВОЗ), 60% больных сохранили прежний ФК, 8% — ухудшили ФК [265].

Риоцигуат одобрен для лечения ЛАГ и неоперабельных/ резидуальных форм хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Риоцигуат рекомендуется в начальной дозе 1 мг три раза в сутки. Каждые 2 недели доза препарата титруется на 0,5 мг три раза под контролем артериального давления и переносимости до максимальной дозы 2,5 мг три раза в сутки.

Риоцигуат одобрен в РФ и Казахстане для лечения больных с ЛАГ с целью улучшения переносимости физических нагрузок и предотвращения прогрессирования (табл. 6.3.4.) [1].

Простаноиды

Простагландин (простагландин I₂) — мощный эндогенный вазодилатор с антипролиферативным, цитопротективным, дезагрегантными свойствами, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов — уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции [1, 4, 5, 23]. У больных ЛАГ при ВПС доказано снижение экспрессии простагландинсинтазы в легочных артериях, что является обоснованием для применения аналогов ПЦ для лечения этой категории пациентов.

Илопрост — единственный химически стабильный аналог ПЦ в ингаляционной форме, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельной/ резидуальной ХТЭЛГ [1, 4, 9]. Ингаляционная форма илопроста обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной циркуляции [1, 266].

Механизм действия илопроста, как и других простаноидов, связан с активацией рецепторов простагландина I₂, экспрессия

Таблица 6.3.3. Выбор специфической терапии у пациентов с синдромом Эйзенменгера
Table 6.3.3. Choice of Specific Therapy in Patients with Eisenmenger's Syndrome

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендовано назначение бозентана пациентам с синдромом Эйзенменгера ФК III (ВОЗ) для улучшения функционального статуса и гемодинамических показателей [1, 4, 9, 11, 17, 19]	I	B
Для лечения больных с синдромом Эйзенменгера может рассматриваться назначение других АРЭ, ИФДЭ5 и простаноидов [1, 4, 9, 11, 17, 19]	IIa	C
Для лечения больных с синдромом Эйзенменгера может рассматриваться назначение комбинированной терапии [1, 4, 9, 11, 17, 19]	IIb	C

которых обнаруживается в клетках эндотелия, лейкоцитах и тромбоцитах [1, 81]. Илопрост вызывает вазодилатацию, ингибирует агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов, обладает профибринолитической активностью, антипролиферативным, антифибротическим и противовоспалительным эффектами [5, 267].

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

В РФ ингаляционный илопрост одобрен для лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ. В Казахстане илопрост одобрен по показанию «лечение ЛАГ у взрослых пациентов с ФК III (ВОЗ) для улучшения переносимости физической нагрузки и симптомов» (табл. 6.3.4.) [1]. Препарат рекомендуется для назначения в виде моно- и комбинированной терапии.

Агонисты рецепторов простаглицина

Селексиаг – первый селективный агонист рецепторов ПЦ для перорального назначения. В крупном РКИ GRIPHON по оценке клинических исходов у 1156 пациентов с ЛАГ лечение селексиагом в качестве монотерапии или в комбинации с АРЭ и/или ИФДЭ5 обеспечивало снижение риска наступления первичной конечной точки (смерть от всех причин, госпитализация в связи с ухудшением ЛАГ, потребность в проведении трансплантации легких или предсердной септостомии, парентеральной терапии простаноидами или постоянной O_2 -терапии, клиническое ухудшение ЛАГ) на 40% (ОР 0,60; $p=0,0001$) по сравнению с плацебо [9, 268]. В исследование было включено 110 пациентов с ЛАГ-ВПС после коррекции ВПС, селексиаг показал снижение частоты госпитализаций и прогрессирования заболевания среди пациентов с ЛАГ, получавших препарат в течение 3 лет, но незначительное влияние на смертность. Отсутствие значимого прироста дистанции Т6МХ вероятно связано с наличием предшествующей ЛАГ-специфической терапии [269].

Начальная доза составляет 200 мкг 2 раза в сутки с дальнейшей титрацией до максимальной 1600 мкг 2 раза в сутки [1, 9]. Побочные эффекты (головная боль, головокружение, диспепсия) возникали у 14% больных в сравнении с 7% в группе плацебо [1, 234].

В РФ селексиаг рекомендуется для лечения пациентов ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ) для предотвращения прогрессирования ЛАГ (смерть, потребность в назначении в/в или п/к простаноидов, клиническое ухудшение ЛАГ (уменьшение Д6МХ, ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ-специфической терапии) в виде монотерапии или в комбинации (табл. 6.3.4.) [1, 234].

6.3.3. Применение специфической терапии в клинических группах пациентов с ЛАГ-ВПС

При 4-летнем наблюдении 229 пациентов с синдромом Эйзенменгера показана лучшая выживаемость при приеме ЛАГ-специфической терапии по сравнению с отсутствием лечения [2, 239]. Терапия бозентаном и/или силденафилом приводила к улучшению выживаемости у взрослых с синдромом Эйзенменгера по данным Немецкого национального регистра [187]. При анализе данных 340 пациентов с синдромом Эйзенменгера из центров Франции выявлено снижение событий прогрессирования ЛАГ на фоне терапии АРЭ, ИФДЭ5 и простаноидами [270]. В метаанализе 15 клинических исследований, из них 4 РКИ, у пациентов с синдромом Эйзенменгера при применении различных ЛАГ-специфических препаратов показано улучшение Т6МХ, индекса одышки по Боргу, ФК, срдЛА и ЛСС в течение 1-го года от начала терапии; для более длительной терапии аналогичные данные получены только для бозентана (табл. 6.3.3.) (раздел 1, приложение 4) [271].

Опасения относительно возможно большего снижения ПСС по сравнению с ЛСС и усиления вследствие этого право-левого сброса и гипоксемии при синдроме Эйзенменгера не подтвердились [19, 227–230, 244, 272, 273]. Спорным остается вопрос о целесообразности ЛАГ-специфической терапии у больных с ВПС, ЛАГ и преимущественно лево-правым сбросом. При очевидных противопоказаниях к ЛАГ-специфической терапии у операбельных пациентов ввиду увеличения лево-правого сброса, потенцирования недостаточности кровообращения и темпов развития легочной сосудистой болезни противоречива возможность такой терапии и у неоперабельных больных [2, 7, 19, 229]. С одной стороны, некоторое увеличение лево-правого сброса в покое и у неоперабельных пациентов может иметь отрицательные последствия; с другой стороны, рост легочного кровотока при физической нагрузке может способствовать улучшению функционального состояния и качества жизни. При наличии сообщений об успешной хирургической коррекции ранее неоперабельных или «пограничных» ВПС у взрослых после курса ЛАГ-специфической терапии (так называемый treat and-repair подход) отношение к этой тактике остается критическим [2, 7, 11, 19, 34, 44, 229, 274].

Таблица 6.3.4. Начальная монотерапия у больных ЛАГ-ВПС в странах Евразийского содружества
Table. 6.3.4. Initial monotherapy in patients with PAH-CHD in the countries of the Eurasian Commonwealth

Группы препаратов		Класс рекомендации / уровень доказательств						
		ФК II		ФК III		ФК IV		
Антагонисты рецепторов эндотелина	Амбризентан	I	A	I	A	IIb	C	Россия, Казахстан
	Бозентан	I	A	I	A	IIb	C	Беларусь, Казахстан, Россия
	Мацитентан	I	B	I	B	IIb	C	Россия
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа	Силденафил	I	A	I	A	IIb	C	Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Россия, Узбекистан
Стимуляторы гуанилатциклазы	Риоцигуат	I	B	I	B	IIb	C	Россия, Беларусь, Казахстан
Аналоги простаглицлина	Ингаляционный илопрост	—	—	I	B	IIb	C	Беларусь, Казахстан, Россия
Антагонисты рценпторов ПЦ	Селексиаг	I	B	I	B	—	—	Россия

Эффективность специфической терапии при ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции простых ВПС показана в ходе регистрационных РКИ, в том числе при анализе подгрупп пациентов (раздел 4, приложение 4). Многими авторами ЛАГ-специфическая терапия оценивалась в смешанных группах пациентов с разными формами ЛГ при ВПС (раздел 5, приложение 4) [229, 246, 257, 258, 269, 274, 288]. В систематическом обзоре 27 исследований ЛАГ-специфических препаратов, в том числе незарегистрированных в РФ, у взрослых с ВПС показано, что риоцигуат, бозентан, эпопростенол и силденафил улучшали функциональное состояние и гемодинамику без увеличения право-левого сброса и снижения сатурации; влияние на смертность не продемонстрировано [273]. Метаанализ 17 исследований, из них 1 РКИ, подтвердил улучшение срдЛА, ЛСС, Т6МХ, ФК и уровня насыщения крови кислородом при терапии бозентаном у пациентов с разными формами ЛАГ при ВПС [258].

Накапливаются сообщения о ЛАГ-специфической терапии у взрослых с сегментарной ЛГ (раздел 6, приложение 4) [19, 229, 275]. Однако эффективность терапии остается предметом дискуссий. При улучшении переносимости физической нагрузки увеличение легочного кровотока теоретически может усилить объемную перегрузку системного желудочка и потенцировать легочную сосудистую болезнь.

В РКИ показана эффективность ЛАГ-специфической терапии у взрослых после операции Фонтена (раздел 7, приложение 4). В РКИ TEMPO показаны прирост пикового потребления кислорода (peak VO₂) (первичная конечная точка), продолжительности физической нагрузки и улучшение ФК у пациентов, получавших бозентан [276]. Положительное влияние бозентана на состояние взрослых после операции Фонтена продемонстрировано в ряде проспективных исследований [230, 277, 278].

Бозентан является единственным ЛАГ-специфическим препаратом, положительное влияние которого на ФК показано после операции Фонтена по результатам метаанализа [229, 230].

АРЭ и ИФДЭ5 могут быть рассмотрены у отдельных пациентов после операции Фонтена с повышенным ДЛА/ЛСС при отсутствии повышения конечного диастолического давления системного желудочка [278–280]. В РКИ продемонстрировано увеличение peakVO₂ (первичная конечная точка), легочного кровотока и СИ в покое и при физической нагрузке у перенесших операцию Фонтена взрослых при однократном приеме силденафила [278].

Противоречивой остается возможность ЛАГ-специфической терапии у пациентов с функционально единственным желудочком сердца и противопоказанием к «обходу» правых отделов сердца ввиду ЛАГ (раздел 2, приложение 4). [2, 19, 44]. Специфическая терапия способствует снижению срдЛА, ЛСС и повышает вероятность гемодинамической коррекции, а также увеличивает сатурацию артериальной крови и толерантность к физической нагрузке ввиду увеличения легочного кровотока. Однако может приводить и к увеличению объемной перегрузки единственного желудочка сердца, а при длительном применении – к прогрессированию легочно-сосудистой болезни [19, 229].

Накапливаются сведения о последовательной комбинации и замене ЛАГ-специфических препаратов (разделы 3–5, приложение 4). В РКИ не удалось показать эффективность комбинации бозентана с силденафилом, напротив, РКИ SERAPHIN [253], PATENT-1 [260] и GRIPHON [268] продемонстрировали эффективность комбинаций силденафила с мацитентаном, бозентана с риоцигуатом и АРЭ и ИФДЭ5 с селексипагом. В проспективных исследованиях показана возможность успешной замены бозентана на мацитентан (табл. 6.3.5.) [1, 5, 281].

Таблица 6.3.5. Последовательная комбинированная терапия и стратегия оптимизации у больных ЛАГ-ВПС в странах Евразийского сообщества

Table 6.3.5. Sequential Combination Therapy and Optimization Strategy in Patients with PAH-CHD in the countries of the Eurasian Commonwealth

Группы препаратов	Класс рекомендации/ Уровень доказательности					
	ФК II		ФК III		ФК IV	
Силденафил → + мацитентан	I	B	I	B	IIa	C
Бозентан → + риоцигуат	I	B	I	B	IIa	C
АРЭ и/или ИФДЭ5 → + селексипаг	I	B	I	B	IIa	C
Бозентан → + илопрост инг.	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Силденафил → + амбризентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Силденафил → + бозентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Бозентан → + силденафил	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Риоцигуат ↔ ИФДЭ5	III	B	III	B	III	B
Оптимизация специфической терапии						
При неэффективности терапии ИФДЭ5 у пациентов с ЛАГ при сохранении промежуточного риска, в т.ч. ФК III (ВОЗ), рекомендуется замена препарата на риоцигуат [3].					IIa	B
Прием риоцигуата рекомендуется через 24 часа после приема последней дозы силденафила [96].					IIa	B
Замена бозентана на мацитентан в связи с установленным межлекарственным взаимодействием рекомендуется у пациентов, получающих силденафил, варфарин, гормональные контрацептивы [98].					IIb	C
Прием мацитентана рекомендуется через 24 часа после приема последней дозы бозентана или амбризентана [98].					IIb	C
Переключение с силденафила на риоцигуат не рекомендуется у пациентов с высоким риском летальности, клинически нестабильных пациентов или при развитии клинического ухудшения [3].					III	C
Переключение с др. АРЭ на мацитентан не рекомендуется у пациентов с высоким риском летальности, клинически нестабильных пациентов или при развитии клинического ухудшения [3].					III	C

7. ОСЛОЖНЕНИЯ

7.1. Аритмии

Аритмии являются наиболее частым осложнением, маркером тяжести и фактором риска летальности при ЛАГ-ВПС [1, 4, 11]. У пациентов наиболее распространены трепетание предсердий (часто как следствие кардиохирургических вмешательств) и желудочковая тахикардия (в результате фиброза, гипоксии и хронической объемной перегрузки) [2, 11, 282, 283]. Оба состояния тяжело переносятся пациентами и требуют консультации электрофизиолога. Общепринятым является мнение, что у пациентов с ЛАГ следует избегать терапии высокими дозами β -адреноблокаторов, поскольку подавление прироста частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на нагрузку может привести к снижению СВ [1, 11, 19, 23].

Причинами аритмий при ВПС являются аномалии развития проводящей системы сердца, нарушения гемодинамики, наличие рубцов и участков фиброза миокарда после операций, генетические факторы, нейрогормональные нарушения, приобретенная патология сердца и др. При появлении новых аритмий у пациентов с ВПС необходимо провести комплексное обследование для выявления провоцирующих факторов, таких как обструкция, регургитация, внутрисердечные шунты и дисфункция желудочков. Желудочковые аритмии являются основной причиной смерти у взрослых с ВПС наряду с ХСН. Наибольший риск внезапной сердечной смерти (ВСС) при ВПС: тетрада Фалло после хирургической коррекции, системный ПЖ, обструктивные поражения ЛЖ, синдром Эйзенменгера, единственный желудочек с гемодинамической коррекцией (гемодинамика Фонтена).

НЖТ встречаются у 10–20% пациентов с ВПС и ассоциируются с высоким риском развития ХСН, инсульта и ВСС [2, 282, 283]. Наиболее распространенным механизмом НЖТ у взрослых пациентов с ВПС является макроре-ентри предсердная

тахикардия или трепетание предсердий, они составляют до 75% всех НЖТ и встречаются у 20–45% пациентов с аномалией Эбштейна, единственным желудочком сердца/операцией Фонтена, тетрадой Фалло, транспозицией магистральных артерий и ДМПП [287–289]. Фибрилляция предсердий встречается приблизительно у 10% пациентов, ее распространенность увеличивается с возрастом [2, 283–286].

Лечение НЖТ у взрослых пациентов с ВПС зависит от типа порока сердца, выполненной реконструктивной операции, гемодинамических последствий порока и хирургической коррекции, механизма НЖТ. Частота желудочковых сокращений во время НЖТ может замедляться за счет вариабельности аритовентрикулярного проведения, это может привести к несвоевременной диагностике тахикардии и развитию ХСН. Важную роль при выборе тактики лечения НЖТ необходимо уделять определению тяжести формы порока сердца: операбельные и неоперабельные дефекты, цианотические пороки сердца, единственный или системный правый желудочек, аномалия Эбштейна. В некоторых случаях, при развитии цианоза или тяжелой желудочковой дисфункции, требуется выполнение кардиоверсии в условиях реанимационного отделения; обычно такое решение принимается в экспертных центрах.

Поддержание синусового ритма является целью у всех пациентов с ВПС [2]. Катетерная абляция рекомендуется в качестве терапии первой линии, поскольку антиаритмические препараты обладают отрицательными инотропным и/или дромотропным эффектами [18, 290, 291].

Антиаритмические препараты IC класса могут замедлять скорость ВПРТ, не блокируя аритовентрикулярную проводимость: проведение 1:1 может ухудшить гемодинамику [2]. Амиодарон рекомендуется для непродолжительного приема или пациентам без альтернативных вариантов профилактики рецидивирующей предсердной тахикардии. Наблюдательные

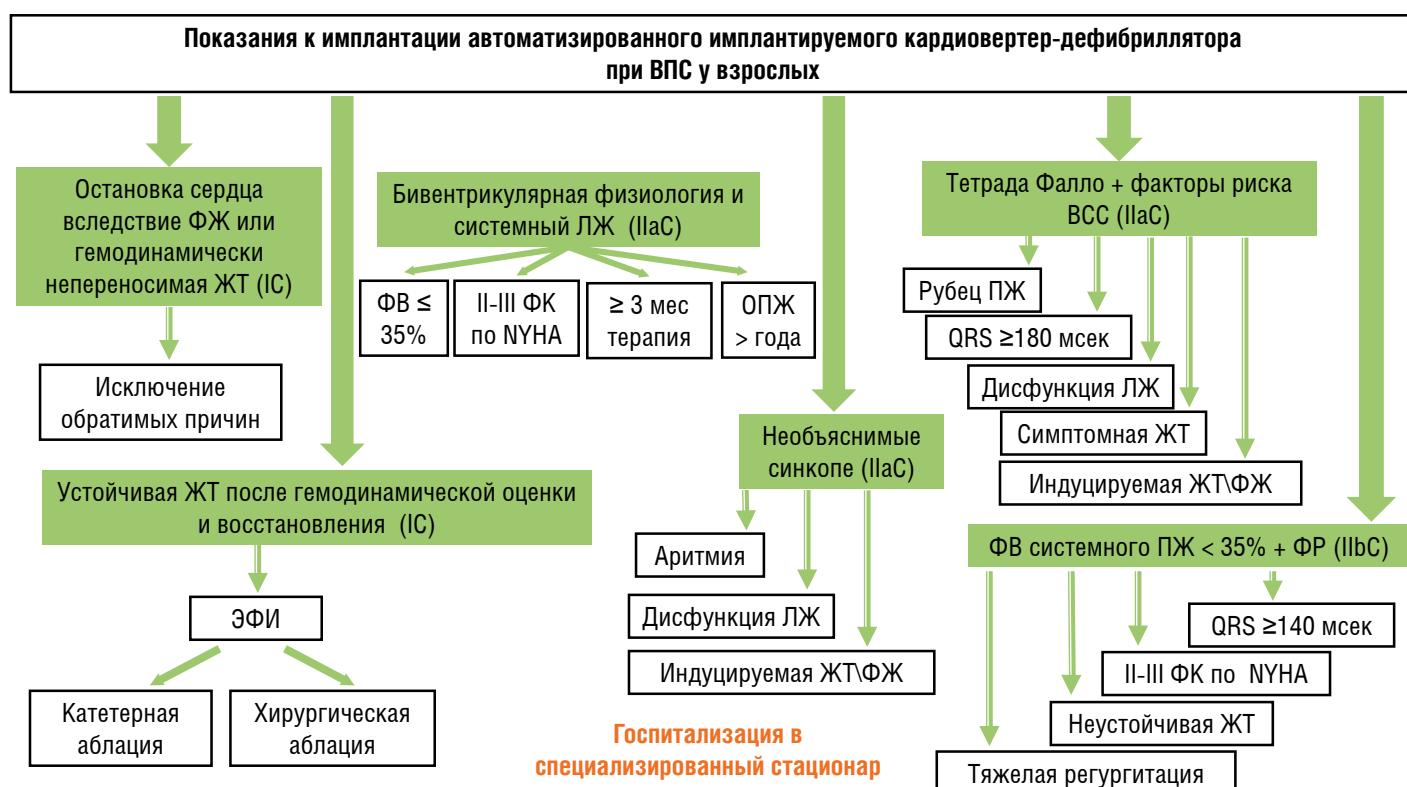


Рисунок 7.1.1. Алгоритм по применению ИКД у взрослых пациентов с ВПС

Figure 7.1.2. Algorithm for implantable cardioverter defibrillator in adult patients with congenital heart disease

исследования сообщают о дисфункции щитовидной железы у 13–36% взрослых пациентов с ВПС, получавших амиодарон; факторами риска тиреотоксикоза являются женский пол, цианотичные ВПС, низкий индекс массы тела, перенесенная операция Фонтана или дозировки > 200 мг в день [2, 291].

Для оптимального лечения аритмий пациентов с ВПС

следует направлять в центры с мультидисциплинарной командой и опытом лечения этой категории больных [2]. У всех пациентов необходимо проводить оценку и коррекцию всех обратимых факторов (электролитные нарушения, ишемия миокарда, проаритмогенный эффект лекарственных препаратов, гипертиреоз, воспалительный процесс).

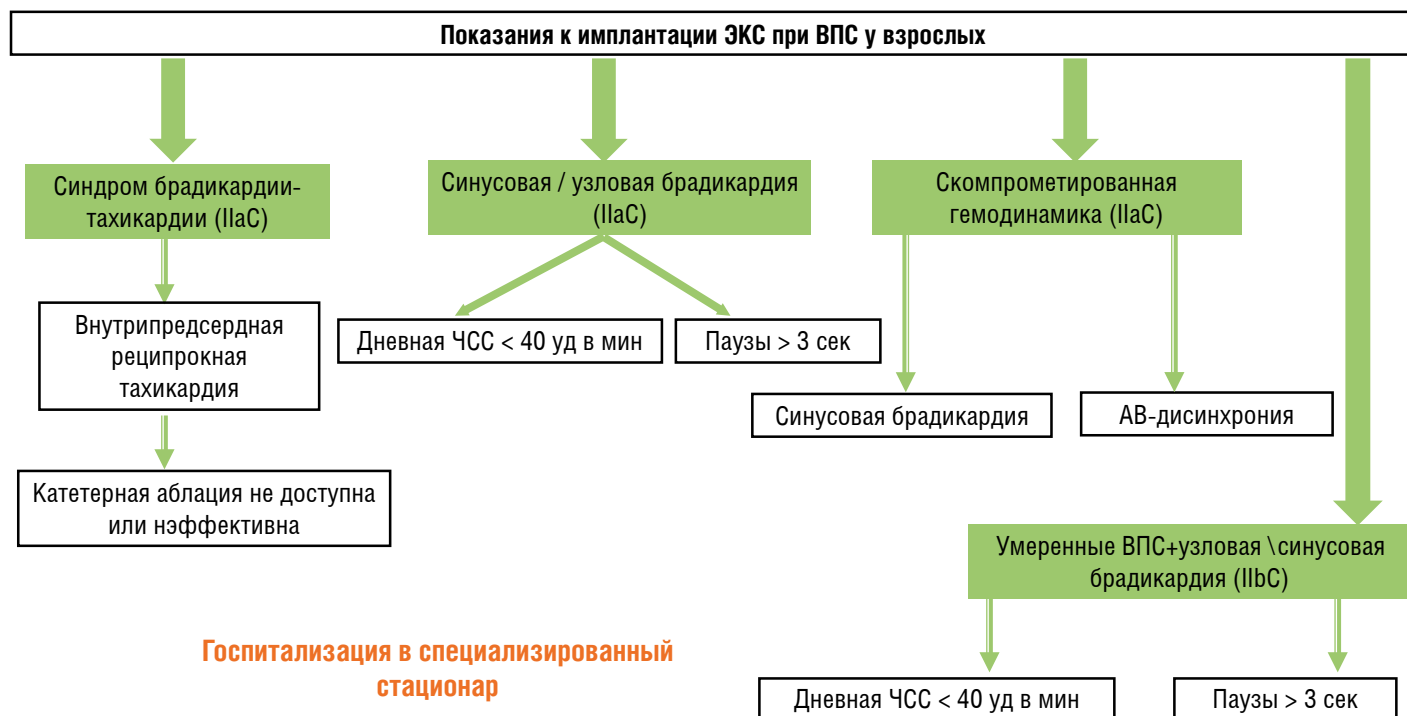


Рисунок 7.1.2. Алгоритм по ЭКС у взрослых пациентов с ВПС

Figure 7.1.2. Algorithm for the pacemaker in adult patients with congenital heart disease



Рисунок 7.1.2. Алгоритм по ЭКС у взрослых пациентов с ВПС

Figure 7.1.2. Algorithm for the pacemaker in adult patients with congenital heart disease

Таблица 7.1.1. Рекомендации по катетерной абляции
Table 7.1.1. Recommendations for catheter ablation

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Пациентам с легкой формой ВПС при рецидивирующей симптомной НЖТ* или риске ВСС при НЖТ в качестве альтернативы длительной медикаментозной терапии рекомендуется катетерная абляция [2, 17].	I	C
При рецидивирующей симптомной НЖТ* или риске ВСС при НЖТ у больных с умеренным/тяжелым ВПС рекомендуется катетерная абляция в условиях экспертного центра [2, 17].	IIa	C
Катетерная абляция в дополнение к имплантации ИКД показана пациентам с частой рецидивирующей мономорфной ЖТ, электрическим штормом при неэффективности медикаментозного лечения или перепрограммирования ИКД [2, 17].	I	C
Катетерная абляция рекомендуется пациентам с симптомной мономорфной устойчивой ЖТ при непереносимости антиаритмической терапии в условиях экспертного центра [2, 17].	IIa	C
Пациентам с ВСС в анамнезе и устойчивыми пароксизмами ЖТ показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора при отсутствии причин их развития [2, 17].	I	C
ИКД рекомендуется пациентам с ВПС и симптомной устойчивой ЖТ после электрофизиологического исследования и оценки гемодинамики [2, 17].	I	C
ИКД рекомендуется взрослым пациентам с ВПС при фракции выброса ЛЖ < 35%, наличием двух желудочков и сердечной недостаточности (II или III ФК по NYHA), несмотря на оптимальную медикаментозную терапию в течение ≥3 мес. [2, 17].	IIa	C
ИКД рекомендуется пациентам с ВПС и обмороками неизвестного происхождения в сочетании с тяжелой желудочковой дисфункцией или индуцируемой устойчивой ЖТ [2, 17].	IIa	C
ИКД следует рассматривать у пациентов с тетрадой Фалло с множественными факторами риска ВСС, включая дисфункцию ЛЖ, неустойчивую симптомную ЖТ, длительность комплекса QRS > 180 мс, наличие обширных рубцов ПЖ по данным МРТ или устойчивой ЖТ – спонтанной или индуцируемой при программируемой стимуляции желудочков [2, 17].	IIa	C
Имплантация ИКД может быть рассмотрена у пациентов с дисфункцией ПЖ (ФВ < 35%) при наличии дополнительных факторов риска [2, 17].	IIb	C

Примечание (Note): сино-атриальная реципрокная тахикардия, предсердная тахикардия, АВ-узловая реципрокная тахикардия; ВСС — внезапная сердечная смерть, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЛЖ — левый желудочек, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, ФВ — фракция выброса.

Таблица 7.1.2. Рекомендации по ЭКС
Table 7.1.2. Recommendations for the pacemaker

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Имплантация ЭКС рекомендуется взрослым пациентам с синдромом тахикардии-брадикардии при ВПС для предотвращения ВПРТ в случае безуспешной абляции или отсутствии возможности ее проведения [2].	IIa	C
Имплантация ЭКС рекомендуется пациентам с тяжелой формой ВПС и брадикардией (ЧСС в дневное время < 40 ударов/мин. или паузы > 3 сек) [2].	IIa	C
Имплантация ЭКС рекомендуется пациентам с ВПС и нарушением гемодинамики вследствие синусовой брадикардии или предсердно-желудочковой диссинхронии [2].	IIa	C
Имплантация ЭКС может быть рекомендована пациентам с умеренным ВПС при брадикардии (ЧСС в дневное время < 40 ударов в минуту или паузы > 3 сек) [2].	IIa	C

Примечание (Note): ВПРТ — внутрисердечная реципрокная тахикардия (IART — intra-atrial reciprocal tachycardia), ЧСС — частота сердечных сокращений (HR — heart rate), ЭКС — электрокардиостимулятор (pacemaker)

7.2. Кровохарканье

В современной литературе кровохарканье не рассматривается как ведущая причина смерти у больных с ВПС [2, 17]. При появлении кровохарканья следует выполнить рентгенографию органов грудной клетки с последующей КТ. Сопутствующую антикоагулянтную или дезагрегантную терапию следует временно прекратить [23, 220]. Рекомендуется назначение противокашлевых средств, при анемии — кровезаместительной терапии. У взрослых пациентов с ВПС, ЛГ и клинически значимым кровохарканьем следует рассмотреть возможность эндоваскулярной

эмболизации системно-легочных коллатеральных артерий (раздел 6.1.3.) [292].

При цианотичных ВПС, ВПС после паллиативных шунтирующих операций, кондуитов и др., с искусственными клапанами, инфекционным эндокардитом в анамнезе рекомендуется антибиотикопрофилактика в течение 6 месяцев после операции на период эпителизация протеза [2, 17]. В случае лихорадки неясного происхождения или наличии немотивированной потери веса, снижении работоспособности, головных болей и др. следует исключить эндокардит и церебральные абсцессы [2].

8. ОСОБЫЕ СОСТОЯНИЯ

8.1. Беременность

Пациенткам с ЛАГ-ВПС, в частности синдромом Эйзенменгера, беременность противопоказана. Информация о выборе контрацепции приведена в разделе 6.2. Факторами риска материнской смертности являются тяжелая ЛГ, поздняя госпитализация и, возможно, использование общей анестезии. Пациентки с синдромом Эйзенменгера требуют особого внимания в связи с дополнительными осложнениями: цианоз, сброс крови справа налево и парадоксальные эмболии. При синдроме Эйзенменгера материнская смертность составляет 30–60% (синкопе, тромбоэмболические осложнения, гиповолемия, кровохарканье, преэклампсия) [2, 210]. Большинство смертельных случаев происходит во время родов или в первые недели после родоразрешения [17, 211]. Во время беременности системная вазодилатация увеличивает сброс крови справа налево и уменьшает легочный кровоток, что приводит к увеличению цианоза и снижению СВ. Если пациентка отказывается от прерывания беременности, необходимо междисциплинарное взаимодействие опытных акушеров/гинекологов, кардиологов, анестезиологов, реаниматологов и неонатологов. Профилактика тромбоза может проводиться с помощью антагонистов витамина К или низкомолекулярных гепаринов. Назначение прямых оральных антикоагулянтов не рекомендуется [2, 292].

Фетальные и неонатальные риски связаны с низким СВ и цианозом. Материнская гипоксемия является наиболее важным предиктором исхода. Часто случаются выкидыши. В случае наступления беременности пациентки должна наблюдаться мультидисциплинарной командой при участии эксперта по ЛГ в специализированном учреждении для лечения беременных с сердечно-сосудистой патологией.

Беременным с впервые выявленной ЛГ проводится стандартное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями. ЭхоКГ является ключевым методом диагностики [2, 9, 292]. Другие диагностические шаги планируются индивидуально. Так, КПОС рекомендуется только в том случае, если исследование может помочь в установлении диагноза и принятии важных терапевтических решений. Данное исследование должно быть выполнено в специализированном центре. Консультация врачом-генетиком проводится при отягощенном семейном анамнезе. Наблюдение в третьем триместре может потребовать частых еженедельных посещений. На каждом визите должна проводиться детальная оценка, включая определение сатурации кислорода в крови и оценку функции ПЖ. При наличии клинических проявлений пациенткам может потребоваться постельный режим. Риск развития тромбоэмболий очень высок, поэтому должно быть обсуждено назначение антикоагулянтной терапии. Пациентки с ХСН могут нуждаться в назначении диуретиков, следует учитывать возможный дефицит железа. Беременность при ЛАГ — состояние высокого риска, поэтому в обязательном порядке должно обсуждаться назначение специфического лечения. Стратификацию риска следует проводить так же, как у всех пациентов с ЛАГ. До настоящего времени отсутствуют доказательства в пользу применения последовательной комбинированной терапии в сравнении с назначением стартовой комбинированной терапии у беременных пациенток. Бозентан и другие АРЭ ассоциируются с эмбриопатией и должны быть отменены, если это не приведет к значительному увеличению риска для матери [5, 9, 292]. Когорта пациенток с положительным вазореактивным тестом и хорошим ответом на терапию БКК имеют более низкий риск осложнений, терапия БКК должна быть продолжена.

ЛАГ-специфическая терапия должна быть оптимизирована: возможно назначение ИФДЭ5 силденафила, с которым накоплен наибольший опыт. При ЛАГ ФК IV (ВОЗ). тяжелой правожелудочковой ХСН показана комбинированная терапия с применением ингаляционного илоprostа [2, 9, 23, 292]. Применение АРЭ и риоцигуата во время беременности противопоказано с учетом тератогенного действия препаратов.

Роды должны проводиться в экспертном центре, где доступны процедуры экстракорпоральной мембранной оксигенации и экстренная трансплантация. Возможны естественное родоразрешение и кесарево сечение. Артериальная гипотония требует немедленного лечения с восполнением объема и, при необходимости, назначением вазопрессоров. Во время родов можно рассмотреть вопрос о применении простаноидов [292].

8.2. Интенсивная терапия и интервенционное лечение

Пациенты с ЛАГ с правожелудочковой ХСН и/или перенесшие хирургическое вмешательство требуют интенсивного лечения. Общие принципы включают лечение триггерных факторов (анемия, аритмии, инфекции, сопутствующие заболевания), оптимизацию преднагрузки ПЖ (диуретики) и постнагрузки (ЛАГ-специфические препараты), улучшение СВ (инотропные средства) и поддержание артериального давления (вазопрессоры) [1, 9, 23].

Дополнительные меры включают веноартериальную экстракорпоральную мембранную оксигенацию, баллонную предсердную септостомию, выполнение операции наложения анастомоза по Поттсу, трансплантацию легких или комплекса сердце-легкие. В случае предшествующей операции с наложением заплаты межпредсердной перегородки, проведение предсердной септостомии может быть технически затруднено или невозможно. Интервенционное создание анастомоза Поттса рассматривается в настоящее время как экспериментальная процедура [2, 19].

При синдроме Эйзенменгера обширный спектр сопутствующих заболеваний осложняет анестезию и ведение интенсивной терапии. Важно контролировать уровень гемоглобина, целевые значения адаптированы к насыщению O_2 . Смертность высока даже при плановых хирургических вмешательствах и/или анестезии (4–7%) [2, 17]. Поскольку механическая поддержка кровообращения, как правило, исключается при синдроме Эйзенменгера, эскалацию лечения (например, инвазивная вентиляция, заместительная почечная терапия) следует рассматривать в контексте общего прогноза.

Веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация может применяться в отдельных случаях правожелудочковой и/или дыхательной недостаточности как промежуточная процедура до выздоровления или трансплантации [1, 2, 4, 9].

9. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ

При подозрении на наличие ЛГ рекомендуется направлять больных в экспертный центр для дообследования и решения вопроса об операбельности [1, 4, 11, 19]. В группу скрининга ЛАГ входят все пациенты с хирургической коррекцией ВПС в анамнезе.

Больным в случае выявления клинических признаков и симптомов ЛГ рекомендуется проведение ЭхоКГ. При средней/высокой вероятности наличия ЛГ по данным ЭхоКГ следует провести комплексное обследование для уточнения диагноза, установления операбельности, определения тактики лечения [3, 4, 5, 19, 294].

Поскольку алгоритм лечения ЛАГ в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. является неспецифичным для ВПС, эксперты адаптировали алгоритм Кельнского консенсуса, который учитывает особенности данной группы пациентов и включает

хирургические подходы, общие меры, поддерживающую и специфическую терапию ЛАГ (рис. 9.1.) [11].

Для определения лечебной стратегии проводится инвазивное исследование — катетеризация правых отделов сердца как «золотой» стандарт диагностики, при необходимости, катетеризация левых отделов сердца [1, 2–5, 9,19].

Решение о выборе лечебной тактики у пациентов с ЛГ при ВПС должно приниматься в экспертном центре ЛГ междисциплинарным консилиумом, включающим терапевтов, рентгенологов, кардиохирургов с достаточным опытом лечения ЛГ. После установления диагноза всем пациентам показаны начальные мероприятия, связанные с соблюдением общих рекомендаций и назначением поддерживающей терапии. Пациентам с ЛАГ-ВПС назначают ЛАГ-специфическую монотерапию в виде АРЭ и/или ИФДЭ5. ЛАГ-специфическая терапия может быть назначена в экспертном центре после проведения соответствующих диагностических процедур. Предоперационная подготовка может включать назначение ЛАГ-специфической терапии сроком до 6 мес. При сохранении симптомов, несмотря на проведение специфической монотерапии, назначается комбинация препаратов, включая протаноиды. Если резервы медикаментозной терапии исчерпаны,

возможно проведение баллонной септостомии и/или трансплантации легких/комплекса сердце-легкие (рис. 9.1) [2, 9, 19].

10. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

План наблюдения за пациентами с ЛАГ-ВПС в целом соответствует общим рекомендациям ESC/ERS, включая клиническую оценку, ФК (ВОЗ), ЭКГ, Т6МХ, кардиопульмональный нагрузочный тест, ЭхоКГ и лабораторные исследования [1, 4, 9, 295–297]. Течение ЛАГ-ВПС, как правило, более доброкачественное по сравнению с другими формами патологии. Это означает, что интервалы между визитами наблюдения, как правило, могут быть более длительными.

Всем пациентам требуется регулярное обследование в экспертном центре по ЛГ. Частота визитов устанавливается индивидуально, но не реже одного раза в год (табл. 10.1., табл. 10.2.). В комплекс диспансерного наблюдения включаются ЭКГ, ЭхоКГ, Т6МХ с пульсоксиметрией. Дальнейшее наблюдение пациентов осуществляется с интервалом 6–12 месяцев [2, 17]. Анализ газов артериальной крови обычно не требуется, достаточно проведения пульсоксиметрии. Для подтверждения диагноза достаточно первичной КПОС, далее инвазивное обследование

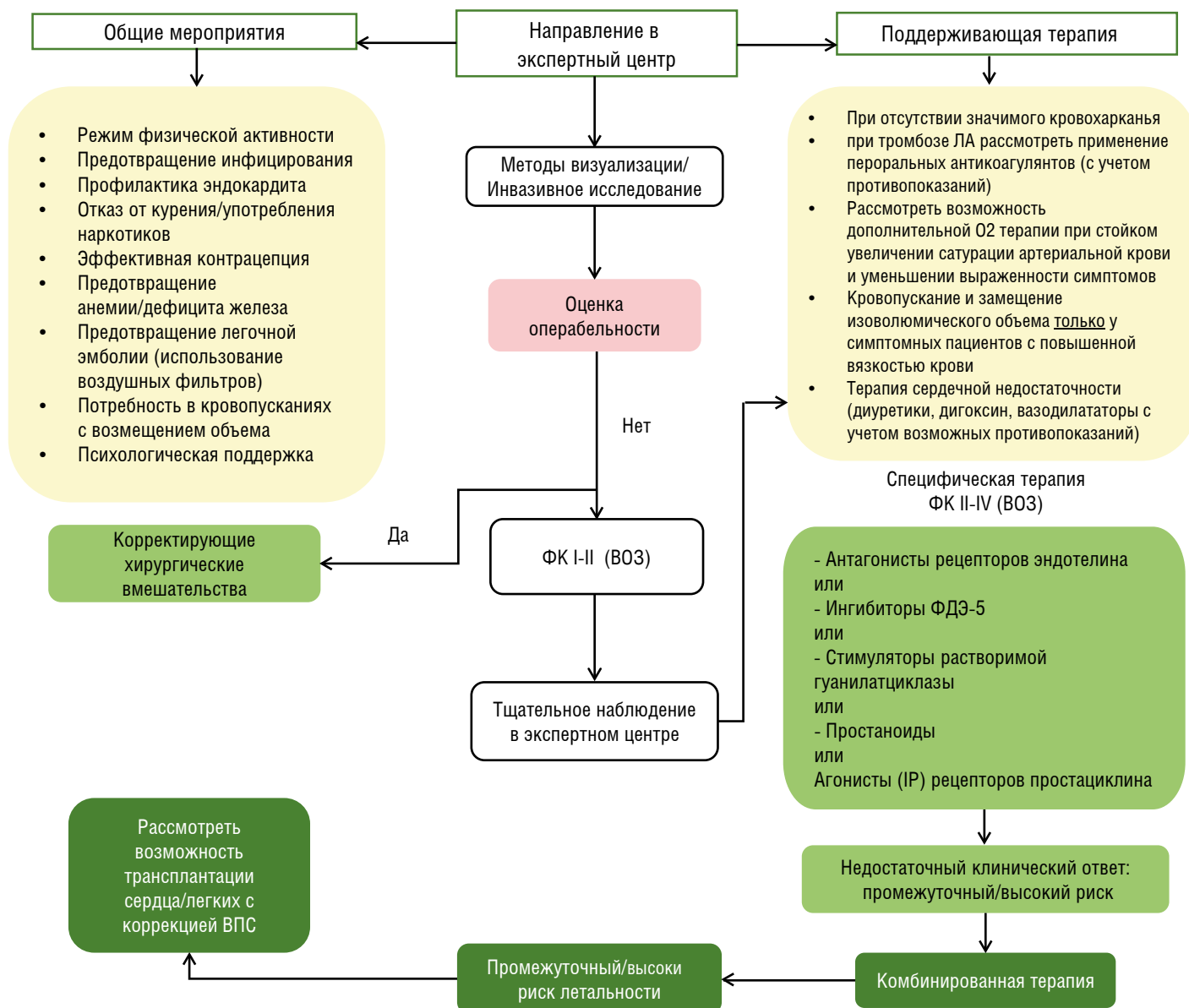


Рисунок 9.1. Алгоритм диагностики и лечения ЛАГ-ВПС [11]
Figure 9.1. Algorithm for the diagnosis and treatment of PAH-CHD [11]

Таблица 10.1. Меры профилактики и особенности диспансерного наблюдения
Table 10.1. Preventive measures and features of dispensary observation

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется регулярное обследование больных с ЛГ при ВПС в экспертном центре (физикальный осмотр, пульсоксиметрия, лабораторные исследования, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография) не реже одного раза в год [1, 4, 9].	I	C
Рекомендуется проводить динамическое наблюдение за больными после коррекции ВПС с проведением неинвазивного скрининга ЛГ каждые 6 мес. [1,2,4].	IIa	B
Рекомендуется осуществлять наблюдение за больными ЛАГ после коррекции ВПС при назначении ЛАГ-специфической терапии каждые 6–12 месяцев для оценки результатов терапии и решения вопроса о тактике ведения [1, 17, 19].	I	B
После операции коррекции ВПС у всех больных рекомендуется оценивать функциональный статус (ФК, Т6МХ) каждые 6 месяцев [2, 17, 19].	I	C
После операции коррекции ВПС всем больным рекомендуется регулярное проведение ЭхоКГ каждые 6 месяцев [2, 9, 17].	I	C
Контрольная КПОС рекомендуется для определения тактики ведения больных с ЛАГ-ВПС каждые 6–12 месяцев [2, 9, 17].	I	C
Рекомендуется ежемесячный контроль МНО у всех больных, получающих антагонисты витамина К [1, 2, 9, 11].	I	C
Рекомендуется ежемесячный контроль гемоглобина и ферментов печени (АСТ и АЛТ) в крови при назначении АРЭ [1, 2, 4, 11].	I	C

следует повторять в том случае, если имеется диагностическое обоснование или произошли клинически значимые изменения. Убедительных данных в пользу проведения повторной КПОС при некорригированных пороках не получено.

Оценка риска проводится так же, как и при других формах ЛАГ; однако следует отметить особые аспекты при наличии двунаправленного шунта, когда ДЛА примерно соответствует системному давлению. Правожелудочковая ХСН возникает реже, чем при ЛАГ после хирургического закрытия или ИЛГ. Степень тяжести зависит от соотношения Qp/Qs, которое возможно контролировать с помощью пульсоксиметрии. На качество жизни и прогноз оказывают влияние, главным образом, сопутствующая патология или осложнения [2, 17, 19, 294].

При сохранении шунтов у больных с некорригированными ВПС синкопе возникают редко. Вместе с тем следует учитывать неврологическую симптоматику, возможный риск нарушений мозгового кровообращения или внутричерепных абсцессов при проявлениях гипервязкости крови.

После хирургической/ эндоваскулярной коррекции ВПС пациенты находятся на диспансерном учёте, как минимум, в течение года. Пациенты с дисфункцией ЛЖ, остаточным шунтом, ЛАГ, аортальной регургитацией, обструкции выносящего тракта желудочков сердца должны наблюдаться ежегодно в специализированных центрах. У пациентов с небольшим врожденным или остаточным ДМПП/ ДМЖП при сохранной функции ЛЖ, отсутствии ЛГ и других поражений возможно рассматривать визиты наблюдения с интервалом 3–5 лет. После эндоваскулярного вмешательства необходимо регулярное наблюдение в течение первых 2 лет, далее в зависимости от результата — каждые 2–4 года.

При определении кратности наблюдения следует руководствоваться наличием симптомов ХСН, состоянием гемодинамики, наличием нарушений ритма сердца, гипоксемии и др. Риск развития полной атриовентрикулярной блокады требует особого внимания у пациентов после закрытия ДМПП/ДМЖП в случае развития бифасцикулярной блокады или транзиторной трехпучковой блокады. ЭхоКГ позволяет установить наличие

аортальной или трикуспидальной регургитации, остаточного шунта, дисфункции желудочков, повышение ДЛА, развитие субаортального стеноза. ЭхоКГ должна проводиться при ухудшении состояния пациентов.

При любом типе ВПС, при коррекции которого использовались синтетические материалы/протезы, при наличии показаний осуществляется профилактика бактериального эндокардита в течение 6 месяцев после операции или пожизненно, если сохраняются резидуальные шунты или регургитация на клапанах. Профилактика эндокардита проводится при выполнении стоматологических вмешательств, сопровождающихся повреждением слизистой оболочки ротовой полости (экстракция зуба, манипуляции в периапикальной зоне зуба и т.д.). Профилактика инфекционного эндокардита заключается в приёме внутрь или внутривенном введении за 30–60 минут до процедуры амоксициллина в дозе 50 мг/кг, но не более 2 гр. (при аллергии на пенициллин или ампициллин используется клиндамицин в дозе 20 мг/кг, но не более 600 мг) [2].

Таблица 10.2. Методы обследования в ходе диспансерного наблюдения**Table 10.2. Methods of examination during dispensary observation**

Методы исследования	Кратность в течение 12 мес.
Осмотр кардиолога	1–2
Электрокардиография	1–2
Эхокардиография	1–2
Пульсоксиметрия	1–2
Тест с физической нагрузкой (Т6МХ, при необходимости кардиопульмональный нагрузочный тест)	1–2
Лабораторные тесты *	1–2
NT-proBNP	3–4
КПОС	1–2

При динамическом наблюдении за больными с синдромом Эйзенменгера следует учитывать следующие прогностические параметры:

- Натрийуретический пептид В-типа (BNP)
- Почечные функциональные пробы
- Функциональный класс (ВОЗ)
- Клинические признаки ХСН
- Синкопе
- Сердечные аритмии
- Насыщение O_2 в состоянии покоя
- Кардиопульмональный нагрузочный тест: артериальное давление, тахикардия
- Т6МХ: дистанция, пульсоксиметрия
- КПОС: ЛСС/шунтирующий кровоток

11. ТРЕБОВАНИЯ К ЭКСПЕРТНОМУ ЦЕНТРУ

Согласно рекомендациям ESC/ERS экспертные центры по проблеме ЛГ обязаны проводить клинические исследования, участвовать в клинических исследованиях, регистрах, а также обучении и повышении квалификации врачей [4]. В отличие от предлагаемого минимального количества для лечения пациентов с ЛГ/ЛАГ в рекомендациях ESC/ERS, точные показатели для пациентов с ВПС пока не установлены.

Успешное ведение пациента с ЛАГ и ВПС требует участия мультидисциплинарной команды, включающей экспертов-кардиологов, сердечно-сосудистых и торакальных хирургов, анестезиологов, пульмонологов, гематологов, инфекционистов, акушеров, диагностов, генетиков, среднего медицинского персонала.

Экспертный центр должен:

- 1) располагать высококвалифицированным персоналом:
 - как минимум, один кардиохирург;
 - как минимум, один рентгенэндоваскулярный хирург;
 - как минимум, два консультанта (кардиологи и/или пульмонологи) (специализация в области ЛГ);
 - врач-радиолог (эксперт в области ЛГ);
 - врач-кардиолог со специализацией ЭхоКГ;
 - квалифицированная медицинская сестра;
 - специалист по психологической помощи и социальной адаптации пациентов;
 - обмен информацией (телефон, интернет).
- 2) иметь палаты для больных с ЛГ, отделение интенсивной терапии (ЭКМО, бронхоскопия), поликлиническое отделение, диагностическую службу (ЭхоКГ, КТ, радионуклидная лаборатория, МРТ, УЗИ, нагрузочные пробы, оценка легочной функции, оценка гемодинамики);
- 3) располагать установленными связями с другими диагностическими и лечебными службами:
 - генетическая лаборатория;
 - ревматологический центр;
 - центр планирования семьи;
 - хирургический стационар (опыт в области ЛГ);
- 4) осуществлять анализ клинических исходов (в том числе анализ выживаемости больных);
- 5) участвовать в РКИ у пациентов ЛГ, включая фазы II и III;
- 6) проводить образовательные программы;
- 7) взаимодействовать с ассоциациями пациентов.

Приложение 1. ВПС с развитием легочной гипертензии [12]

1. ВПС с увеличением притока в малый круг кровообращения Прекапиллярная ЛГ	1.1. ВПС с претрикуспидальным сбросом 1.1.1. Аномальный дренаж легочных вен 1.1.1.1. Частичный аномальный дренаж легочных вен с ДМПП или без него 1.1.1.2. Тотальный аномальный дренаж легочных вен с ДМПП* 1.1.2. ДМПП 1.1.3. Атриовентрикулярный канал, неполная форма* 1.2. ВПС с посттрикуспидальным сбросом крови 1.2.1. ДМЖП 1.2.2. ОАП 1.2.3. Дефект аорто-легочной перегородки 1.3. Сложные ВПС с наличием посттрикуспидального сброса крови 1.3.1. Атриовентрикулярный канал, полная форма* 1.3.2. Общий артериальный ствол 1.3.3. Двойное отхождение сосудов от правого/левого желудочка с ДМЖП, и/или ДМПП, и/или ОАП без стеноза ЛА 1.3.4. Транспозиция магистральных сосудов с ДМПП, и/или ОАП, и/или ДМЖП без стеноза ЛА 1.3.5. Сложные комбинированные ВПС со сбросом на уровне перегородок сердца (атриовентрикулярная и вентрикулоартериальная дискордантность, criss-cross сердце и другие с ДМЖП, и/или ДМПП, и/или ОАП без стеноза ЛА) 1.3.6. Функционально единственный желудочек сердца без стеноза ЛА 1.3.6.1. В том числе синдром гипоплазии левых отделов сердца 1.4. ВПС с сегментарным увеличением легочного кровотока 1.4.1. Отхождение правой/левой ветви ЛА от восходящей аорты 1.4.2. Большие аорто-легочные коллатеральные артерии без стенозирования при сложных ВПС 1.4.3. Отхождение ЛА от ОАП или больших аорто-легочных коллатеральных артерий без стенозирования при сложных ВПС 1.5. Другие ВПС с увеличенным легочным кровотоком 1.6. Комбинация ВПС с увеличенным легочным кровотоком
--	--

2. ВПС с затруднением оттока из малого круга кровообращения Посткапиллярная ЛГ	2.1. Стеноз и/или гипоплазия легочных вен 2.2. Трехпредсердное сердце 2.3. Врожденный порок (стеноз и/или недостаточность) системного атриовентрикулярного клапана 2.4. Рестриктивное межпредсердное сообщение при атрезии артериального атриовентрикулярного клапана или порок артериального атриовентрикулярного клапана (стеноз и/или недостаточность) у больных с унiventрикулярной гемодинамикой 2.5. Врожденный порок (стеноз и/или недостаточность) аортального клапана 2.6. Коарктация, гипоплазия или перерыв дуги аорты 2.7. Патология системного желудочка при ВПС 2.7.1. Гипоплазия системного желудочка 2.7.2. Фиброэластоз эндокарда системного желудочка 2.7.3. Выраженная гипертрофия системного желудочка 2.7.4. Длительное функционирование морфологически правого желудочка в условиях системной циркуляции 2.7.5. Выраженное вторичное снижение функциональной способности системного желудочка при ВПС 2.7.5.1. при патологии коронарных артерий (аномальное отхождение коронарных артерий от ЛА, коронаро-сердечные и коронаро-легочные фистулы и др.) 2.7.5.2. при патологии коронарных вен (стеноз или атрезия коронарного синуса и др.) 2.7.5.3. вторичное снижение функциональной способности системного желудочка вследствие других ВПС 2.8. Кардиомиопатия, развившаяся пренатально 2.9. Новообразования с обструкцией левых отделов сердца, развившиеся пренатально 2.10. ВПС с сегментарным затруднением оттока из малого круга кровообращения 2.10.1. Стеноз части легочных вен или коллектора с частичным аномальным дренажем легочных вен 2.11. Другие ВПС с затруднением оттока из малого круга кровообращения 2.12. Комбинация ВПС с затруднением оттока из малого круга кровообращения
3. Комбинированные ВПС с увеличением притока и затруднением оттока из малого круга кровообращения	

* помимо прекапиллярного может иметься посткапиллярный компонент ЛГ

Приложение 2. Методика проведения теста 6-минутной ходьбы [1]

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

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

Во время проведения теста можно идти за пациентом, не форсируя темп его ходьбы. Каждые 60 секунд следует поощрять пациента, произнося спокойным тоном фразы: «Все хорошо» или «Молодец, продолжайте». Нельзя информировать пациента о пройденной дистанции и оставшемся времени. Если пациент замедляет ходьбу, можно напомнить о том, что он может остановиться, отдохнуть, прислониться к стене, а затем, как только почувствует, что может идти, продолжить ходьбу. По истечении 6 минут следует попросить пациента остановиться и не

двигаться, пока не будет измерено пройденное расстояние. Необходимо измерить расстояние с точностью до 1 м, затем предложить пациенту присесть и наблюдать за ним, как минимум, 10 минут. В это время он может заполнить форму оценки одышки по Боргу. Не следует сообщать пациенту дистанцию, пройденную в любом из тестов.

Приложение 3. Шкала оценки одышки по Боргу [1]

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

Приложение 4. Клинические исследования специфических легочных вазодилататоров у взрослых с прекапиллярной ЛГ при ВПС [229]

Исследование, первый автор, год публикации, дизайн	Число пациентов	Средний возраст, лет	Препарат	Фоновый препарат	Продолжительность терапии	Эффективность препарата
Раздел 1. Пациенты с синдромом Эйзенменгера при простых (ДМЖП и ДМПП) ВПС						
BREATHE-5, Galie et al., 2006 [15], РКИ	54	37,2–44,2**	бозентан	13% – БКК	16 нед.	Улучшились ЛСС****, среднее ДЛА и Т6МХ
Продленная фаза BREATHE-5, Gatzoulis et al., 2008 [16]	37	37,2–45,9**	бозентан	нет данных	40 нед.	Улучшился Т6МХ
Gatzoulis et al., 2005 [17], проспективное	10	42	бозентан	нет	3 мес.	Улучшились Т6МХ, SatO ₂ и Эхо-КГ показатели
Kotlyar et al., 2006 [18], проспективное	23	37	бозентан	74% – нет, 26% – переключение с трепростинила*** или берапроста***	15 мес.	Улучшились ФК и SatO ₂ , у ранее не получавших терапию — Т6МХ
Kaya et al., 2012 [19], проспективное	23	31	бозентан	нет	24 мес.	Улучшились систолическое ДЛА, Т6МХ, ФК, SatO ₂ и функция ПЖ
Zhang et al., 2011 [20], проспективное	84	28	силденафил	нет	12,3 мес.	Улучшились Т6МХ, одышка по Боргу, SatO ₂ , ДЛА и ЛСС
Chau et al., 2007 [21], проспективное	7 (54%)*	37	силденафил	нет	6 мес.	Улучшились систолическое и среднее ДЛА, ЛСС, ФК и SatO ₂ , Т6МХ не изменился
Раздел 2. Пациенты с синдромом Эйзенменгера при сложных (полная форма АВК, ТМА, ОАС, АЛА, функционально ЕЖС) ВПС						
Díaz-Caraballo et al., 2009 [22], проспективное	10	36	бозентан	нет	25 мес.	Улучшились Т6МХ и ФК
Раздел 3. Смешанные группы пациентов с синдром Эйзенменгера при «простых» (ДМЖП, ДМПП, ОАП) и «сложных» (АДЛВ, полная форма АВК, ДОС от ПЖ, ТМА, КТМС, АЛА с ДМЖП и/или ОАП, ДАЛП, ОАС, функционально ЕЖС, цианотичные пороки после системно-легочных анастомозов или реконструкции путей оттока из ПЖ) ВПС						
MAESTRO, Gatzoulis et al., 2019 [38], РКИ	226	32	мацитентан	27% – ИФДЭ5	4 мес.	Т6МХ**** и ФК не изменились, улучшились ЛСС и NT-proBNP
Ibrahim et al., 2006 [23], проспективное	11	31,9	бозентан	нет	16 нед.	Улучшились Т6МХ и одышка по Боргу, качество жизни не улучшилось
Poindron et al., 2006 [24], ретроспективное	11	34	бозентан	нет	6 мес.	Улучшились Т6МХ, одышка по Боргу, ФК и SatO ₂
D'Alto et al., 2007 [25], проспективное	22	38	бозентан	нет	12 мес.	Улучшились ФК, SatO ₂ , Т6МХ, одышка по Боргу, ЛСС, СВ
Monfredi et al., 2011 [26], ретроспективное	39	40,7	бозентан	нет	2,1 года	Улучшился Т6МХ у пациентов без синдрома Дауна
Williams et al., 2012 [27], проспективное	24	38,5–40,8**	бозентан	нет	38-40 мес.	При «сложных» ВПС улучшились Т6МХ; BNP, peakVO ₂ и SatO ₂ не изменились
D'Alto et al., 2013 [28], проспективное	74	38	бозентан	нет	13,6 мес.	Улучшились ФК, Т6МХ, легочный кровоток и ЛСС,
Zuckerman et al., 2011 [29], ретроспективное	17	32,2	амбризентан	12% – нет, 88% – переключение с бозентана или ситаксентана***	2,5 года	Улучшились Т6МХ, ФК и SatO ₂

Garg et al., 2007 [30], проспективное	21 (48,3%)*	25,9	силденафил	нет	18,7 мес.	Улучшились ФК, Т6МХ, среднее ДЛА, ЛСС, СИ и SatO ₂
Iversen et al., 2010 [31], РКИ	21	42	бозентан, затем силденафил	нет	9 мес.	Бозентан улучшил Т6МХ****, легочный кровоток и ЛСС. Добавление силденафила дополнительно не улучшило Т6МХ****, но повысило SatO ₂
Zeng et al., 2011 [32], проспективное	55	23,7-32,2**	силденафил	нет	12 нед.	Улучшились Т6МХ, легочный кровоток и ЛСС
Abd El Rahman et al., 2014 [33], проспективное	40	35,5	бозентан	нет	24 нед.	Улучшились Т6МХ, NT-proBNP, функция ПЖ, ПП и ЛЖ
Tay et al., 2011 [34], проспективное	12	34,3	силденафил	нет	3 мес.	Улучшились Т6МХ, ФК и качество жизни
Sun et al., 2013 [35], ретроспективное	121	30	силденафил	нет	35,8 мес.	Улучшились выживаемость, Т6МХ, ФК, легочный кровоток и ЛСС
Chon et al., 2017 [36], проспективное	11	44,2	ингаляционный илопрост	18% – БКК	48 нед.	Улучшились систолическое и среднее ДЛА, ЛСС, Т6МХ, ФК, SatO ₂ и функция ПЖ
El-Kersh et al., 2018 [37], проспективное	4	20-66	селексилаг	100% – АРЭ + иФДЭ-5	нет данных	Улучшился ФК

Раздел 4. Пациенты с ЛАГ после радикальной коррекции «простых» (ДМЖП, ДМПП и ОАП) ВПС

EARLY, Galiè et al., 2008 [48], РКИ	32 (17,3%)*	44,2–45,2**	бозентан	31% – БКК 15% – силденафил	6 мес.	Улучшились ЛСС****, среднее ДЛА, СИ, NT-pro-BNP, время до клинического ухудшения, Т6МХ**** не изменился
COMPASS-2, McLaughlin et al., 2015 [89], РКИ	20 (6%)*	53,9	бозентан	100% – силденафил	39,7–38 мес.	Риск прогрессирования ЛАГ**** и NT-proBNP не изменились, Т6МХ улучшился
SERAPHIN, Pulido et al., 2013 [49], РКИ	62 (8,4%)*	44,5–46,7**	мацитентан	61,4% – иФДЭ-5 5,4% – простаноиды	103,9 нед.	Снизился риск прогрессирования ЛАГ****, улучшились Т6МХ, ФК, время до фатального исхода или госпитализации вследствие ЛАГ
SUPER, Galiè et al., 2005 [50], РКИ	18 (6,5%)	47–51**	силденафил	нет	12 нед.	Улучшились Т6МХ****, ФК, среднее ДЛА и ЛСС
PATENT-1, Ghofrani et al., 2013 [51], РКИ	35 (7,9%)*	49–51**	риоцигуат	44% – АРЭ 6% – простаноиды	12 нед.	Улучшились Т6МХ****, индекс одышки по Боргу, ФК, ЛСС, NT-proBNP и время до клинического ухудшения
Post-hoc анализ подгруппы ВПС из PATENT-1, Rosenkranz et al., 2015 [54]	35	38	риоцигуат	34% – АРЭ 9% – простаноиды	12 нед.	Улучшились Т6МХ****, ФК, ЛСС и NT-proBNP
PATENT-2, продленная фаза PATENT-1, Rubin et al., 2015 [52]	33 (8,3%)*	50	риоцигуат	50% – АРЭ или простаноиды	2 года	Улучшились Т6МХ и ФК
GRIPHON, Sitbon et al., 2015 [53], РКИ	110 (9,5%)*	48,1	селексилаг	20,4% – нет 14,7% – АРЭ 32,4% – иФДЭ-5 32,5% – АРЭ+иФДЭ-5	70,7 нед.	Снизился риск прогрессирования ЛАГ****, улучшились Т6МХ и NT-proBNP

Post-hoc анализ подгруппы ВПС из GRIPHON, Beghetti et al., 2019 [55]	110	40,3	селексиаг	31,8% - нет 16,4% - АРЭ 33,6% - иФДЭ-5 18,2% - АРЭ + иФДЭ5	76,9 нед.	Снизился риск прогрессирования ЛАГ****
Раздел 5. Смешанные группы пациентов с синдромом Эйзенменгера, ЛАГ с лево-правым сбросом, малыми/сопутствующими дефектами или состоянием после коррекции при «простых» (ДМЖП, ДМПП, ОАП) и «сложных» (полная форма АВК, ДОС от ПЖ, ТМА, КТМС, АЛА с ДМЖП и/или ОАП, ДАЛП, ОАС, гемитрункус, функционально ЕЖС, цианотичные пороки после системно-легочных анастомозов) ВПС						
Schulze-Neick et al., 2005 [56], проспективное	33	43	бозентан	нет	2,1 года	Улучшились Т6МХ, ФК и систолическое ДЛА
Sitbon et al., 2006 [57], ретроспективное	27	35	бозентан	15% – простаноиды	18,3 мес.	Улучшились Т6МХ и ФК, легочный кровоток и ЛСС
Benza et al., 2006 [58], ретроспективное	24	50	бозентан	33% – простаноиды	12 мес.	Улучшились систолическое и среднее ДЛА, давление в ПП, ЛСС и ФК
Apostolopoulou et al., 2007 [59], продленная фаза исследования Apostolopoulou et al., 2005 [60], проспективные	19	22	бозентан	нет	16 нед. [60], 2 года [59]	ФК улучшился через 16 нед. и 2 года; Т6МХ, одышка по Боргу, реакVO ₂ и время физической нагрузки улучшились через 16 нед., но через 2 года вернулись к исходным
Diller et al., 2007 [61], ретроспективное	18	41	бозентан	нет	29 мес.	Улучшились Т6МХ и ФК
Durongpisitkul et al., 2008 [62], ретроспективное	11	51,1	бозентан	нет	6 мес.	У пациентов синдромом Эйзенменгера улучшились Т6МХ и SatO ₂
Duffels et al., 2009 [63], ретроспективное	58	42	бозентан	нет	22 мес.	У пациентов без синдрома Дауна улучшились Т6МХ и качество жизни
Vis et al., 2013 [64], проспективное	64	36–46**	бозентан	нет	3,5 года	При отсутствии синдрома Дауна улучшились Т6МХ и УО
Baptista et al., 2013 [65], проспективное	14	37,1	бозентан	нет	6 мес.	Улучшились Т6МХ и ФК
Ye et al., 2014 [66], проспективное	24	23,8	бозентан	нет	6 мес.	Улучшились среднее ДЛА, Т6МХ и ФК
Herbert et al., 2017 [67], проспективное	15	38	мацитентан	60% – переключение с бозентана 33% – силденафил 7% – тадалафил***	289 дней	Улучшились Т6МХ и SatO ₂
Blok et al., 2017 [68], проспективное	40	45	мацитентан	100% – переключение с бозентана	6 мес.	Улучшились ФК, NT-pro-BNP, TAPSE, Т6МХ не улучшился
D'Alto et al., 2012 [44], проспективное	32	37,1	силденафил	100% – бозентан	6 мес.	Улучшились ФК, Т6МХ, одышка по Боргу, SatO ₂ , NT-proBNP, легочный кровоток и ЛСС
Lu et al., 2010 [69], проспективное	60	≥ 18	силденафил	нет	12 нед.	Улучшились Т6МХ****, одышка по Боргу, ФК, среднее ДЛА, СИ и ЛСС
Zeng et al., 2011 [70], проспективное	55	26,6–32,2**	силденафил	нет	12 нед.	Улучшились Т6МХ и ЛСС
EIGER, Cha et al., 2013 [71], проспективное	13	45	ингаляционный илопрост	нет	24 нед.	Улучшились Т6МХ, функция ПЖ и качество жизни; ДЛА и ЛСС не изменились
Chon et al., 2017 [72], проспективное	11	44,2	ингаляционный илопрост	18,2% – БКК	48 нед.	Улучшились систолическое и среднее ДЛА, ЛСС, ФК, SatO ₂ и функция ПЖ

Раздел 6. Пациенты с сегментарной ЛГ

Schuuring et al., 2013 [74], проспективное	7	32	бозентан	нет	12 мес.	Улучшились ФК, Т6МХ
Lim et al., 2008 [75], проспективное	5	28	силденафил	нет	3–6 мес.	Улучшился Т6МХ

Раздел 7. Пациенты с ЛГ после операции Фонтена

TEMPO, Hebert et al., 2014 [77], РКИ	75	20,3	бозентан	нет	14 нед.	Улучшились peakVO ₂ ^{****} , продолжительность нагрузки и ФК
Bowater et al., 2012 [78], проспективное	8	32,7	бозентан	нет	6 мес.	Улучшились систолическая функция системного желудочка и ФК
<i>Schuuring et al., 2013 [81], РКИ</i>	42	28	бозентан	нет	6 мес.	PeakVO ₂ ^{****} , физическая активность, качество жизни и NT-proBNP не улучшились
Derk et al., 2015 [79], проспективное	10	34	бозентан	нет	4 мес.	Улучшились Т6МХ и СВ
Agnoletti et al., 2017 [82], проспективное	8	25,5	мацитентан	нет	6 мес.	Улучшились ЛСС, СИ и ФК
Cedars et al., 2016 [83], РКИ	28	18–35	амбризентан	нет	12 нед.	Улучшились peakVO ₂ ^{****} и соотношение эквивалента вентилиции для кислорода; качество жизни** не изменилось
Giardini et al., 2008 [84], РКИ	27	22,2	силденафил	нет	однократный прием	Улучшилось peakVO ₂ ^{****} , легочный кровоток и СИ
Van De Bruaene et al., 2014 [85], проспективное	10	19,6	силденафил	нет	однократный прием	Улучшались ЛСС и СИ в покое и при физической нагрузке
Rhodes et al., 2013 [86], РКИ	18	17	ингаляционный илопрост	нет	однократная ингаляция	Улучшился кислородный пульс при пиковой нагрузке**** и peakVO ₂ ^{****}

Жирным шрифтом выделены наиболее значимые РКИ, *курсивом* – исследования, не показавшие эффективность препарата. * – % пациентов с ВПС от общего числа (если в исследование включались пациенты с ЛАГ другой этиологии), ** – колебания среднего возраста в разных подгруппах, *** – препарат не зарегистрирован в РФ, **** – первичные конечные точки исследований (при наличии).

АВК – атриовентрикулярный канал, АДЛВ – аномальный дренаж легочных вен, АЛА – атрезия легочной артерии, АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ДАЛП – дефект аорто–легочной перегородки, ДЛА – давление в легочной артерии, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, ДОО – двойное отхождение сосудов, ЕЖС – единственный желудочек сердца, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ИФД35 – ингибиторы фосфолипазы-5, КТМС – корригированная транспозиция магистральных сосудов, ЛЖ – левый желудочек, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ОАП – открытый артериальный проток, ОАС – общий артериальный ствол, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, ТМА – транспозиция магистральных артерий, УО – ударный объем, ФК – функциональный класс, Эхо–КГ – эхокардиография, BNP – мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, SatO₂ – сатурация капиллярной крови кислородом, peakVO₂ – пиковое потребление кислорода, Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Приложение 5. Информация для пациентов

• ЛГ устанавливается при повышении давления в сосудах легких. При наличии дополнительных признаков определяется ЛАГ, которая является одной из форм ЛГ. Это редкое сосудистое заболевание характеризуется постепенным развитием и, при отсутствии лечения, приводит к тяжелым последствиям.

• ВПС — дефект в структуре сердца и (или) крупных сосудов, присутствующий с рождения. Большинство пороков нарушают ток крови внутри сердца или по большому и малому кругам кровообращения. Пороки сердца являются наиболее частыми врожденными дефектами.

• У больных с ВПС может развиваться как ЛАГ, так и другие формы ЛГ. ВПС выступают в качестве фактора риска ЛАГ. У ряда больных ЛГ развивается после хирургического или эндоваскулярного лечения ВПС. К развитию ЛАГ также предраспо-

ложены пациенты с системными («ревматические») заболеваниями соединительной ткани, заболеваниями печени, а также некоторыми инфекциями.

- ЛГ встречается у людей всех возрастов, рас, чаще у женщин.
- Больные ЛГ обычно жалуются на одышку, головокружение и усталость, слабость; выраженность этих признаков обычно усугубляется с развитием болезни.

• Врачи разных специальностей могут диагностировать и лечить ЛАГ. Однако преимущество имеют врачи, которые у которых наблюдаются и лечатся большие группы больных ЛГ, так как опыт врача имеет очень большое значение.

• Есть несколько различных типов легочной гипертензии, и лечение может быть разным в зависимости от типа ЛГ, который Вы имеете. Только врач, имеющий опыт работы с больными ЛГ может правильно определить тип ЛГ и назначить лечение.

- Имеется множество различных тестов и методов обследования, используемых для того, чтобы заподозрить ЛГ. Однако верифицировать диагноз ЛГ можно только при катетеризации сердца и сосудов легких. Подробно о возможностях каждой диагностической процедуры узнайте у своего лечащего врача.

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

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

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

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

- Для нормализации водного баланса Вам могут помочь следующие советы:

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

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

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

- Помните, что подробно на все вопросы, связанные с ди-

агнозом легочная гипертензия, образом жизни и лечением, Вам поможет врач — специалист по легочной гипертензии.

- В настоящее время нет лекарства, излечивающего ЛГ. Однако имеются другие лекарственные препараты, способствующие улучшению и помогающие больным улучшать свое физическое состояние. Врач, являющийся специалистом по ЛГ, подберет вам адекватное вашему состоянию лечение и объяснит достоинства и преимущества различных его вариантов. Подбор терапии осуществляется индивидуально, помните, что все пациенты разные, и Ваш доктор подберет Вам вариант лечения, лучший при вашем случае.

- Пациенту с установленным диагнозом ЛАГ и назначением специфической терапии показано тщательное амбулаторное наблюдение с визитами к врачу каждые 3–6 мес. Требуется соблюдение общих мероприятий (см. «лечение»), регулярный приём лекарственных препаратов строго в соответствии с режимом лечения. В случае приема диуретиков — ежедневный контроль веса и диуреза, варфарина (МНО ежемесячно), при приеме АРЭ (ежемесячный контроль печеночных тестов).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020; 1:78-122 [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al]. *EURASIAN CLINICAL GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION*. *Eurasian heart journal*. 2020;(1):78-122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
2. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Naraya S.V., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Eur Heart J*. 2021; Vol. 42 (6): 563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
3. Frost A., Badesch D., Simon J.R., et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53: 1801904. <https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018>
4. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J*. 2016; 37: 67–119. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
5. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 304 с. [Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow: LLC «Medical Information Agency», 2018: 304 p. (In Russ.)]
6. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019; 91(1):24–32. [Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry // *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; Vol. 91 (1):25–31. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000024>
7. Dimopoulos K., Wort S.J., Gatzoulis M.A. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: A call for action. *Eur Heart J*. 2014; 35:691–700. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd437>
8. Lowe B.S., Therrien J., Ionescu-Ittu R., et al. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population: impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 538–46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.033>

9. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации, 2020 [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines, 2020 (In Russ.)] <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/137>
10. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009; 34 (4): 888–94. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>
11. Kaemmerer H., Apitz C., Brockmeier K., et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J of Cardiology.* 2018; 272: 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.078>
12. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 1. Определение, классификация и первичное обследование пациентов. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66 (5):28-37 [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 1. Definition, classification and initial examination of patients. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2021;66(5):28-37. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-5-28-37>
13. Rosenzweig E.B., Abman S.H., Adatia I., et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J.* 2019; 53(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>
14. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I., et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl): D34-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>
15. Cantor W.J., Harrison D.A., Moussadjji J.S., et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J. Cardiol.* 1999; 84: 677–81. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00415-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00415-4)
16. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30: 2493-537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297>
17. Stout K.K., Daniels C.J., Aboulhosn J.A., et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 139: e698-e800. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000603>
18. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А., соавт. Гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка сердца после ранее выполненного суживания легочной артерии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008; 5:27-34. [Bockeria L.A., Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., et al. Hemodynamic correction of the single functional ventricle after prior pulmonary arterial narrowing. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2008; 5:27-34 (In Russ.)]
19. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых (клиническая рекомендация). Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2017; 59 (2): 135-47. [Bockeria L.A., Gorbachevsky S.V., Shmal's A.A. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in adults (clinical guidelines). *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya, Thoracic and Cardiovascular Diseases, Russian journal).* 2017; 59 (2): 135-47. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2017-59-2-135-147>
20. Легочная гипертензия у детей. Российские клинические рекомендации, 2017. [Pulmonary hypertension in children. Russian clinical guidelines, 2017 (In Russ.)]. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/901>
21. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца, у детей. Российские клинические рекомендации, 2018. [Hypertensive pulmonary vascular disease associated with congenital heart disease in children. Russian clinical guidelines, 2018 (In Russ.)]. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/356>
22. Cerro M.J., Abman S., Diaz G., et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ.* 2011; 1(2):286–98. <https://doi.org/10.4103/2045-8932.83456>
23. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. Москва. Практика. 2015, 928 с. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. Moscow. Practice. 2015, 928 p. (In Russ.)]
24. Apitz C., Hansmann G., Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016; 102 (Suppl 2): ii23–9. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307340>
25. Mocerri P., Kempny A., Liodakis E., et al. Physiological differences between various types of Eisenmenger syndrome and relation to outcome. *Int J Cardiol.* 2015; 179:455–460. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.100>
26. Kozlik-Feldmann G., Hansmann D., et al. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102 (Suppl 2): i42-ii8. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308378>
27. van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2241-47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>
28. Liu Y., Chen S., Zuhlke L., et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019; 48:455-46. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz009>
29. Lytzen R., Vejlsstrup N., Bjerre J., et al. Live-born major congenital heart disease in Denmark: incidence, detection rate, and termination of pregnancy rate from 1996 to 2013. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 829-37. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2009>
30. Moons P., Bovijn L., Budts W., et al. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation.* 2010; 122: 2264-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946343>
31. Marelli A.J., Ionescu-Iltu R., Mackie A.S., et al. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation.* 2014; 130: 749-56. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008396>
32. Van de Bruene A., Delcroix M., Pasquet A., et al. The Belgian Eisenmenger syndrome registry: Implications for treatment strategies? *Acta Cardiol.* 2009;64: 447–53. <https://doi.org/10.2143/AC.64.4.2041608>
33. van Riel A.C., Schuurin M.J., van Hessen I.D., et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol.* 2014; 174: 299-305. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.072>
34. Manes A., Palazzini M., Leci E., et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J.* 2014; 35: 716-24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp072>
35. McLaughlin V.V., Presberg K.W., Doyle R.L., et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004. 126 (1 Suppl):78S–92S. https://doi.org/10.1378/chest.126.1_suppl.78S
36. Marelli A.J., Mackie A.S., Ionescu-Iltu R., et al. Congenital heart disease in the general population: Changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007; 115:163–72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224>
37. Duffels M.G., Engelfriet P.M., Berger R.M. et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol.* 2007; 120(2):198-204. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.09.017>
38. Ramjug S., Hussain N., Hurdman J. et al. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: Comparison of clinical and anatomic-pathophysiologic classification. *J Heart Lung Transplant.* 2016. 35(5):610-18. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.12.016>
39. Diller G.P., Dimopoulos K., Kafka H., et al. Model of chronic adaptation: Right ventricular function in Eisenmenger syndrome. *Eur. Heart J. Suppl.* 2007; 9:H54–H60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sum019>
40. Alonso-Gonzalez R., Lopez-Guarch C.J., Subirana-Domenech M.T., et al. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: An insight from the REHAP National Registry. *Int J Cardiol.* 2015; 184:717-23. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.031>
41. Kempny A., Hjortshøj C.S., Gu H., et al. Predictors of Death in Contemporary Adult Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter Study. *Circulation.* 2017;135(15):1432-1440. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023033>

42. Morse J.H., Barst R.J., Fotino M. Familial pulmonary hypertension: immunogenetic findings in four Caucasian kindreds. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145:787–92. https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.4_Pt_1.787
43. Roberts K.E., McElroy J.J., Wong W.P., et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 24:371–74. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00018604>
44. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых. Методическое пособие. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2016. 28 с. ISBN 978-5-7982-0368-0. [Bockeria L.A., Gorbachevskiy S.V., Shmal's A.A. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in adults. Methodological manual. Bakoulev SCCS RAMS. 2016. 28 p. ISBN 978-5-7982-0368-0 (In Russ.)]
45. Хугаев Г.А., Шмальц А.А. Морфологическая оценка сосудов легких при легочной гипертензии, обусловленной врожденными пороками сердца. Архив патологии. 2021; 83 (5): 49–57. [Khugaev GA, Shmalts AA. Morphological assessment of pulmonary vessels in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Arkhiv Patologii*. 2021;83(5):49-57. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/patol20218305149>
46. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2012; 122 (12):4306-13. <https://doi.org/10.1172/JCI60658>
47. Iacobazzi D., Suleiman M.S., Ghorbel M., et al. Cellular and molecular basis of RV hypertrophy in congenital heart disease. *Heart*. 2016; 102(1):12-7. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308348>
48. Bradford R., Tulloh R. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in adult congenital heart disease. *Br J Cardiac Nurs*. 2008; 3:138–45.
49. Rubens C., Ewert R., Halank M., et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001. 120(5):1562-69. <https://doi.org/10.1378/chest.120.5.1562>
50. Gorbachevsky Sv., Shmalts A.A. What can cause pulmonary vascular disease in functionally single ventricle? *Anatomy & Physiology: Current Research*. 2016; 6 (1). <https://doi.org/10.4172/2161-0940.1000e137>
51. Adatia I., Kothari S.S., Feinstein J.A. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010; 137(6):52-61. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2861>
52. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство педиатров, кардиологов, неонатологов. -М.:Теремок.-2005.- 381 с. ISBN 5-9711-0011-4. [Sharykin A.S. Congenital heart disease. Guidelines for pediatricians, cardiologists, neonatologists. Moscow: Teremok. 2005:381. (In Russ.)]
53. Favoccia C., Constantine A.H., Wort S.J., et al. Eisenmenger syndrome and other types of pulmonary arterial hypertension related to adult congenital heart disease. *Expert Review of Cardiovasc Therapy* 2019; 17:449-59. <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1623024>
54. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M., et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European Paediatric Cardiology (AEPC)*, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). *Eur Heart J*. 2010; 31(23):2915-57. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq249>
55. Heath D., Edwards J.E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation*. 1958; 4 (Part 1):533-47. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.18.4.533>
56. Yamaki S., Horiuchi T., Miura M., et al. Pulmonary vascular disease in secundum atrial septal defect with pulmonary hypertension. *Chest*. 1986; 89(5):694-8. <https://doi.org/10.1378/chest.89.5.694>
57. Heath D., Helmholtz H.F. Jr, Burchell H., et al. Relation between structural change in the small pulmonary arteries and the immediate reversibility of pulmonary hypertension following closure of ventricular and atrial septal defects. *Circulation*. 1958; 18(6):1167-74. <https://doi.org/10.1161/01.cir.18.6.1167>
58. Есипова И.К. Некоторые вопросы патологии лёгких. АН СССР. 1962. [Esiyova I.K. Some questions in pulmonary pathology. The Academy of Sciences of the Soviet Union. 1962. (In Russ.)]
59. Haworth S.G., Rabinovitch M. Pulmonary circulation. In: Anderson RH, Baker EJ, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G (eds). *Paediatric Cardiology*, 3rd edn. Churchill Livingstone, Elsevier, Philadelphia, PA, 2010:117–141.
60. Rabinovitch M., Haworth S.G., Castaneda A.R., et al. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Circulation*. 1978; 58(6):1107-22. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.58.6.1107>
61. Endo M., Yamaki S., Ohmi M., Tabayashi K. Pulmonary vascular changes induced by congenital obstruction of pulmonary venous return. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69 (1):193-7. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)01079-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(99)01079-6)
62. Dimopoulos K., Diller G.P., Opatowsky A.R., et al. Definition and Management of Segmental Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2018;7 (14):e008587. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008587>
63. Thiene G., Frescura C., Bini R.M., et al. Histology of pulmonary arterial supply in pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Circulation*. 1979; 60 (5):1066-74. <https://doi.org/10.1161/01.cir.60.5.1066>
64. Van Dissel A.C., Mulder B.J., Bouma B.J. The Changing Landscape of Pulmonary Arterial Hypertension in the Adult with Congenital Heart Disease. *J of Clin Med*. 2017; 6(4):40. <https://doi.org/10.3390/jcm6040040>
65. Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Плотникова Л.Р. Легочная гипертензия у детей с врожденными пороками сердца. Москва. 2018. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Plotnikova L.R. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. Moscow; ООО «Кедр», 2018; 91. (In Russ.)]
66. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Школьников М.А. Легочная гипертензия у детей. Москва. Актелон фармасьютикалз; 2013. [Pulmonary hypertension in children. Editors L.A. Bockeria, S.V. Gorbachevsky, M.A. Shkolnikova. Moscow: Aktelion farmasyutikalz, 2013; 416. (In Russ.)]
67. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. В кн.: Бокерия Л.А., Шмалов К.В. Детская кардиохирургия. Руководство для врачей. Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2016: 833–50. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Hypertensive pulmonary vascular disease associated with congenital heart defects. In: L.A. Bockeria, K.V. Shatalov (eds.). *Pediatric cardiac surgery. A guide for doctors*. Moscow, 2016; 833–850. (In Russ.)]
68. Hansmann G., Koestenberger M., Alastalo T.P., et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38(9):879-901. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.022>
69. Lammers A.E., Apitz C., Zartner P., et al. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. *Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK*. *Heart*. 2016; 102 (Suppl 2):ii1–13. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307792>
70. Dimopoulos K., Diller G.P. Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease. Springer; 2017. 368p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-46028-4>
71. Dimopoulos K., Prapa M., Gatzoulis M. Eisenmenger syndrome and other types of pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. In: *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care*. Springer; 2013. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4619-3_182
72. Ikegami R., Ozaki K., Ozawa T., et al. Percutaneous Coronary Intervention for a Patient with Left Main Coronary Compression Syndrome. *Intern Med*. 2018; 57 (10):1421-4. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9534-17>
73. Butera G., Mansour N.B., De Marco F. Emergency transcatheter coronary intervention for left main compression secondary to pulmonary hypertension in a 4-year-old child. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019; 93(1):105-7. <https://doi.org/10.1002/ccd.27796>
74. Mamas M.A., Clarke B., Mahadevan V.S. Embolisation of systemic-to-pulmonary collaterals in patients with the Eisenmenger reaction presenting with haemoptysis. *Cardiol Young*. 2008; 18 (5):528-31. <https://doi.org/10.1017/S1047951108002680>
75. Larici A.R., Franchi P., Occhipinti M., et al. Diagnosis and management of hemoptysis. *Diagn Interv Radiol*. 2014; 20 (4):299-309. <https://doi.org/10.5152/dir.2014.13426>
76. Broberg C.S., Ujita M., Prasad S. et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(7):634–42. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.056>
77. Placik B., Rodbard S., McMahon J., Swaroop S. Pulmonary artery dissection and rupture in Eisenmenger's syndrome. *Vasc Surg*. 1976; 10(2):72-80. <https://doi.org/10.1177/153857447601000203>
78. Areco D., Pizzano N. Pulmonary artery dissection: echocardiographic findings and diagnosis. *Echocardiography*. 2003; 20 (4): 375-7. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8175.2003.03044.x>

79. Mikhail G.W., Gibbs J.S., Yacoub M.H. Pulmonary and systemic arterial pressure changes during syncope in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 104(11):1326-7. <https://doi.org/10.1161/hc3601.095274>
80. Moledina S., Hislop A.A., Foster H., et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart*. 2010; 96(17):1401-6. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.182378>
81. Чазова И. Е., Авдеев С. Н., Царева Н.А., соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014; 9:4-23. [Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014; 9:4-23. (In Russ.)]
82. Kaemmerer H., Koichiro N., Oechslin E., et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Congenital Heart Disease: Eisenmenger's Syndrome – A Global Perspectiv. 1st edition. Bremen: UNI-MED; 2013.
83. Oechslin E., Mebus S., Schulze-Neick I., et al. The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update after Dana Point Part III: Specific Management and Surgical Aspects. *Cur Cardiol Rev*. 2010; 6 (4):363–72. <https://doi.org/10.2174/157340310793566127>
84. Labombarda F., Kerros H., Grollier G. Eisenmenger syndrome due to a large ductus arteriosus. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010; 103 (11-12):623-5. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2010.02.004>
85. Dimopoulos K. Eisenmenger syndrome in an adult patient with a large patent ductus arteriosus. *Eur Respir Rev*. 2013; 22(130): 558-64. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007013>
86. Рябыкина Г.В., Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Электровекторкардиографическая диагностика гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией. *Медицинский алфавит* 2017; 8:3-17. [Ryabikina G.V., Blinova E.V., Sakhnova T.A. Electrovectorcardiographic diagnosis of right ventricular hypertrophy in patients with pulmonary hypertension. *Practitioners' manual. Medical alphabet*. 2017;1(8):52-66. (In Russ.)]
87. Kamphuis V.P., Haecck M.L., Wagner G.S., et al. Electrocardiographic detection of right ventricular pressure overload in patients with suspected pulmonary hypertension. *J Electrocardiol*. 2014; 47(2):175-82. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2013.10.010>
88. Tongers J., Schwerdtfeger B., Klein G., et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2007; 153:127-32. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.09.008>
89. Юрпольская Л.А., Шмальц А.А. Рентгенография, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография при легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2021; 18(2):83-93. [Yurpol'skaya L.A., Shmalts A.A. X-ray methods and magnetic resonance imaging in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Children's Heart and Vascular Diseases*. 2021;18 (2):83–93 (in Russ.)] <https://doi.org/10.24022/1810-0686-2021-18-2-83-93>
90. Цаллагова З.С., Лазуткина В.К. Возможности традиционной рентгенографии в оценке легочной артериальной гипертензии. *Медицинская визуализация*. 2001; 4:59-63. [Tsallagova Z.S., Lazutkina V.K. Possibilities of radiography in assessment of pulmonary arterial hypertension. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2001; (4):58–63. (In Russ.)]
91. Рентгенодиагностика заболеваний сердца и сосудов. /Ред. М.А. Иванникова. - М., «Медицина», 1970. [X-ray diagnostics of diseases of the heart and blood vessels. /Ed. M.A. Ivanitskaya. - M., "Medicine", 1970. (In Russ.)]
92. Рентгенодиагностика в педиатрии. Руководство для врачей в 2-х томах. /Под ред. В.Ф.Баклановой, М.А.Филиппкина. - М.: Медицина,-1988.- Т.1.- 448 P. [X-ray diagnostics in pediatrics. Guide for doctors in 2 volumes. / Ed. V.F.Baklanova, M.A.Filippkina. - M.: Medicine, -1988.-V.1.- 448 P. (In Russ.)]
93. Детская кардиология. Под ред. Дж.Хоффмана. Пер.с англ. - М.: Практика.- 2006.-543С. [Pediatric cardiology. Ed. J. Hoffman. Translation from English - M.: Practice. - 2006.-543P. (In Russ.)]
94. Коробкова И.З., Лазуткина В.К., Низовцова Л.А. и др. Методические аспекты рентгенологической оценки легочной гипертензии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015. 4: 45-53 [Korobkova I.K., Lazutkina V.K., Nizovtsova L.A., Riden T.V. Radiographic assessment of pulmonary hypertension: Methodical aspects. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2015;(4):46-53. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2015-0-4-14-21>
95. Dimopoulos K., Giannakoulas G., Bendayan I., et al. Cardiothoracic ratio from postero-anterior chest radiographs: a simple, reproducible and independent marker of disease severity and outcome in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013.166:453-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.125>
96. Freedom R.M., Yoo Shi-joon, Mikailian H., Williams W.G. The Natural and Modified History of Congenital Heart Disease. 2008. Wiley-Blackwell- 904 p. <https://doi.org/10.1002/9780470986905.ch1>
97. Freedom R. M., Benson L.N., Smallhorn J.F. Neonatal Heart Disease. Springer-Verlag London 1992, 881p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-1814-5>
98. Koestenberger M., Apitz C., Abdul-Khalik H., Hansmann G. Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and D6PK. *Heart*. 2016; 102 (Suppl 2): ii14-22. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307200>
99. Anderson R.H., Baker E.J., Penny D.J., et al. Paediatric cardiology. 3d edition. Elsevier, 2009.
100. Барышникова И.Ю., Шмальц А.А. Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 2. Эхокардиография. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66 (6): 23–32. [Baryshnikova I.Yu., Shmalts A.A. Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 2. Echocardiography. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021; 66(6):23–32 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-23-32>
101. Li W., West C., McGhie J., et al. Consensus recommendations for echocardiography in adults with congenital heart defects from the International Society of Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Int J Cardiol*. 2018; 272:77-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.058>
102. Augustine D.X., Coates-Bradshaw L.D., Willis J., et al. BSE pulmonary hypertension guideline 2018; 5 (3): G11–G24. <https://doi.org/10.1530/ERP-17-0071>
103. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23: 685-713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
104. Zaidi A., Knight D.S., Augustine D.X., et al. Echocardiographic assessment of the right heart in adults: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. 2020; 7 (1): G19–G41. <https://doi.org/10.1530/ERP-19-0051>
105. Amsallem M., Sternbach J.M., Adigopula S., et al. Addressing the controversy of estimating pulmonary arterial pressure by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29: 93–102. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.11.001>
106. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E., et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179 (7): 615-21. <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1691OC>
107. Rimington H., Chambers J.B. Echocardiography: a practical guide for reporting and interpretation. Third edition. CRC Press; 2016. <https://doi.org/10.1201/b19334>
108. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Society of Echocardiography*. 2015; 28 (1): 1–39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
109. Abraham S., Weismann C.G. Left ventricular end-systolic eccentricity index for assessment of pulmonary hypertension in infants. *Echocardiography*. 2016; 33: 910–15. <https://doi.org/10.1111/echo.13171>
110. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29:277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
111. Friedberg M., Merten L. Tissue velocities, strain, and strain rate for echocardiographic assessment of ventricular function in congenital heart disease. *European J Echocardiography*. 2009; 10: 585-93. <https://doi.org/10.1093/ejehocardiography/epj045>
112. Lai W.W., Mertens L.L., Cohen M.S., Geva T. Echocardiography in pediatric and congenital heart disease. From Fetus to Adult. Second Edition. Wiley Blackwell; 2016.

113. Mocerì P, Li W., Dimopoulos K. Echocardiography in the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46028-4_11
114. Бокерия ЛА, Барышников И.Ю., Горбачевский С.В. Эхокардиография в диагностике и оценке легочной гипертензии. Учебное пособие. Москва. 2017. [Bokeriya L.A., Baryshnikova I.Yu., Gorbachevsky S.V. Echocardiography in the diagnosis and assessment of pulmonary hypertension. Tutorial. Moscow, 2017; 54 p. (In Russ.)]
115. Mertens L., Friedberg M.K. Systolic ventricular function. In: *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult*; 2016, Hoboken, US: Wiley-Blackwell, p.96-131.
116. Gurudevan S.V., Malouf P.J., Kahn A.M., et al. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance using Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20 (10):1167–71. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.02.004>
117. Sutherland G.R., Di Salvo G., Claus P., et al. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 788-802. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.03.027>
118. D'Alto M., Dimopoulos K., Budts W., et al. Multimodality imaging in congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2016; 102 (12): 910-18. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308903>
119. Puchalski M.D., Lui G.K., Miller-Hance W., et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019; 32 (2): 173–215. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.08.016>
120. Шария А.М., Мартынюк Т.В., Терновой С.К., Шария М.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике легочной артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2021;61(6):97-104. [Shariya A.M., Martynyuk T.V., Ternovoy S.K., Shariya M.A. Possibilities of Magnetic Resonance Tomography in Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2021;61(6):97-104. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.6.n1185>
121. Бокерия Л.А., Макаренко В.Н., Юрпольская Л.А. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностическом алгоритме врожденных пороков сердца: Что? Когда? Кому? – “за” и “против”. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2014; 3: 4-13. [L.A. Bokeriya, V.N. Makarenko, L.A. Yurpol'skaya. Computer tomography and magnetic resonance imaging in the diagnostic algorithm of congenital heart disease: what, when, who? – “for” and “against”. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014; 3: 4-13. (In Russ.)]
122. Latus H., Kuehne T., Beerbaum Ph., et all. Cardiac MR and CT imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension/ pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016; 102: ii30–ii35. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308246>
123. van Wolferen S.A., Marcus J.T., Boonstra A., et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007. 28:1250-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl477>
124. Belokon N.A., Podzolkov V.P., Mitrofanov I.O. Congenital heart disease. - *M.: Medicine*. - 1990. - 352p. (In Russ.)
125. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013; 34: 2281-329. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eut206>
126. Radenkovic D., Weingartner S., Ricketts L., et al. T1 mapping in cardiac MRI. *Heart Fail Rev*. 2017; 22:415–430. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9627-2>
127. Salerno M., Sharif B., Arheden H., et al. Recent Advances in Cardiovascular Magnetic Resonance Techniques and Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; 10:e003951. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.003951>
128. European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents-body-scans_en.pdf
129. Odagiri K., Inui N., Hakamata A., et al. Noninvasive evaluation of pulmonary arterial blood flow and wall shear stress in pulmonary arterial hypertension with 3D phase contrast magnetic resonance imaging. *Springer Plus* 2016; 5: 1071. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2755-7>
130. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1187-1189. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm074>
131. Perloff J.K., Marelli A. Perloff's Clinical Recognition of Congenital Heart Disease: Expert Consult Online and Print, 6e. 6th edition. Philadelphia: Saunders; 2012.
132. de Siqueira M.E.M., Pozo E., Fernandes V.R., et all. Characterization and clinical significance of right ventricular mechanics in pulmonary hypertension evaluated with cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J of Cardiovasc Magn Res*. 2016; <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0258-x>
133. Tello K., Dalmer A., Vanderpool R., et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging-Based Right Ventricular Strain Analysis for Assessment of Coupling and Diastolic Function in Pulmonary Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12 (1): 2155-64. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.12.032>
134. Рентгенодиагностика заболеваний сердца и сосудов. Ред. М.А. Иванчикова. М., «Медицина», 1970. [X-ray diagnostics of diseases of the heart and blood vessels. Ed. M.A. Ivanitskaya. M., “Medicine”, 1970 (In Russ.)]
135. Макаренко В.Н., Юрпольская Л.А., Зеленикин М.М., Шинкарева Т.В. Компьютерная томография в оценке пациентов после операции Фонтана. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН*. 2010; 11 (1): 46-50. [Makarenko V.N., Yurpolskaya L.A., Zelenikin M.M., Shinkareva T.V. Computed tomography in the evaluation of patients after Fontan surgery. *Bulletin of the NCSSH them. A.N. Bakulev RAMS*. 2010; 11(1):46-50. (In Russ.)]
136. Kilner P., Nichol E., Rubens M. The roles of CT and CMR in Adult Congenital Heart Disease. In: *ESC Textbook of Cardiovascular Imaging*. 2nd ed, Oxford:Oxford University Press; 2015, p. 563-600.
137. Grosse-Wortmann L., Drolet Chr., Dragulescu An., et al. Aortopulmonary collateral flow volume affects early postoperative outcome after Fontan completion: A multimodality study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2012; 144:1329-36. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.03.032>
138. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015; 36:3075-3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
139. Ohno Y., Koyama H., Lee H.Y., Miura S. et all. Contrast-enhanced CT- and MRI-based perfusion assessment for pulmonary diseases: basics and clinical applications. *Diagn Interv Radiol*. 2016; 22: 407–421. <https://doi.org/10.5152/dir.2016.16123>
140. Pienn M., Kovacs G., Tscherner M., Avian A. et all. Non-invasive determination of pulmonary hypertension with dynamic contrast-enhanced computed tomography: a pilot study. *Eur Radiol*. 2014; 24:668–676. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-3067-8>
141. Соболев А.В., Шмальц А.А. Эндоваскулярная диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 1. Катетеризация сердца и ангиокардиография. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021; 8 (3): 263–71. [Sobolev A.V., Shmalts A.A. Endovascular diagnostics of pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Part 1. Cardiac catheterization and angiography. *Russian journal of endovascular surgery*. 2021; 8(3):263–71. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24183/2409-4080-2021-8-3-263-271>
142. Guillintia P., Peterson K.L., Ben-Yehuda O. Cardiac catheterization techniques in pulmonary hypertension. *Cardiol Clin*. 2004; 22: 401–15. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2004.04.011>
143. Peterson K.L., Nicod P. Cardiac catheterization: methods, diagnosis, and therapy. Saunders, Philadelphia; 1997.
144. Barnett C., Ben-Yehuda O. Cardiac Catheterization in the Patient with Pulmonary Hypertension. *Textbook of Pulmonary Vascular Disease Springer, Science+Business Media, LLC*; 2011. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-87429-6>
145. Горбачевский С.В., Белкина М.В., Колединский Д.Г., соавт. Инвазивный мониторинг давления в легочной артерии — объективный метод оценки степени тяжести легочной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2006; 4: 77–81. [orbachevsky S.V., Belkina M.V., Koledinsky D.G., et al.

- Invasive pulmonary artery pressure monitoring is an objective method for assessing the severity of pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Children's diseases of the heart and blood vessels*. 2006; 4:77–81. (In Russ)].
146. Wilkinson J.L. The Fontan circulation. Results, late Follow-up and management. *Heart Views*. 2004; 4 (4): 73-78.
 147. Fredenburg T.B., Johnson T.R., Cohen M.D. The Fontan Procedure: Anatomy, Complications, and Manifestations of Failure. *RadioGraphics*. 2011;31(2): 453–463. <https://doi.org/10.1148/rf.312105027>
 148. Bergersen L., Foerster S., Marshall A.C., Meadows J. (eds). *Congenital heart disease: the catheterization manual*. Springer, New York; 2009. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-77292-9>
 149. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. (ред.). *Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов*. Москва, ИЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2008.
 150. Sitbon O., Humbert M., Jais X., et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111:3105–11. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486>
 151. Barst R.J. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1986; 89:497–503. <https://doi.org/10.1378/chest.89.4.497>
 152. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992; 327:76–81. <https://doi.org/10.1056/NEJM199207093270203>
 153. Douwes J.M., van Loon RLE, Hoendermis E.S., et al. Acute pulmonary vasodilator response in paediatric and adult pulmonary arterial hypertension: occurrence and prognostic value when comparing three response criteria. *Eur Heart J*. 2011; 32(24):3137-46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr282>
 154. Chessa M. Cardiac Catheterization. In: Dimopoulos K, Diller G.P. (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017.
 155. Hoeper M.M., Lee S.H., Voswinkel R., et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:2546–52. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.061>
 156. Diller G.P., Dimopoulos K., Okonko D. et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: Comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005. 112:828–35. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800>
 157. Savarese G., Paolillo S., Costanzo P., et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1192–1201. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.083>
 158. Gabler N.B., French B., Strom B.L., et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012; 126: 349–56. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890>
 159. Глушко Л.А., Шмальц А.А. Оценка состояния кардиореспираторной системы при легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. *Креативная кардиология*. 2021; 15 (2): 167-179. [Glushko L.A., Shmalts A.A. Assessment of the state of the cardiorespiratory system in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Creative cardiology*. 2021; 15(2): 167-179. (In Russ)].
 160. Arena R., Lavie C.J., Milani R.V., et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29 (2): 159-73. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.09.003>
 161. Johnson M.K., Thompson S. The role of exercise testing in the modern management of pulmonary arterial hypertension. *Diseases*. 2014; 2: 120-47. <https://doi.org/10.3390/diseases2020120>
 162. Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y., et al. *Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications*. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012, 572 p.
 163. Seeger W., Adir Y., Barbera J.A., et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: D109–16. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.036>
 164. Johnson J.T., Yetman A.T. Cardiopulmonary exercise testing in adults with congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol*. 2012; 34: 47–52.
 165. Laveneziana P., Garcia G., Joureau B. et al. Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2013. 41:578-587. <https://doi.org/10.1183/09031936.00223611>
 166. Ferrazza A.M., Martolini D., Valli G., Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration*. 2009; 77 (1): 3-17. <https://doi.org/10.1159/000186694>
 167. Mantegazza V., Apostolo A., Hager A. Cardiopulmonary Exercise Testing in Adult Congenital Heart Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14 (Suppl.1): S93-S101. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201611-876FR>
 168. Diller G.P., Kempny A., Inuzuka R., et al. Survival prospects of treatment naïve patients with Eisenmenger: a systematic review of the literature and report of own experience. *Heart*. 2014; 100(17): 1366-72. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305690>
 169. Buys R., Cornelissen V., Van De Bruene A., et al. Measures of exercise capacity in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2011; 153 (1): 26-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.08.030>
 170. Таран И.Н., Валиева З.С., Мартынюк Т.В., и соавт. Спирометрия в стратификации риска пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбозмембранной легочной гипертензией. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017; 4: 86-92. [Taran I.N., Valieva Z.S., Martynyuk T.V., et al. Spirometry in risk stratification of patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eurasian Cardiology Journal*. 2017; 4:86-92. (In Russ)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2017-4-86-92>
 171. Zhao Q.H., Wang L., Pudasaini B., et al. Cardiopulmonary exercise testing improves diagnostic specificity in patients with echocardiography-suspected pulmonary hypertension. *Clin Cardiol*. 2017; 40 (2): 95-101. <https://doi.org/10.1002/clc.22635>
 172. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. и соавт. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6: Приложение 2. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. et al. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Russian recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007; 6: Appendix 2. (In Russ)].
 173. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J., Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1028–35. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02964-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02964-9)
 174. Alonso-Gonzalez R., Borgia F., Diller G.P., et al. Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation*. 2013; 127 (8): 882-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126755>
 175. Ferguson G.T., Enright P.L., Buist A.S., Higgins M.W. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest*. 2000;117 (4): 1146-61. <https://doi.org/10.1378/chest.117.4.1146>
 176. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е., соавт. Перфузионная сцинтиграфия легких у больных с легочной гипертензией различной этиологии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2015; 4: 21-25. [Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Samoilenko L.E., et al. Perfusion lung scintigraphy in patients with pulmonary hypertension of various etiologies. *Eurasian Cardiology Journal*. 2015; 4:21-25. (In Russ)].
 177. Tunariu N., Gibbs S.R., Win Z., et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CT in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007; 48: 680-84. <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.039438>
 178. Albrecht T., Blomley M.J., Cosgrove D.O., et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*. 1999; 353: 1579-83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06373-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06373-9)
 179. Perloff J.K. Systemic complications of cyanosis in adults with congenital heart disease. Hematologic derangements, renal function, and urate metabolism. *Cardiol Clin* 1993; 11: 689-99.
 180. Giannakoulas G., Mouratoglou S., Gatzoulis M.A., et al. Blood biomarkers and their potential role in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 2014; 174 (3): 618–23. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.156>
 181. Fenster B.E., Lasalvia L., Schroeder J.D., et al. Cystatin C for pulmonary hypertension. *Respirology*. 2014. 19: 583-89. <https://doi.org/10.1111/resp.12259>
 182. Scognamiglio G., Kempny A., Price L.C., et al. C-reactive protein in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease and its prognostic value. *Heart*. 2014. 100:1335-1341. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305494>
 183. Dimopoulos K., Okonko D.O., Diller G.P., et al. Abnormal ventilatory response to exercise in adults with congenital heart disease relates to cyanosis and predicts survival. *Circulation* 2006; 113 (24): 2796-802. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594218>

184. Deanfield J., Thaulow E., Warnes C., et al. Management of grown-up congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1035-84. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00131-3](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00131-3)
185. Yang-Ting S., Aboulhosn J., Sun X.G. et al. Effects of pulmonary vasodilator therapy on ventilatory efficiency during exercise in adults with Eisenmenger syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2011; 6 (2): 139-46.
186. Dimopoulos K., Inuzuka R., Goletto S., et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2010; 121: 20-25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.883876>
187. Diller G.P., Korten M.A., Bauer U.M., et al. German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J* 2016; 37: 14491455. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv743>
188. Oster M., Bhatt A., Zaragoza-Macias E., et al. Interventional therapy versus medical therapy for secundum atrial septal defect: a systematic review (part 2) for the 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 139: e000-000. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000605>
189. Shah D., Azhar M., Oakley C.M., et al. Natural history of secundum atrial septal defect in adults after medical or surgical treatment: a historical prospective study. *Br Heart J.* 1994; 71: 224-27. <https://doi.org/10.1136/hrt.71.3.224>
190. Cho Y.H., Jun T-G., Yang J-H., et al. Surgical strategy in patients with atrial septal defect and severe pulmonary hypertension. *Heart Surg Forum.* 2012; 15:E111-5. S4.1.1-21.
191. Kouchoukos N.T., Blackstone E.H., Kirklin J.W. Surgical implications of pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Adv Cardiol.* 1978; S4: 225-31. <https://doi.org/10.1159/000401033>
192. Yan C., Zhao S., Jiang S., et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with severe pulmonary arterial hypertension in adults. *Heart.* 2007; 93: 514-18. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.091215>
193. Gamboa R., Rios-Méndez R.E., Mollón F.P., et al. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus in adults using different devices. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63: 726-29. [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(10\)70147-x](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(10)70147-x)
194. Jeong Y-H., Yun T-J., Song J-M., et al. Left ventricular remodeling and change of systolic function after closure of patent ductus arteriosus in adults: device and surgical closure. *Am Heart J.* 2007; 154: 436-40. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.04.045>
195. Zabal C., García-Montes J.A., Buendía-Hernández A., et al. Percutaneous closure of hypertensive ductus arteriosus. *Heart.* 2010; 96: 625-29. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.185025>
196. Lim D.S., Forbes T.J., Rothman A., et al. Transcatheter closure of high-risk muscular ventricular septal defects with the CardioSEAL occluder: initial report from the CardioSEAL VSD registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 70 (5): 740-44
197. Chessa M., Butera G., Negura D., et al. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects in adult: mid-term results and complications. *Int J Cardiol.* 2009; 133 (1):70-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.11.098>
198. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Паллиативное предсердное и артериальное переключение при транспозиции магистральных артерий с дефектом межжелудочковой перегородки и тяжелой легочно-сосудистой болезнью. Детские болезни сердца и сосудов. 2019; 16 (2): 86-94. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Palliative atrial and arterial switching in transposition of the main arteries with ventricular septal defect and severe pulmonary vascular disease. *Children's diseases of the heart and blood vessels.* 2019; 16(2): 86-94. (In Russ)].
199. Петросян К.В., Горбачевский С.В., Дадабаев Г.М., Пардаев Д.Б. Стентирование ствола левой коронарной артерии у пациентки с легочной гипертензией. Евразийский кардиологический журнал. 2017; 3: 86-87. [Petrosyan K.V., Gorbachevsky S.V., Dadabaev G.M., Paradaev D.B. Stenting of the trunk of the left coronary artery in a patient with pulmonary hypertension. *Eurasian Cardiology Journal.* 2017; 3:86-87. (In Russ)].
200. Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Dadabaev G.M., et al. Outcomes of Atrioseptostomy with Stenting in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension from a Large Single-Institution Cohort. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(9): 725. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090725>
201. Горбачевский С.В., Пурсанов М.Г., Шмальц А.А., соавт. Результаты атриосептостомии со стентированием у больных с идиопатической и схожими формами легочной артериальной гипертензии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019; 61 (2): 100-113. [Gorbachevsky S.V., Pursanov M.G., Shmalts A.A., et al. Results of atrioseptostomy with stenting in patients with idiopathic and similar forms of pulmonary arterial hypertension. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2019; 61(2): 100-113.. (In Russ)].
202. Шмальц А.А., Нишоннов Н.А. Атриосептостомия у больных с легочной гипертензией. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2015; 57 (5): 18-25.[Shmalts A.A., Nishonov N.A. Atrioseptostomy in patients with pulmonary hypertension. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2015; 57(5): 18-25. (In Russ)].
203. Christie J.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult lung and heart-lung transplant report 2012. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31:1073-86. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.08.004>
204. Fadel E., Mercier O., Musso S., et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 38: 277-84. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.02.039>
205. Hopkins W.E., Ochoa L.L., Richardson G.W., et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 1996; 15 (1):100-5.
206. Moons P., De Geest S., Budts W. Comprehensive care for adults with congenital heart disease: expanding roles for nurses. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2002; 1: 23-28. [https://doi.org/10.1016/S1474-5151\(01\)00014-7](https://doi.org/10.1016/S1474-5151(01)00014-7)
207. Baumgartner H., Budts W., Chessa M., et al. Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. Recommendations for organization of care for adults with congenital heart disease and for training in the subspecialty of 'Grown-up Congenital Heart Disease' in Europe: a position paper of the Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2014; 35: 686-90. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
208. Thomet C., Moons P., Budts W., et al. ESC Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease. Staffing, activities, and infrastructure in 96 specialised adult congenital heart disease clinics in Europe. *Int J Cardiol* 2019; 292: 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.04.077>
209. Popelová J., Oechslin E., Kaemmerer H., Sutton M. Congenital Heart Disease in Adults 2008 Informa UK Ltd. -183p. <https://doi.org/10.3109/9780203091685>
210. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesslink J.W., Bauersachs J., et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018; 39: 31653241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
211. Śliwa K., van Hagen I.M., Budts W., et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18 (9): 1119-28. <https://doi.org/10.1002/ehf.594>
212. Jai's X., Olsson K.M., Barbera J.A., et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J.* 2012; 40: 881-85. <https://doi.org/10.1183/09031936.00141211>
213. Kovacs A.H., Sears S.F., Saidi A.S. Biopsychosocial experiences of adults with congenital heart disease: review of the literature. *Am Heart J* 2005; 150: 193-201. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.08.025>
214. Raines D.E., Liberthson R.R., Murray J.R. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J Clin Anesth.* 1996; 8: 341-47. [https://doi.org/10.1016/0952-8180\(96\)00084-0](https://doi.org/10.1016/0952-8180(96)00084-0)
215. Grünig, E., Benjamin, N., Krüger, U., et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:30-36. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.085>
216. Blanche C., Alonso-Gonzalez R., Uribarri A. et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2018. 267:79-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.062>
217. Cohn J.N. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 577. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)00915-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00915-9)
218. Olsson K.M., Delcroix M., Ghofrani H.A., et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERRA). *Circulation.* 2014; 129: 57-65. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526>
219. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-962. 219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>

220. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39:1330-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>
221. Pujol C., Niesert A.C., Engelhardt A., et al. Usefulness of direct oral anticoagulants in adult congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2016; 117: 450-55. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.062>
222. Yang H., Bouma B.J., Dimopoulos K., et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for thromboembolic prevention, are they safe in congenital heart disease? Results of a worldwide study. *Int J Cardiol*. 2019; 299: 123-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.014>
223. Sandoval J., Aguirre J.S., Pulido T., et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:1682-87. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2106076>
224. Weitzenblum E., Sautegeau A., Ehrhart M., et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131: 493-98. <https://doi.org/10.1164/arrd.1985.131.4.493>
225. van de Veerdonk M.C., Kind T., Marcus J.T., et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 2511-19. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.068>
226. Rich S., Seidlitz M., Dodin E., et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998; 114: 787-92. <https://doi.org/10.1378/chest.114.3.787>
227. 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. 1: 48-53. [Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Chazova I.Y. Tactics features of conducting and choosing specific therapy for adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eurasian heart journal*. 2018;(1):48-59. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2018-1-48-53>
228. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у детей с врожденными пороками сердца. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017; 96 (6):126-139. [Shmalts A.A., Gorbachevskiy S.V. Evidence base for specific pulmonary vasodilators in children with congenital heart defects. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2017; 96 (6): 126-139. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-126-139>
229. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у взрослых с врожденными пороками сердца. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (9): 1106-1116. [Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Evidence base for specific pulmonary vasodilators in adults with congenital heart disease. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93(9):1106-1116. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201022>
230. Шмальц А.А., Белкина М.В., Горбачевский С.В. Специфические легочные вазодилататоры после операции Фонтана. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2017; 14 (1): 16-24. [Shmal'ts A.A., Belkina M.V., Gorbachevskiy S.V. Specific pulmonary vasodilators after Fontan operation. *Detskie bolezni serdtsa i sosudov (Children's Heart and Vascular Diseases)*. 2017; 14 (1): 16-24 (in Russ.)] <https://doi.org/10.24022/1810-0686-2017-14-1-16-24>
231. Траклор®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛС-002509. [Tracleer®. Instructions for use of a medicinal product for medical use. LS-002509 (In Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=93619b5d-c8c6-4bdb-b201-88aff22c785c&t=
232. Бозенекс. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. ЛП-004208. [Bosnecx. Instructions for medical use of the use of the medical product. LP-004208 (In Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=68d79ec9-1045-403c-be20-e88cc33f0aa6&t=
233. Опсамит®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-003310. [Opsumit®. Instructions for use of a medicinal product for medical use. LP-003310. (In Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b2c51f9d-696d-4b23-881a-8c8d0fec4b96&t=
234. Апбрави. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-005577. [Upbravi. Instructions for use of a medicinal product for medical use. LP-005577. (In Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=094dda8d-ba79-4353-83f9-98ea68b865aa&t=
235. Manes A. PAH in Patients with Prevalent Systemic-Pulmonary Shunts and PAH in Patients with Small Cardiac Defects. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017
236. Idorn L., Sondergaard L. Pulmonary Vascular Disease in Patients with Fontan-Type Circulation. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017.
237. Moledina Sh., Theocharis P. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Previous Reparative Surgery. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017.
238. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (12): 80-85. [Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. Advantages and limitations of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension patients in Russia. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12). (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.000840>
239. D'Alto M., Diller G.P. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current advanced management strategies. *Heart*. 2014; 100 (17):1322-28. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305574>
240. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Антагонисты рецепторов эндотелина при легочной артериальной гипертензии: вчера, сегодня и завтра. *Российский кардиологический журнал* 2009; 4:73-81. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension: yesterday, today and tomorrow. *Russian Journal of Cardiology* 2009; 4:73-81. (In Russ.)]
241. Galie N., Manes A., Palazzini M., et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs*. 2008. 68:1049-66. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868080-00004>
242. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J., et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346: 896-903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012212>
243. Galie 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715>
244. Gatzoulis M.A., Beghetti M., Galie N., et al. Long-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: Results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008; 127 (1): 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.04.078>
245. Galie N., Rubin L., Hoeper M., et al. Treatment of patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371 (9630): 2093-100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60919-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60919-8)
246. Sitbon O., Beghetti M., Petit J., et al. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36 Suppl 3: 25-31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01685.x>
247. Benza R.L., Rayburn B.K., Tallaj J.A., et al. Efficacy of bosentan in a small cohort of adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Chest*. 2006; 129 (4):1009-15. <https://doi.org/10.1378/chest.129.4.1009>
248. Diller G.P., Dimopoulos K., Kaya M.G., et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2007; 93 (8): 974-76. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.089185>
249. Durongpisitkul K., Jakrapanichakul D., Sompradikul S. A retrospective study of bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *J Med Assoc Thai*. 2008; 91 (2): 196-202.
250. Duffels M.G., Vis J.C., van Loon R.L., et al. Effect of bosentan on exercise capacity and quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with and without Down's syndrome. *Am J Cardiol*. 2009; 103 (9): 1309-15. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.021>
251. Vis J.C., Duffels M.G., Mulder P., et al. Prolonged beneficial effect of bosentan treatment and 4-year survival rates in adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013; 164 (1): 64-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.06.064>

252. Baptista R, Castro .G, da Silva A.M., et al. Long-term effect of bosentan in pulmonary hypertension associated with complex congenital heart disease. *Rev Port Cardiol.* 2013; 32 (2): 123-29. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.02.023>
253. Pulido T., Adzenkho I., Channick R.N., et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809–818. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213917>
254. Gatzoulis M.A., Landzberg M., Beghetti M., et al. Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome. *Circulation.* 2019; 139(1):51-63. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033575>
255. Galiè N., Ghofrani H.A., Torbicki A., et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005; 353 :2148–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050010>
256. Lu X.L., Xiong C.M., Shan G.L., et al. Impact of sildenafil therapy on pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Cardiovasc Ther.* 2010; 28 (6): 350-55. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00213.x>
257. Chau E.M., Fan K.Y., Chow W.H. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2007; 120 (3): 301-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.10.018>
258. Zeng W.J., Lu X.L., Xiong C.M., et al. The efficacy and safety of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension associated with the different types of congenital heart disease. *Clin Cardiol.* 2011; 34 (8): 513-18. <https://doi.org/10.1002/clc.20917>
259. Iversen K., Jensen A.S., Jensen T.V., et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J.* 31 (9):1124-31. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq011>
260. Ghofrani H. A., Galiè N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369(4): 330-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655>
261. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. *Пульмонология* 2016; 26 (1): 85-91 [Shmal'ts A.A., Gorbachevskiy S.V. Riociguat and sildenafil for pulmonary hypertension: similarity and difference. *PULMONOLOGIYA.* 2016;26(1):85-91. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91>
262. Валиева З.С., Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Применение риоцигуата для лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Кардиология.* 2020; 60 (8): 115-23. [Valieva Z.S., Gratsianskaya S.E., Martynyuk T.V. The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat is the first-line therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Kardiologiya.* 2020;60(8):115-123. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.8.n1198>
263. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease. *Circulation* 2011; 123: 2263-2274. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738>
264. Rubin L.J., Galiè N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J.* 2015; 45 (5): 1303-13. <https://doi.org/10.1183/09031936.00090614>
265. Rosenkranz S., Ghofrani H.A., Beghetti M., et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart.* 2015;101 (22): 1792-99. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307832>
266. Cha K.S., Cho K.I., Seo J.S., et al. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol.* 2013; 112 (11):1834-39. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.003>
267. Chon M.K., Cho K.I., Cha K.S., et al. Effects of long-term iloprost treatment on right ventricular function in patients with Eisenmenger syndrome. *J Cardiol.* 2017; 69 (5):741-46. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2016.07.002>
268. Sitbon O., Channick R., Chin K.M., et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015; 373(26):2522-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184>
269. Beghetti M., Channick R.N., Chin K.M., et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21 (3): 352-59. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1375>
270. Hascoet S, Fournier E, Jaïs X., et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(5):303-316 <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.01.006>
271. Li Q., Kuang H.Y., Wu Y.H., et al. What is the position of pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(20):e15632. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015632>
272. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Sarubbi B, Santoro G, Grimaldi N et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol.* 2012; 155 (3):378-82. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.10.051>
273. Varela D.L., Teleb M., El-Mallah W. Advanced therapies for the management of adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: a systematic review. *Open Heart.* 2018; 5(1):e000744. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000744>
274. Brida M., Gatzoulis M.A. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart.* 2018; 104 (19): 1568-74. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312106>
275. Schuurin M.J., Bouma B.J., Cordina R., et al. Treatment of segmental pulmonary artery hypertension in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013; 164 (1): 106-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.06.084>
276. Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, et al., Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study. *Circulation.* 2014; 130(23):2021-30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008441>
277. Agnoletti G., Gala S., Ferroni F., et al. Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 153 (6): 1468-75. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.01.051>
278. Schuurin M.J., Vis J.C., van Dijk A.P., et al. Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15 (6): 690-98. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/htf017>
279. Giardini A., Balducci A., Specchia S., et al. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J.* 2008; 29 (13): 1681-87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn215>
280. Van De Bruene A., La Gerche A., et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics in Fontan patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014; 7 (2): 265-73. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001243>
281. Blok I.M., van Riel A.C.M.J., van Dijk A.P.J., et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? *Int J Cardiol.* 2017; 227: 51-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.211>
282. Gelatt M., Hamilton R.M., et al. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 194-201. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(96\)00424-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(96)00424-x)
283. Dearani J.A., Danielson G.K., Puga F.J., et al. Late follow-up of 1095 patients undergoing operation for complex congenital heart disease utilizing pulmonary ventricle to pulmonary artery conduits. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:399-410. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)04547-2](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)04547-2)
284. Giannakoulas G., Gatzoulis M.A. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: current perspectives and future challenges. *Hellenic J Cardiol* 2016; 57:218-22. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2016.05.002>
285. Van De Bruene A., Toh N., et al. Pulmonary hypertension in patients with a subaortic right ventricle: prevalence, impact and management. *Heart* 2019;105:1471-78. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314756>
286. De Pasquale G., Bonassin Tempesta F, Lopes BS, et al. High prevalence of baffle leaks in adults after atrial switch operations for transposition of the great arteries. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18: 531-35. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ewt276>
287. Rydman R., Gatzoulis M.A., Ho S.Y., et al. Systemic right ventricular fibrosis detected by cardiovascular magnetic resonance is associated with clinical outcome, mainly new-onset atrial arrhythmia, in patients after atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015; 8: e002628. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002628>
288. Zaragoza-Macias E., Zaidi A.N., Dendukuri N., Marelli A. Medical therapy for systemic right ventricles: a systematic review (part 1) for the 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 1564-78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1030>
289. Voet A., Rega F., de Bruene A.V., et al. Long-term outcome after treatment of isolated pulmonary valve stenosis. *Int J Cardiol.* 2012; 156: 11-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.10.038>

290. Raissadati A., Nieminen H., Sairanen H., Jokinen E. Outcomes after the Mustard, Senning and arterial switch operation for treatment of transposition of the great arteries in Finland: a nationwide 4-decade perspective. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 52: 573-80. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx107>
291. Hernandez-Madrid A., Paul T., Abrams D., et al. ESC Scientific Document Group. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease, endorsed by HRS, PACES, APHS, and SOLAECE. *Europace.* 2018; 20:1719-53. <https://doi.org/10.1093/europace/eux380>
292. Redington A.N., Somerville J. Stenting of aortopulmonary collaterals in complex pulmonary atresia. *Circulation.* 1996; 94: 2479-84. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.10.2479>
293. Hsu C.H., Gombert-Maitland M., Glassner C. et al. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Clin Pract Suppl.* 2011; 172: 6-14. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02711.x>
294. D'Alto L., Somerville J., Presbitero P., et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1845-55. <https://doi.org/10.1053/ehj.1998.1046>
295. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2020; 1:78-122 [Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal.* 2020;(1):78-122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
296. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Naraya S.V., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Eur Heart J.* 2021; Vol. 42 (6): 563-645.
297. Frost A., Badesch D., Simon J.R., et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801904.
298. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37: 67-119.
299. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. Сер. Библиотека ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 304 с. [Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Ser. Library of the National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of Russia. М.: ООО Medical Information Agency, 2018. 304 p. (in Russ.)]
300. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 24-32. [Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: analysis of a six-year follow-up according to the National Register. *Therapeutic archive.* 2019; 91(1): 24-32 (in Russ.)]
301. Dimopoulos K., Wort S.J., Gatzoulis M.A. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: A call for action. *Eur Heart J.* 2014; 35: 691-700.
302. Lowe B.S., Therrien J., Ionescu-Ittu R., et al. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population: impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 538-46.
303. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации, 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/137> [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines, 2020 (in Russ.)]
304. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009; 34 (4): 888-94.
305. Kaemmerer H., Apitz C., Brockmeier K., et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J of Cardiology.* 2018; 272: 79-88.
306. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 1. Определение, классификация и первичное обследование пациентов. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021; 66 (5):28-37. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 1. Definition, classification and initial examination of patients. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021; 66(5):28-37 (in Russ.)]
307. Rosenzweig E.B., Abman S.H., Adatia I., et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J.* 2019; 53(1).
308. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I., et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl): D34-41.
309. Cantor W.J., Harrison D.A., Moussadji J.S., et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J. Cardiol.* 1999; 84: 677-81.
310. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30: 2493-537.
311. Stout K.K., Daniels C.J., Aboulhosn J.A., et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 139: e698-e800.
312. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А., соавт. Гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка сердца после ранее выполненного суживания легочной артерии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2008; 5: 27-34. [Bockeria L.A., Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., et al. Hemodynamic correction of the functionally single ventricle of the heart after previously performed narrowing of the pulmonary artery. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2008; 5:27-34. (in Russ.)]
313. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых (клиническая рекомендация). *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2017; 59 (2): 135-47. [Bockeria L.A., Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in adults (clinical recommendation). *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2017; 59(2): 135-47 (in Russ.)]
314. Легочная гипертензия у детей. Российские клинические рекомендации, 2017. [Pulmonary hypertension in children. Russian clinical guidelines, 2017 (in Russ.)] <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/901>
315. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца, у детей. Российские клинические рекомендации, 2018. [Hypertensive pulmonary vascular disease associated with congenital heart disease in children. Russian clinical guidelines, 2018 (in Russ.)] <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/356>
316. Cerro M.J., Abman S., Diaz G., et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ.* 2011; 1 (2): 286-98.
317. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. Москва. Практика. 2015, 928 с. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. Moscow. Practice. 2015, 928 s (in Russ.)]
318. Apitz C., Hansmann G., Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016; 102 (Suppl 2): ii23-9.
319. Mocer P., Kempny A., Liodakis E., et al. Physiological differences between various types of Eisenmenger syndrome and relation to outcome. *Int J Cardiol.* 2015; 179:455-460.
320. Kozlik-Feldmann G., Hansmann D., et al. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102 (Suppl 2): i42-i48.
321. van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2241-47.
322. Liu Y., Chen S., Zuhlke L., et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019; 48:455-46.

323. Lytzen R., Vejstrup N., Bjerre J., et al. Live-born major congenital heart disease in Denmark: incidence, detection rate, and termination of pregnancy rate from 1996 to 2013. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 829-37.
324. Moons P., Bovijn L., Budts W., et al. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*. 2010; 122: 2264-72.
325. Marelli A.J., Ionescu-Iltu R., Mackie A.S., et al. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*. 2014; 130: 749-56.
326. Van de Bruaene A., Delcroix M., Pasquet A., et al. The Belgian Eisenmenger syndrome registry: Implications for treatment strategies? *Acta Cardiol*. 2009;64: 447-53.
327. van Riel A.C., Schuurin M.J., van Hessen I.D., et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol*. 2014; 174: 299-305.
328. Manes A., Palazzini M., Leci E., et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014; 35: 716-24.
329. McLaughlin V.V., Presberg K.W., Doyle R.L., et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004. 126 (1 Suppl):78S-92S.
330. Marelli A.J., Mackie A.S., Ionescu-Iltu R., et al. Congenital heart disease in the general population: Changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007; 115: 163-72.
331. Duffels M.G., Engelfriet P.M., Berger R.M. et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol*. 2007; 120(2):198-204.
332. Ramjug S., Hussain N., Hurdman J., et al. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: Comparison of clinical and anatomic-pathophysiologic classification. *J Heart Lung Transplant*. 2016. 35(5): 610-18.
333. Diller G.P., Dimopoulos K., Kafka H., et al. Model of chronic adaptation: Right ventricular function in Eisenmenger syndrome. *Eur. Heart J. Suppl*. 2007; 9: H54-H60.
334. Alonso-Gonzalez R., Lopez-Guarch C.J., Subirana-Domenech M.T., et al. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: An insight from the REHAP National Registry. *Int J Cardiol*. 2015; 184: 717-23.
335. Kempny A., Hjortshøj C.S., Gu H., et al. Predictors of Death in Contemporary Adult Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter Study. *Circulation*. 2017;135(15):1432-1440.
336. Morse J.H., Barst R.J., Fotino M. Familial pulmonary hypertension: immunogenetic findings in four Caucasian kindreds. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145:787-92.
337. Roberts K.E., McElroy J.J., Wong W.P., et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur. Respir. J*. 2004; 24: 371-74.
338. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых. Методическое пособие. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2016 г. [Bockeria L.A., Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in adults. Toolkit. NTSSSH them. A. N. Bakuleva RAMS, 2016 (in Russ.)]
339. Хугаев Г.А., Шмальц А.А. Морфологическая оценка сосудов легких при легочной гипертензии, обусловленной врожденными пороками сердца. Архив патологии. 2021; 83 (5): 49-57. [Khugaev G.A., Shmalts A.A. Morphological assessment of pulmonary vessels in pulmonary hypertension caused by congenital heart defects. *Archive of pathology*. 2021; 83(5):49-57 (in Russ.)]
340. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2012; 122 (12): 4306-13.
341. Iacobazzi D., Suleiman M.S., Ghorbel M., et al. Cellular and molecular basis of RV hypertrophy in congenital heart disease. *Heart*. 2016; 102 (1): 12-7.
342. Bradford R., Tulloh R. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in adult congenital heart disease. *Br J Cardiac Nurs*. 2008; 3:138-45.
343. Rubens C., Ewert R., Halank M., et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001. 120(5):1562-69.
344. Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. What can cause pulmonary vascular disease in functionally single ventricle? *Anatomy & Physiology: Current Research*. 2016; 6 (1). doi.org/10.4172/2161-0940.1000e137
345. Adatia I., Kothari S.S., Feinstein J.A. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010; 137 (6 Suppl): 52S-61S.
346. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство педиатров, кардиологов, неонатологов.-М.:Теремок.-2005.- 381 С [Sharykin A.S. Congenital heart defects. Guidelines for pediatricians, cardiologists, neonatologists.-M.: Teremok.-2005.- 381 p (in Russ.)]
347. Favocchia C., Constantine A.H., Wort S.J., et al. Eisenmenger syndrome and other types of pulmonary arterial hypertension related to adult congenital heart disease. *Expert Review of Cardiovasc Therapy* 2019; 17: 449-59.
348. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M., et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European Paediatric Cardiology (AEPC), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)*. *Eur Heart J*. 2010; 31(23): 2915-57.
349. Heath D., Edwards J.E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation*. 1958; 4 (Part 1): 533-47.
350. Yamaki S., Horiuchi T., Miura M., et al. Pulmonary vascular disease in secundum atrial septal defect with pulmonary hypertension. *Chest*. 1986; 89 (5): 694-8.
351. Heath D., Helmholz H.F. Jr, Burchell H., et al. Relation between structural change in the small pulmonary arteries and the immediate reversibility of pulmonary hypertension following closure of ventricular and atrial septal defects. *Circulation*. 1958; 18 (6):1167-74.
352. Есипова И.К. Некоторые вопросы патологии лёгких. АН СССР. 1962. [Esipova I.K. Some questions of lung pathology. AN USSR. 1962. (in Russ.)]
353. Haworth S.G., Rabinovitch M. Pulmonary circulation. In: Anderson RH, Baker EJ, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G (eds). *Paediatric Cardiology*, 3rd edn. Churchill Livingstone, Elsevier, Philadelphia, PA, 2010: 117-141.
354. Rabinovitch M., Haworth S.G., Castaneda A.R., et al. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Circulation*. 1978; 58(6): 1107-22.
355. Endo M., Yamaki S., Ohmi M., Tabayashi K. Pulmonary vascular changes induced by congenital obstruction of pulmonary venous return. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69 (1):193-7.
356. Dimopoulos K., Diller G.P., Opatowsky A.R., et al. Definition and Management of Segmental Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2018;7 (14): e008587.
357. Thiene G., Frescura C., Bini R.M., et al. Histology of pulmonary arterial supply in pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Circulation*. 1979; 60 (5):1066-74.
358. Van Dissel A.C., Mulder B.J., Bouma B.J. The Changing Landscape of Pulmonary Arterial Hypertension in the Adult with Congenital Heart Disease. *J of Clin Med*. 2017;. 6 (4): 40.
359. Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Плотникова Л.Р. Легочная гипертензия у детей с врожденными пороками сердца. Москва. 2018. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Plotnikova L.R. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. Moscow. 2018 (in Russ.)]
360. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Школьникова М.А. Легочная гипертензия у детей. Москва. Актеліон фармацевтикалз; 2013. [Bockeria L.A., Gorbachevsky S.V., Shkolnikova M.A. Pulmonary hypertension in children. Moscow. Actelion Pharmaceuticals; 2013 (in Russ.)]
361. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. В кн.: Бокерия Л.А., Шаталов К.В. Детская кардиохирургия. Руководство для врачей. Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2016: 833-50. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Hypertensive pulmonary vascular disease associated with congenital heart disease. In: Bokeria L.A., Shatalov K.V. Children's cardiac surgery. Guide for doctors. Moscow: NTSSSH im. A.N. Bakulev; 2016: 833-50. (in Russ.)]
362. Hansmann G., Koestenberger M., Alastalo T.P., et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019; 38 (9):879-901.
363. Lammers A.E., Apitz C., Zartner P., et al. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016; 102 (Suppl 2): ii1-13.

364. Dimopoulos K., Diller G.P. *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017. 368p.
365. Dimopoulos K., Prapa M., Gatzoulis M. Eisenmenger syndrome and other types of pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. In: *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care*. Springer; 2013.
366. Ikegami R., Ozaki K., Ozawa T., et al. Percutaneous Coronary Intervention for a Patient with Left Main Coronary Compression Syndrome. *Intern Med*. 2018; 57 (10):1421-4.
367. Butera G., Mansour N.B., De Marco F. Emergency transcatheter coronary intervention for left main compression secondary to pulmonary hypertension in a 4-year-old child. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019; 93(1):105-7.
368. Mamas M.A., Clarke B., Mahadevan V.S. Embolisation of systemic-to-pulmonary collaterals in patients with the Eisenmenger reaction presenting with haemoptysis. *Cardiol Young*. 2008; 18 (5):528-31.
369. Larici A.R., Franchi P., Occhipinti M., et al. Diagnosis and management of hemoptysis. *Diagn Interv Radiol*. 2014; 20 (4):299-309.
370. Broberg C.S., Ujita M., Prasad S. et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (7): 634-42.
371. Placik B., Rodbard S., McMahon J., Swaroop S. Pulmonary artery dissection and rupture in Eisenmenger's syndrome. *Vasc Surg*. 1976; 10 (2):72-80.
372. Areco D., Pizzano N. Pulmonary artery dissection: echocardiographic findings and diagnosis. *Echocardiography*. 2003; 20 (4): 375-7.
373. Mikhail G.W., Gibbs J.S., Yacoub M.H. Pulmonary and systemic arterial pressure changes during syncope in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 104 (11): 1326-7.
374. Moledina S., Hislop A.A., Foster H., et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart*. 2010; 96 (17):1401-6.
375. Чазова И. Е., Авдеев С. Н., Царева Н.А., соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014; 9: 4-23. [Chazova I. E., Avdeev S. N., Tsareva N. A., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Therapeutic archive*. 2014; 9:4-23 (in Russ.)]
376. Kaemmerer H., Koichiro N., Oechslin E., et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Congenital Heart Disease: Eisenmenger's Syndrome – A Global Perspectiv. 1st edition. Bremen: UNI-MED; 2013.
377. Oechslin E., Mebus S., Schulze-Neick I., et al. The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update after Dana Point Part III: Specific Management and Surgical Aspects. *Cur Cardiol Rev*. 2010; 6 (4): 363-72.
378. Labombarda F., Kerros H., Grollier G. Eisenmenger syndrome due to a large ductus arteriosus. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010; 103 (11-12): 623-5.
379. Dimopoulos K. Eisenmenger syndrome in an adult patient with a large patent ductus arteriosus. *Eur Respir Rev*. 2013; 22(130): 558-64.
380. Рябыкина Г.В., Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Электровекторкардиографическая диагностика гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией. *Медицинский алфавит* 2017; 8: 3-17. [Ryabykina G.V., Blinova E.V., Sakhnova T.A. Electrovectorcardiographic diagnosis of right ventricular hypertrophy in patients with pulmonary hypertension. *Medical alphabet* 2017; 8:3-17 (in Russ.)]
381. Kamphuis V.P., Haack M.L., Wagner G.S., et al. Electrocardiographic detection of right ventricular pressure overload in patients with suspected pulmonary hypertension. *J Electrocardiol*. 2014; 47 (2): 175-82.
382. Tongers J., Schwerdtfeger B., Klein G., et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2007; 153:127-32.
383. Юрпольская Л.А., Шмальц А.А. Рентгенография, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография при легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2021; 18 (2): 83-93. [Yurpolskaya L.A., Shmalts A.A. Radiography, X-ray computed and magnetic resonance imaging in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Children's diseases of the heart and blood vessels*. 2021; 18(2):83-93 (in Russ.)]
384. Цаллагова З.С., Лазуткина В.К. Возможности традиционной рентгенографии в оценке легочной артериальной гипертензии. *Медицинская визуализация*. 2001; 4: 59-63. [Tsallagova Z.S., Lazutkina V.K. Possibilities of traditional radiography in the assessment of pulmonary arterial hypertension. *medical imaging*. 2001; 4:59-63. (in Russ.)]
385. Рентгенодиагностика заболеваний сердца и сосудов. /Ред. М.А. Иванцкая.- М., «Медицина», 1970. [X-ray diagnostics of diseases of the heart and blood vessels. /Ed. M.A. Ivanitskaya.- M., "Medicine", 1970. (in Russ.)]
386. Рентгенодиагностика в педиатрии. Руководство для врачей в 2-х томах. /Под ред.В.Ф.Баклановой, М.А.Филиппкина.- М.: Медицина,-1988.- Т.1.- 448 С. [X-ray diagnostics in pediatrics. Guide for doctors in 2 volumes. /Under the editorship of V.F.Baklanova, A.Filippkin. M.: Medicine, -1988.- Т.1.- 448 S. (in Russ.)]
387. Детская кардиология. / Под ред. Дж.Хоффмана. Пер.с англ.- М.: Практика.- 2006.-543С [Children's cardiology. / Ed. J. Hoffman. Translation from English - M.: Practice. - 2006.-543C (in Russ.)]
388. Коробкова И.З., Лазуткина В.К., Низовцова Л.А. и др. Методические аспекты рентгенологической оценки легочной гипертензии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015. 4: 45-53 [Korobkova I.Z., Lazutkina V.K., Nizovtsova L.A. Methodological aspects of radiographic assessment of pulmonary hypertension. *Bulletin of radiology and radiology*. 2015.4:45-53 (in Russ.)]
389. Dimopoulos K., Giannakoulas G., Bendayan I., et al. Cardiothoracic ratio from postero-anterior chest radiographs: a simple, reproducible and independent marker of disease severity and outcome in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013.166:453-7.
390. Freedom R.M., Yoo Shi-joon, Mikailian H., Williams W.G. *The Natural and Modified History of Congenital Heart Disease*. 2008. Wiley-Blackwell- 904 p.
391. Freedom R. M., Benson L.N., Smallhorn J.F. *Neonatal Heart Disease*. Springer-Verlag London 1992, 881p.
392. Koestenberger M., Apitz C., Abdul-Khalik H., Hansmann G. Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and D6PK. *Heart*. 2016; 102 (Suppl 2): ii14-22.
393. Anderson R.H., Baker E.J., Penny D.J., et al. *Paediatric cardiology*. 3d edition. Elsevier; 2009.
394. Барышникова И.Ю., Шмальц А.А. Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 2. Эхокардиография. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(6): 23–32. [Baryshnikova I.Yu., Shmalts A.A. Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 2. Echocardiography. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021; 66(6): 23–32 (in Russ.)]
395. Li W., West C., McGhie J., et al. Consensus recommendations for echocardiography in adults with congenital heart defects from the International Society of Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Int J Cardiol*. 2018; 272:77-83.
396. Augustine D.X., Coates-Bradshaw L.D., Willis J., et al. BSE pulmonary hypertension guideline 2018; 5 (3): G11–G24.
397. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23: 685-713.
398. Zaidi A., Knight D.S., Augustine D.X., et al. Echocardiographic assessment of the right heart in adults: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. 2020; 7 (1): G19–G41.
399. Amsallem M., Sternbach J.M., Adigopula S., et al. Addressing the controversy of estimating pulmonary arterial pressure by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29: 93–102.
400. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E., et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179 (7): 615-21.
401. Rimington H., Chambers J.B. *Echocardiography: a practical guide for reporting and interpretation*. Third edition. CRC Press; 2016.
402. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28 (1): 1–39.
403. Abraham S., Weismann C.G. Left ventricular end-systolic eccentricity index for assessment of pulmonary hypertension in infants. *Echocardiography*. 2016; 33: 910–15.
404. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29:277-314.

405. Friedberg M., Merten L. Tissue velocities, strain, and strain rate for echocardiographic assessment of ventricular function in congenital heart disease. *European J Echocardiography*. 2009; 10: 585-93.
406. Lai W.W., Mertens L.L., Cohen M.S., Geva T. Echocardiography in pediatric and congenital heart disease. From Fetus to Adult. Second Edition. Wiley Blackwell; 2016.
407. Mocer P., Li W., Dimopoulos K. Echocardiography in the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017.
408. Бокерия ЛА, Барышников И.Ю., Горбачевский С.В. Эхокардиография в диагностике и оценке легочной гипертензии. Учебное пособие. Москва. 2017. [Bockeria LA, Baryshnikova I.Yu., Gorbachevsky S.V. Echocardiography in the diagnosis and evaluation of pulmonary hypertension. Tutorial. Moscow. 2017 (in Russ.)]
409. Mertens L., Friedberg M.K. Systolic ventricular function. In: *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult*; 2016, Hoboken, US: Wiley-Blackwell, p.96-131.
410. Gurudevan S.V., Malouf P.J., Kahn A.M., et al. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance using Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20 (10):1167–71.
411. Sutherland G.R., Di Salvo G., Claus P., et al. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 788-802.
412. D'Alto M., Dimopoulos K., Budts W., et al. Multimodality imaging in congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2016; 102 (12): 910-18.
413. Puchalski M.D., Lui G.K., Miller-Hance W., et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019; 32 (2): 173–215.
414. Шария А.М., Мартынюк Т.В., Терновой С.К., Шария М.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике легочной артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2021;61(6):97-104. [Sharia A.M., Martynyuk T.V., Ternovoy S.K., Sharia M.A. Possibilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Cardiology*. 2021;61(6):97-104. (in Russ.)]
415. Бокерия Л.А., Макаренко В.Н., Юрпольская Л.А. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностическом алгоритме врожденных пороков сердца: Что? Когда? Кому? - "за" и "против". *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2014; 3: 4-13. [Bockeria L.A., Makarenko V.N., Yurpolskaya L.A. Computed and magnetic resonance imaging in the diagnostic algorithm for congenital heart defects: What? When? To whom? - "for" and "against". *Thoracic and cardiovascular surgery* 2014; 3:4-13 (in Russ.)]
416. Latus H., Kuehne T., Beerbaum Ph., et al. Cardiac MR and CT imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension/ pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016; 102: ii30–ii35.
417. van Wolferen S.A., Marcus J.T., Boonstra A., et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007. 28:1250-7.
418. Belokon N.A., Podzolkov V.P., Mitrofanov I.O. Congenital heart disease. - *M.: Medicine*. - 1990. - 352p. (in Russian).
419. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G., et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013; 34: 2281-329.
420. Radenkovic D., Weingartner S., Ricketts L., et al. T1 mapping in cardiac MRI. *Heart Fail Rev*. 2017; 22:415–430.
421. Salerno M., Sharif B., Arheden H., et al. Recent Advances in Cardiovascular Magnetic Resonance Techniques and Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017; 10 :e003951.
422. European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-emas-final-opinion-confirms-restrict>
423. Odagiri K., Inui N., Hakamata A., et al. Noninvasive evaluation of pulmonary arterial blood flow and wall shear stress in pulmonary arterial hypertension with 3D phase contrast magnetic resonance imaging. *Springer Plus* 2016; 5: 1071
424. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1187-1189.
425. Perloff J.K., Marelli A. Perloff's Clinical Recognition of Congenital Heart Disease: Expert Consult Online and Print, 6e. 6th edition. Philadelphia: Saunders; 2012
426. de Siqueira M.E.M., Pozo E., Fernandes V.R., et al. Characterization and clinical significance of right ventricular mechanics in pulmonary hypertension evaluated with cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J of Cardiovasc Magn Res*- 2016; doi 10.1186/s12968-016-0258-x
427. Tello K., Dalmer A., Vanderpool R., et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging-Based Right Ventricular Strain Analysis for Assessment of Coupling and Diastolic Function in Pulmonary Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12 (1): 2155-64.
428. Рентгенодиагностика заболеваний сердца и сосудов. Ред. М.А. Иваницкая. М., «Медицина», 1970. [X-ray diagnostics of diseases of the heart and blood vessels. Ed. M.A. Ivanitskaya. M., "Medicine", 1970. (in Russ.)]
429. Макаренко В.Н., Юрпольская Л.А., Зеленикин М.М., Шинкарева Т.В. Компьютерная томография в оценке пациентов после операции Фонтана. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН*. 2010; 11 (1): 46-50. [Makarenko V.N., Yurpolskaya L.A., Zelenikin M.M., Shinkareva T.V. Computed tomography in the evaluation of patients after Fontan surgery. *Bulletin of the NCSH them. A.N. Bakulev RAMS*. 2010; 11(1):46-50 (in Russ.)]
430. Kilner P., Nichol E., Rubens M. The roles of CT and CMR in Adult Congenital Heart Disease. In: *ESC Textbook of Cardiovascular Imaging*. 2nd ed, Oxford:Oxford University Press; 2015, p. 563-600.
431. Grosse-Wortmann L., Drolet Chr., Dragulescu An., et al. Aortopulmonary collateral flow volume affects early postoperative outcome after Fontan completion: A multimodality study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2012; 144: 1329-36.
432. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015; 36: 3075-3128.
433. Ohno Y., Koyama H., Lee H.Y., Miura S. et al. Contrast-enhanced CT- and MRI-based perfusion assessment for pulmonary diseases: basics and clinical applications. *Diagn Interv Radiol*. 2016; 22: 407–421
434. Pienn M., Kovacs G., Tscherner M., Avian A. et al. Non-invasive determination of pulmonary hypertension with dynamic contrast-enhanced computed tomography: a pilot study. *Eur Radiol*. 2014; 24:668–676
435. Соболев А.В., Шмальц А.А. Эндоваскулярная диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 1. Катетеризация сердца и ангиокардиография. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021; 8 (3): 263–71. [Sobolev A.V., Shmalts A.A. Endovascular diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 1. Cardiac catheterization and angiocardiography. *Endovascular surgery*. 2021; 8(3):263–71 (in Russ.)]
436. Guillint P., Peterson K.L., Ben-Yehuda O. Cardiac catheterization techniques in pulmonary hypertension. *Cardiol Clin*. 2004; 22: 401–15.
437. Peterson K.L., Nicod P. Cardiac catheterization: methods, diagnosis, and therapy. Saunders, Philadelphia; 1997
438. Barnett C., Ben-Yehuda O. Cardiac Catheterization in the Patient with Pulmonary Hypertension. *Textbook of Pulmonary Vascular Disease* Springer, Science+Business Media, LLC; 2011
439. Горбачевский С.В., Белкина М.В., Колединский Д.Г., соавт. Инвазивный мониторинг давления в легочной артерии — объективный метод оценки степени тяжести легочной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2006; 4: 77–81. [Gorbachevsky S.V., Belkina M.V., Koledinsky D.G., et al. Invasive pulmonary artery pressure monitoring is an objective method for assessing the severity of pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Children's diseases of the heart and blood vessels*. 2006; 4:77–81 (in Russ.)]
440. Wilkinson J.L. The Fontan circulation. Results, late Follow-up and management. *Heart Views*. 2004; 4 (4): 73-78.
441. Fredenburg T.B., Johnson T.R., Cohen M.D. The Fontan Procedure: Anatomy, Complications, and Manifestations of Failure. *RadioGraphics*. 2011;31(2): 453–463.
442. Bergersen L., Foerster S., Marshall A.C., Meadows J. (eds). *Congenital heart disease: the catheterization manual*. Springer, New York; 2009.

443. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. (ред.). Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов. Москва, НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2008 [Bockeria L.A., Alekseyan B.G. (ed.). Guide to X-ray endovascular surgery of the heart and vessels. Moscow, NTSSSh im. A.N. Bakulev RAMS; 2008 (in Russ.)]
444. Sitbon O., Humbert M., Jais X., et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111: 3105–11.
445. Barst R.J. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1986; 89: 497–503.
446. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992; 327: 76–81.
447. Douwes J.M., van Loon RLE, Hoendermis E.S., et al. Acute pulmonary vasodilator response in paediatric and adult pulmonary arterial hypertension: occurrence and prognostic value when comparing three response criteria. *Eur Heart J*. 2011; 32 (24): 3137–46.
448. Chessa M. Cardiac Catheterization. In: Dimopoulos K, Diller G.P. (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017.
449. Hoepfer M.M., Lee S.H., Voswinckel R., et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2546–52.
450. Diller G.P., Dimopoulos K., Okonko D. et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: Comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005. 112:828–35.
451. Savarese G., Paolillo S., Costanzo P., et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: a meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1192–1201.
452. Gabler N.B., French B., Strom B.L., et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012; 126: 349–56.
453. Глушко Л.А., Шмальц А.А. Оценка состояния кардиореспираторной системы при легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. *Креативная кардиология*. 2021; 15 (2): 167–179. [Glushko L.A., Shmalts A.A. Assessment of the state of the cardiorespiratory system in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Creative cardiology*. 2021; 15(2): 167–179. (in Russ.)]
454. Arena R., Lavie C.J., Milani R.V., et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29 (2): 159–73.
455. Johnson M.K., Thompson S. The role of exercise testing in the modern management of pulmonary arterial hypertension. *Diseases*. 2014; 2: 120–47.
456. Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y., et al. *Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications*. Fifth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012, 572 p.
457. Seeger W., Adir Y., Barbera J.A., et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: D109–16.
458. Johnson J.T., Yetman A.T. Cardiopulmonary exercise testing in adults with congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol*. 2012; 34: 47–52.
459. Laveneziana P., Garcia G., Joureau B. et al. Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2013. 41:578–587.
460. Ferrazza A.M., Martolini D., Valli G., Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration*. 2009; 77 (1): 3–17.
461. Mantegazza V., Apostolo A., Hager A. Cardiopulmonary Exercise Testing in Adult Congenital Heart Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14 (Suppl.1): S93–S101.
462. Diller G.P., Kempny A., Inuzuka R., et al. Survival prospects of treatment naïve patients with Eisenmenger: a systematic review of the literature and report of own experience. *Heart*. 2014; 100(17): 1366–72.
463. Buys R., Cornelissen V., Van De Bruaene A., et al. Measures of exercise capacity in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2011; 153 (1): 26–30.
464. Таран И.Н., Валиева З.С., Мартынюк Т.В., и соавт. Спирометрия в стратификации риска пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017; 4: 86–92. [Taran I.N., Valieva Z.S., Martynyuk T.V., et al. Spirometry in risk stratification of patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eurasian Cardiology Journal*. 2017; 4:86–92. (in Russ.)]
465. Zhao Q.H., Wang L., Pudasaini B., et al. Cardiopulmonary exercise testing improves diagnostic specificity in patients with echocardiography-suspected pulmonary hypertension. *Clin Cardiol*. 2017; 40 (2): 95–101.
466. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. и соавт. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6: Приложение 2. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. et al. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Russian recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007; 6: Appendix 2. (in Russ.)]
467. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J., Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1028–35.
468. Alonso-Gonzalez R., Borgia F., Diller G.P., et al. Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation*. 2013; 127 (8): 882–90.
469. Ferguson G.T., Enright P.L., Buist A.S., Higgins M.W. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest*. 2000;117 (4): 1146–61.
470. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е., соавт. Перфузионная сцинтиграфия легких у больных с легочной гипертензией различной этиологии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2015; 4: 21–25. [Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Samoilenko L.E., et al. Perfusion lung scintigraphy in patients with pulmonary hypertension of various etiologies. *Eurasian Cardiology Journal*. 2015; 4:21–25 (in Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2015-4-21-25>
471. Tunariu N., Gibbs S.R., Win Z., et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007; 48: 680–84.
472. Albrecht T., Blomley M.J., Cosgrove D.O., et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*. 1999; 353: 1579–83.
473. Perloff J.K. Systemic complications of cyanosis in adults with congenital heart disease. Hematologic derangements, renal function, and urate metabolism. *Cardiol Clin* 1993; 11: 689–99.
474. Giannakoulas G., Mouratoglou S., Gatzoulis M.A., et al. Blood biomarkers and their potential role in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 2014; 174 (3): 618–23.
475. Fenster B.E., Lasalvia L., Schroeder J.D., et al. Cystatin C for pulmonary hypertension. *Respirology*. 2014. 19: 583–89.
476. Scognamiglio G., Kempny A., Price L.C., et al. C-reactive protein in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease and its prognostic value. *Heart*. 2014. 100:1335–1341.
477. Dimopoulos K., Okonko D.O., Diller G.P., et al. Abnormal ventilatory response to exercise in adults with congenital heart disease relates to cyanosis and predicts survival. *Circulation* 2006; 113 (24): 2796–802.
478. Deanfield J., Thaulow E., Warnes C., et al. Management of grown-up congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1035–84.
479. Yang-Ting S., Aboulhosn J., Sun X.G. et al. Effects of pulmonary vasodilator therapy on ventilatory efficiency during exercise in adults with Eisenmenger syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2011; 6 (2): 139–46.
480. Dimopoulos K., Inuzuka R., Goletto S., et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010; 121: 20–25.
481. Diller G.P., Korten M.A., Bauer U.M., et al. German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J* 2016; 37: 14491455.
482. Oster M., Bhatt A., Zaragoza-Macias E., et al. Interventional therapy versus medical therapy for secundum atrial septal defect: a systematic review (part 2) for the 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 139: e000–000.
483. Shah D., Azhar M., Oakley C.M., et al. Natural history of secundum atrial septal defect in adults after medical or surgical treatment: a historical prospective study. *Br Heart J*. 1994; 71: 224–27.
484. Cho Y.H., Jun T-G., Yang J-H., et al. Surgical strategy in patients with atrial septal defect and severe pulmonary hypertension. *Heart Surg Forum*. 2012; 15:E111–5. S4.1.1–21.

485. Kouchoukos N.T., Blackstone E.H., Kirklin J.W. Surgical implications of pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Adv Cardiol.* 1978; S4: 225–31.
486. Yan C., Zhao S., Jiang S., et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with severe pulmonary arterial hypertension in adults. *Heart.* 2007; 93: 514–18.
487. Gamboa R., Rios-Méndez R.E., Mollón F.P., et al. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus in adults using different devices. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63: 726–29.
488. Jeong Y.H., Yun T.-J., Song J.-M., et al. Left ventricular remodeling and change of systolic function after closure of patent ductus arteriosus in adults: device and surgical closure. *Am Heart J.* 2007; 154: 436–40.
489. Zabal C., García-Montes J.A., Buendía-Hernández A., et al. Percutaneous closure of hypertensive ductus arteriosus. *Heart.* 2010; 96: 625–29.
490. Lim D.S., Forbes T.J., Rothman A., et al. Transcatheter closure of high-risk muscular ventricular septal defects with the CardioSEAL occluder: initial report from the CardioSEAL VSD registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 70 (5): 740–44.
491. Chessa M., Butera G., Negura D., et al. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects in adult: mid-term results and complications. *Int J Cardiol.* 2009; 133 (1):70–3.
492. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Паллиативное предсердное и артериальное переключение при транспозиции магистральных артерий с дефектом межжелудочковой перегородки и тяжелой легочно-сосудистой болезнью. *Детские болезни сердца и сосудов.* 2019; 16 (2): 86–94. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Palliative atrial and arterial switching in transposition of the main arteries with ventricular septal defect and severe pulmonary vascular disease. *Children's diseases of the heart and blood vessels.* 2019; 16(2): 86–94 (in Russ.)]
493. Петросян К.В., Горбачевский С.В., Дадабаев Г.М., Пардаев Д.Б. Стентирование ствола левой коронарной артерии у пациентки с легочной гипертензией. *Евразийский кардиологический журнал.* 2017; 3: 86–87. [Petrosyan K.V., Gorbachevsky S.V., Dadabaev G.M., Pardayev D.B. Stenting of the trunk of the left coronary artery in a patient with pulmonary hypertension. *Eurasian Cardiology Journal.* 2017; 3:86–87 (in Russ.)]
494. Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Dadabaev G.M., et al. Outcomes of Atrioseptostomy with Stenting in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension from a Large Single-Institution Cohort. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(9): 725.
495. Горбачевский С.В., Пурсанов М.Г., Шмальц А.А., соавт. Результаты атриосептостомии со стентированием у больных с идиопатической и схожими формами легочной артериальной гипертензии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019; 61 (2): 100–113. [Gorbachevsky S.V., Pursanov M.G., Shmalts A.A., et al. Results of atrioseptostomy with stenting in patients with idiopathic and similar forms of pulmonary arterial hypertension. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2019; 61(2): 100–113. (in Russ.)]
496. Шмальц А.А., Нишонов Н.А. Атриосептостомия у больных с легочной гипертензией. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015; 57 (5): 18–25. [Shmalts A.A., Nishonov N.A. Atrioseptostomy in patients with pulmonary hypertension. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2015; 57(5): 18–25 (in Russ.)]
497. Christie J.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult lung and heart-lung transplant report 2012. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31:1073–86.
498. Fadel E., Mercier O., Mussot S., et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010; 38: 277–84.
499. Hopkins W.E., Ochoa L.L., Richardson G.W., et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 1996; 15 (1):100–5.
500. Moons P., De Geest S., Budts W. Comprehensive care for adults with congenital heart disease: expanding roles for nurses. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2002; 1: 23–28.
501. Baumgartner H., Budts W., Chessa M., et al. Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. Recommendations for organization of care for adults with congenital heart disease and for training in the subspecialty of 'Grown-up Congenital Heart Disease' in Europe: a position paper of the Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2014; 35: 686–90.
502. Thomet C., Moons P., Budts W., et al. ESC Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease. Staffing, activities, and infrastructure in 96 specialised adult congenital heart disease clinics in Europe. *Int J Cardiol.* 2019; 292: 100–105.
503. Popelová J., Oechslin E., Kaemmerer H., Sutton M. Congenital Heart Disease in Adults 2008 Informa UK Ltd.- 183p.
504. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesseling J.W., Bauersachs J., et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018; 39: 31653241.
505. Sliwa K., van Hagen I.M., Budts W., et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18 (9): 1119–28.
506. Jai's X., Olsson K.M., Barbera J.A., et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J.* 2012; 40: 881–85.
507. Kovacs A.H., Sears S.F., Saidi A.S. Biopsychosocial experiences of adults with congenital heart disease: review of the literature. *Am Heart J* 2005; 150: 193–201.
508. Raines D.E., Liberthson R.R., Murray J.R. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J Clin Anesth.* 1996; 8: 341–47.
509. Grünig, E., Benjamin, N., Krüger, U., et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018.
510. Blanche C., Alonso-Gonzalez R., Uribarri A. et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2018. 267:79–83.
511. Cohn J.N. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 577.
512. Olsson K.M., Delcroix M., Ghofrani H.A., et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation.* 2014; 129: 57–65.
513. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
514. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39:1330–93.
515. Pujol C., Niesert A.C., Engelhardt A., et al. Usefulness of direct oral anticoagulants in adult congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2016; 117: 450–55.
516. Yang H., Bouma B.J., Dimopoulos K., et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for thromboembolic prevention, are they safe in congenital heart disease? Results of a worldwide study. *Int J Cardiol.* 2019; 299: 123–30.
517. Sandoval J., Aguirre J.S., Pulido T., et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:1682–87.
518. Weitzenblum E., Sautegeau A., Ehrhart M., et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 131: 493–98.
519. van de Veerdonk M.C., Kind T., Marcus J.T., et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 2511–19.
520. Rich S., Seidlitz M., Dodin E., et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest.* 1998; 114: 787–92.
521. 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. 1: 48–53. [Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Chazova I.E. Features of tactics of management and choice of specific therapy in adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eurasian Cardiology Journal.* 2018.1:48–53 (in Russ.)]
522. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у детей с врожденными пороками сердца. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2017; 96 (6):126–139. [Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. Evidence base for specific pulmonary vasodilators in children with congenital heart disease. *Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky.* 2017; 96(6):126–139 (in Russ.)]

523. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у взрослых с врожденными пороками сердца. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (9): 1106-1116. [Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. Evidence base for specific pulmonary vasodilators in adults with congenital heart disease. *Therapeutic archive*. 2021; 93(9): 1106-1116 (in Russ.)]
524. Шмальц А.А., Белкина М.В., Горбачевский С.В. Специфические легочные вазодилататоры после операции Фонтана. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2017; 14 (1): 16-24. [Shmalts A.A., Belkina M.V., Gorbachevsky S.V. Specific pulmonary vasodilators after Fontan operation. *Children's diseases of the heart and blood vessels*. 2017; 14(1): 16-24 (in Russ.)]
525. Траклр®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛС-002509. [Traclear®. Instructions for use of a medicinal product for medical use. LS-002509. (in Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=93619b5d-c8c6-4bdb-b201-88aff22c785c&t=
526. Бозенекс. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. ЛП-004208. [Bosnecx. Instructions for medical use of the use of the medicinal product. LP-004208. (in Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=68d79ec9-1045-403c-be20-e88cc33f0aa6&t=
527. Опсамит®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-003310. [Opsumite®. Instructions for use of a medicinal product for medical use. LP-003310. (in Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b2c51f9d-696d-4b23-881a-8c8d0fec4b96&t=
528. Апбрави. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-005577. [Upbravi. Instructions for use of a medicinal product for medical use. LP-005577. (in Russ.)] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=094dda8d-ba79-4353-83f9-98ea68b865aa&t=
529. Manes A. PAH in Patients with Prevalent Systemic-Pulmonary Shunts and PAH in Patients with Small Cardiac Defects. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017
530. Idorn L., Sondergaard L. Pulmonary Vascular Disease in Patients with Fontan-Type Circulation. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017.
531. Moledina Sh., Theocharis P. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Previous Reparative Surgery. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017.
532. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (12): 80-85. [Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. Opportunities and limitations for initial combined specific therapy of pulmonary arterial hypertension in the Russian Federation. *Therapeutic archive*. 2020; 92(12): 80-85. (in Russ.)]
533. D'Alto M., Diller G.P. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current advanced management strategies. *Heart*. 2014; 100 (17):1322-28.
534. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Антагонисты рецепторов эндотелина при легочной артериальной гипертензии: вчера, сегодня и завтра. *Российский кардиологический журнал* 2009; 4:73–81. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension: yesterday, today and tomorrow. *Russian Journal of Cardiology* 2009; 4:73–81 (in Russ.)]
535. Galie N., Manes A., Palazzini M., et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs*. 2008. 68:1049–66.
536. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J., et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346: 896–903.
537. Galie 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.
538. Gatzoulis M.A., Beghetti M., Galie N., et al. Long-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: Results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008; 127 (1): 27-32.
539. Galie N., Rubin L., 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; 371 (9630): 2093-100.
540. Sitbon O., Beghetti M., Petit J., et al. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36 Suppl 3: 25-31.
541. Benza R.L., Rayburn B.K., Tallaj J.A., et al. Efficacy of bosentan in a small cohort of adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Chest*. 2006; 129 (4):1009-15.
542. Diller G.P., Dimopoulos K., Kaya M.G., et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2007; 93 (8): 974-76.
543. Durongpisitkul K., Jakrapanichakul D., Sompradikul S. A retrospective study of bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *J Med Assoc Thai*. 2008; 91 (2): 196-202.
544. Duffels M.G., Vis J.C., van Loon R.L., et al. Effect of bosentan on exercise capacity and quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with and without Down's syndrome. *Am J Cardiol*. 2009; 103 (9): 1309-15.
545. Vis J.C., Duffels M.G., Mulder P., et al. Prolonged beneficial effect of bosentan treatment and 4-year survival rates in adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013; 164 (1): 64-9.
546. Baptista R, Castro .G, da Silva A.M., et al. Long-term effect of bosentan in pulmonary hypertension associated with complex congenital heart disease. *Rev Port Cardiol*. 2013; 32 (2): 123-29.
547. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N., et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809–818.
548. Gatzoulis M.A., Landzberg M., Beghetti M., et al. Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome. *Circulation*. 2019; 139 (1): 51-63.
549. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A., et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005; 353 :2148–57.
550. Lu X.L., Xiong C.M., Shan G.L., et al. Impact of sildenafil therapy on pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Cardiovasc Ther*. 2010; 28 (6): 350-55.
551. Chau E.M., Fan K.Y., Chow W.H. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2007; 120 (3): 301-5.
552. Zeng W.J., Lu X.L., Xiong C.M., et al. The efficacy and safety of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension associated with the different types of congenital heart disease. *Clin Cardiol*. 2011; 34 (8): 513-18.
553. Iversen K., Jensen A.S., Jensen T.V., et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J*. 31 (9):1124-31.
554. Ghofrani H. A., Galie N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369(4): 330-40.
555. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и sildenafil в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. *Пульмонология* 2016; 26 (1): 85-91. [Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. Riociguat and sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension: similarities and differences. *Pulmonology* 2016; 26(1): 85-91. (in Russ.)]
556. Валеева З.С., Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Применение риоцигуата для лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Кардиология*. 2020; 60 (8): 115-23. [Valieva Z.S., Gratsianskaya S.E., Martynyuk T.V. The use of riociguat for the treatment of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiology*. 2020; 60(8):115-23. (in Russ.)]
557. Stasch J.P., Pachter P., Evgenov O.V. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease. *Circulation* 2011; 123: 2263-2274.
558. Rubin L.J., Galie N., Grimminger F., et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015; 45 (5): 1303-13.
559. Rosenkranz S., Ghofrani H.A., Beghetti M., et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2015;101 (22): 1792-99.
560. Cha K.S., Cho K.I., Seo J.S., et al. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol*. 2013; 112 (11):1834-39.
561. Chon M.K., Cho K.I., Cha K.S., et al. Effects of long-term iloprost treatment on right ventricular function in patients with Eisenmenger syndrome. *J Cardiol*. 2017; 69 (5):741-46.
562. Sitbon O., Channick R., Chin K.M., et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015; 373 (26): 2522-33.

563. Beghetti M., Channick R.N., Chin K.M., et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21 (3): 352-59.
564. Hascoet S, Fournier E, Jaïs X., et al. Outcome of adults with Eisenmenger syndrome treated with drugs specific to pulmonary arterial hypertension: A French multicentre study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(5):303-316
565. Li Q., Kuang H.Y., Wu Y.H., et al. What is the position of pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 (20): e15632.
566. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Sarubbi B, Santoro G, Grimaldi N et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol.* 2012;155(3):378-82
567. Varela D.L., Teleb M., El-Mallah W. Advanced therapies for the management of adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: a systematic review. *Open Heart.* 2018; 5 (1): e000744.
568. Brida M., Gatzoulis M.A. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart.* 2018; 104 (19): 1568-74.
569. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Sarubbi B, Santoro G, Grimaldi N et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol.* 2012;155(3):378-82
570. Schuurin M.J., Bouma B.J., Cordina R., et al. Treatment of segmental pulmonary artery hypertension in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013; 164 (1): 106-10.
571. Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, et al., Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study. *Circulation.* 2014; 130(23):2021-30.
572. Agnoletti G., Gala S., Ferroni F., et al. Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 153 (6): 1468-75.
573. Schuurin M.J., Vis J.C., van Dijk A.P., et al. Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15 (6): 690-98.
574. Giardini A., Balducci A., Specchia S., et al. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J.* 2008; 29 (13): 1681-87.
575. Van De Bruaene A., La Gerche A., et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics in Fontan patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014; 7 (2): 265-73.
576. Blok I.M., van Riel A.C.M.J., van Dijk A.P.J., et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? *Int J Cardiol.* 2017; 227: 51-52.
577. Gelatt M., Hamilton R.M., et al. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 194-201.
578. Dearani J.A., Danielson G.K., Puga F.J., et al. Late follow-up of 1095 patients undergoing operation for complex congenital heart disease utilizing pulmonary ventricle to pulmonary artery conduits. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:399-410.
579. Redington AN, Somerville J. Stenting of aortopulmonary collaterals in complex pulmonary atresia. *Circulation* 1996;94:2479-84.
580. Giannakoulas G., Gatzoulis M.A. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: current perspectives and future challenges. *Hellenic J Cardiol* 2016; 57:218-22.
581. Van De Bruaene A., Toh N., et al. Pulmonary hypertension in patients with a subaortic right ventricle: prevalence, impact and management. *Heart* 2019;105:1471-78.
582. De Pasquale G., Bonassin Tempesta F, Lopes BS, et al. High prevalence of baffle leaks in adults after atrial switch operations for transposition of the great arteries. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18: 531-35.
583. Rydman R., Gatzoulis M.A., Ho S.Y., et al. Systemic right ventricular fibrosis detected by cardiovascular magnetic resonance is associated with clinical outcome, mainly new-onset atrial arrhythmia, in patients after atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015; 8: e002628.
584. Zaragoza-Macias E., Zaidi A.N., Dendukuri N., Marelli A. Medical therapy for systemic right ventricles: a systematic review (part 1) for the 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 1564-78.
585. Voet A., Rega F., de Bruaene A.V., et al. Long-term outcome after treatment of isolated pulmonary valve stenosis. *Int J Cardiol.* 2012; 156: 11-15.
586. Raissadati A., Nieminen H., Sairanen H., Jokinen E. Outcomes after the Mustard, Senning and arterial switch operation for treatment of transposition of the great arteries in Finland: a nationwide 4-decade perspective. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 52: 573-80.
587. Hernandez-Madrid A., Paul T., Abrams D., et al. ESC Scientific Document Group. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. *Europace.* 2018; 20:1719-53.
588. Redington A.N., Somerville J. Stenting of aortopulmonary collaterals in complex pulmonary atresia. *Circulation.* 1996; 94: 2479-84.
589. Hsu C.H., Gomberg-Maitland M., Glassner C. et al. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Clin Pract Suppl.* 2011; 172: 6-14.
590. Neutze J.M., Ishikawa T., Clarkson P.M., et al. Assessment and follow-up of patients with ventricular septal defect and elevated pulmonary vascular resistance. *Am J Cardiol* 1989; 63: 327-31.
591. D'Alto L., Somerville J., Presbitero P., et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death, *Eur. Heart J.* 1998; 19: 1845-55.
592. Oya H., Nagaya N., Satoh T., et al. Haemodynamic correlates and prognostic significance of serum uric acid in adult patients with Eisenmenger syndrome. *Heart.* 2000; 84: 53-58.



*Миронова О. Ю.

ГИПЕРУРИКЕМИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ,
ул. Бол. Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация

Сведения об авторе:

*Автор, ответственный за связь с редакцией: Миронова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, 119435, г. Москва, ул. Бол. Пироговская, д. 6, стр. 1, <https://orcid.org/0000-0002-5820-1759>

РЕЗЮМЕ

Распространенность гиперурикемии обусловлена эпидемией ожирения, изменениями пищевого поведения в популяции с преобладанием продуктов, богатых пуринами, алкоголя и фруктозы, а также увеличением частоты назначения диуретиков. Также важно отметить, что за последние 20 лет отмечается увеличение распространенности таких сопутствующих ГУ заболеваний и состояний, как артериальная гипертензия (+15%), сахарный диабет (+19%), снижение функции почек (+17%), гиперлипидемия (+40%) и ожирение (+19%). ГУ (и/или подагра) может являться как причиной, так и следствием различных коморбидных состояний. Именно поэтому их лечение тесно связано с лечением, особенно бессимптомной ГУ, даже в том случае, когда очевидную связь становится трудно достоверно установить.

Важно определять не только верхнюю границу значений уровня мочевой кислоты (МК), когда необходимо начинать проведение терапии, но и оптимального целевого уровня МК, которого необходимо достичь на фоне проводимого лечения.

В обзорной статье обсуждаются основные особенности проведения немедикаментозной и медикаментозной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рассматривается необходимость проведения терапии, целевые значения уровня мочевой кислоты у пациентов с факторами риска развития сердечно-сосу-

дистых заболеваний, а также дальнейшие научные перспективы в вопросе изучения гиперурикемии в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Аллопуринол в настоящее время является ключевым препаратом, назначаемым пациентам с ГУ и сердечно-сосудистыми факторами риска. Важнейшим достоинством является профиль безопасности аллопуринола. Ведь как известно, препарат могут получать даже пациенты, получающие заместительную почечную терапию.

Необходимость снижения уровня МК у пациентов с ССЗ в настоящее время сомнений не вызывает. В группе пациентов с дополнительными факторами риска, такими как сахарный диабет, метаболический синдром и ХБП, модификация образа жизни в сочетании с уратснижающей терапией улучшают как качество жизни, так и прогноз. В настоящее время аллопуринол является препаратом выбора для лечения ГУ в сочетании с АГ, принимая во внимание как эффективность, так и безопасность его назначения этой группе пациентов. Однако очевидно, что необходимо проведение дальнейших исследований с более четкими критериями включения для проведения анализа влияния терапии на отдельные сердечно-сосудистые события, а также комбинированные конечные точки.

Ключевые слова: гиперурикемия, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, аллопуринол, хроническая болезнь почек, уратснижающая терапия.

Конфликт интересов и финансирование статьи. Статья подготовлена при информационной и финансовой поддержке фармацевти-

ческой компании Эгис (Венгрия), что не повлияло на собственное мнение автора.

✉ MIRONOVA_O_YU@STAFF.SECHENOV.RU

Для цитирования: Миронова О.Ю. Гиперурикемия: современные особенности терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Евразийский кардиологический журнал. 2022;(2):72-78, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-72-78>

Рукопись получена: 15.03.2022 | **Рецензия получена:** 20.04.2022 | **Принята к публикации:** 28.04.2022



© ООО «ИнтерМедсервис», 2022

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Olga Iu. Mironova

HYPERURICEMIA: CONTEMPORARY TREATMENT IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
st. Bol. Pirogovskaya, 6/1, Moscow 119435, Russian Federation*

Information about authors:

*Corresponding author: Olga Iu. Mironova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), st. Bol. Pirogovskaya, 6/1, Moscow 119435, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5820-1759>

SUMMARY

The prevalence of hyperuricemia is due to the epidemic of obesity, changes in eating behavior in the population with the rise of purines, alcohol and fructose consumption, as well as the increased use of diuretics. It's important to mention that over the past 20 years there has been an increase in the prevalence of such concomitant diseases and conditions as arterial hypertension (+15%), diabetes mellitus (+19%), decreased kidney function (+17%), hyperlipidemia (+40%) and obesity (+19%). Hyperuricemia (and/or gout) can be both a cause and a consequence of various comorbid conditions. That is why their treatment is closely connected with the treatments of hyperuricemia, especially of asymptomatic one.

It's important to determine not only the upper limit of the uric acid in patients, when the therapy is being initiated, but to assess the target levels of uric acid, that must be achieved in patients receiving optimal treatment.

In this review article the main principles of both non-pharmacological and pharmacological treatment in patients with cardiovascular diseases are described. The need for medical treatment, target serum urate levels in patients with cardiovascular risk factors are discussed, as well

as further perspectives in the field of research in patients with hyperuricemia and cardiovascular diseases.

Allopurinol is currently the key drug prescribed to patients with hyperuricemia and cardiovascular risk factors. The most important advantage is its safety profile. Patients receiving renal replacement therapy can also safely receive the drug.

The need to reduce the level of uric acid in patients with cardiovascular disease is currently beyond doubt. In the group of patients with additional risk factors, such as diabetes mellitus, metabolic syndrome and CKD, lifestyle modification in combination with urate-lowering therapy improves both the quality of life and prognosis. Currently, allopurinol is the drug of choice for the treatment of AH in combination with AH, taking into account both the efficacy and safety of its administration to this group of patients. However, it is obvious that further studies with clearer inclusion criteria are needed to analyze the effect of therapy on cardiovascular events, as well as combined endpoints.

Keywords: hyperuricemia, cardiovascular disease, arterial hypertension, allopurinol, chronic kidney disease, urate lowering treatment.

Key words: hyperuricemia, cardiovascular disease, arterial hypertension, allopurinol, chronic kidney disease, urate lowering treatment.

Conflict of Interest and funding for the article. Manuscript was prepared with the Egis pharmaceutical company (Hungary)

informational and financial support that didn't impact on author's opinion.

✉ MIRONOVA_O_YU@STAFF.SECHENOV.RU

For citation: Olga Iu. Mironova. Hyperuricemia: contemporary treatment in patients with cardiovascular disease. Eurasian heart journal. 2022;(2):72-78 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-72-78>

Received: 15.03.2022 | **Revision Received:** 20.04.2022 | **Accepted:** 28.04.2022



© LLC «InterMedservis», 2022

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

За последние 20 лет распространенность подагры в популяции выросла более, чем в 2 раза [1]. При этом частота гиперурикемии (ГУ), являющейся одним из ключевых факторов риска ее развития, возросла не столь значительно, с 19,1% в 1988–1994 гг. до 21,5% в 2007–2008 гг. по данным исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [2]. Эти данные позволяют говорить о том, что распространенность ГУ обусловлена и эпидемией ожирения, и изменениями пищевого поведения в популяции с преобладанием продуктов, богатых пуринами, алкоголя и фруктозы, а также увеличением частоты назначения диуретиков. Также важно отметить, что за последние 20 лет отмечается увеличение распространенности таких сопутствующих ГУ заболеваний и состояний, как артериальная гипертензия (АГ) (+15%), сахарный диабет (СД) (+19%), снижение функции почек (+17%), гиперлипидемия (+40%) и морбидное ожирение (+19%) [1]. ГУ (и/или подагра) может являться как причиной, так и следствием различных коморбидных состояний. Именно поэтому их лечение тесно связано с лечением [3, 4], особенно бессимптомной ГУ [5], даже в том случае, когда очевидную связь становится трудно достоверно установить.

Важно помнить, что бессимптомная ГУ и ассоциированные сопутствующие заболевания имеют U-образный характер влияния на смертность [6]. Эта связь достоверно установлена как для мужчин, так и для женщин после введения поправок, в том числе на функцию почек. Указанный факт подчеркивает важность определения не только верхней границы значений уровня мочевой кислоты (МК), когда необходимо начинать проведение терапии, но и оптимального целевого уровня МК, которого необходимо достичь на фоне проводимого лечения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ УРОВНЯ МК

Как известно, точкой насыщения, когда кристаллы моноурата натрия становятся нерастворимыми и начинается процесс кристаллизации, является значение МК 6,8 мг/дл (408 мкмоль/л) как у мужчин, так и у женщин. По мере снижения температуры, снижается и значение точки насыщения. Таким образом, например, для температуры 37°C точка насыщения — 6,4–6,6 мг/дл (384–392 мкмоль/л), а для 35°C (предположительная температура первого плюснефалангового сустава) — 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л). Однако точное значение точки насыщения для кристаллов моноурата натрия (МУН) в условиях суставов неизвестно [7]. Важно отметить, что Европейская антиревматическая лига (EULAR) в своих последних рекомендациях рекомендует использовать критерий 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) [8]. Отечественные ученые поддерживают эту позицию [9].

Эпидемиологические исследования позволяют также сделать выводы об оптимальном целевом уровне МК. Исследование NAS (Normative Aging Study), включавшее 2046 пациентов, продемонстрировало рост частоты первой атаки подагры у пациентов с более высокими уровнями МК. Период наблюдения за пациентами, на момент включения не страдавшими подагрой, составил 15 лет [10]. Систематический обзор проспективных когортных исследований продемонстрировал, что частота подагры увеличивалась с 1/1000 человеко-лет при уровне МК ниже 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) до 70/1000 человеко-лет при уровне МК выше 10,0 мг/дл (600 мкмоль/л) [11]. Эти данные подтверждают важность оценки и других факторов риска, помимо уровня МК, в развитии подагры [12]. В частности, использование препаратов, влияющих на уровни МК в тканях, а также генетические особенности и факторы окружающей среды, провоцирующие воспалительный ответ в ответ на отло-

жение солей МУН. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что длительное сохранение уровня МК выше 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) увеличивают риск развития подагры соответственно значениям уровня МК и продолжительности имеющейся ГУ. Интервал перехода бессимптомной ГУ в тофусную подагру составляет от 3 до 42 лет (в среднем 11 лет) [13]. При этом рост кристаллов МУН происходит довольно медленно.

Таким образом, верхняя граница нормы для уровня МК, равная 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) позволяет как оценить риск развития подагры, так и эффективность проводимой терапии, являясь целевым значением МК при проведении уратснижающей терапии [7].

РОЛЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ССЗ), МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК В ЛЕЧЕНИИ БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Связь ГУ с сердечно-сосудистой и почечной патологией была показана еще в XIX веке. Эпидемиологические и экспериментальные данные, полученные за последние десятилетия, указывают на тесную связь между ГУ и АГ [14], сердечно-сосудистыми событиями, развитием почечной недостаточности, синдрома обструктивного апноэ сна и метаболическими нарушениями [5, 15–17]. Однако длительный период времени от момента появления ГУ до развития поражения сердечно-сосудистой системы и/или почек не позволяет достоверно судить о том, является ли ГУ маркером риска [18–21] сама по себе или независимым фактором развития сопутствующих заболеваний [22–24], не связанных с развитием подагры. Кроме того, важно помнить о том, что хотя ГУ в большинстве случаев предшествует развитию указанной патологии, обратная последовательность в ряде случаев не может быть исключена [25].

Многие эпидемиологические исследования установили связь между уровнем МК и развитием сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска (АГ, дислипидемии, СД, ожирения, метаболического синдрома, хронической болезни почек) [26]. В настоящее время ГУ рассматривается как маркер риска или независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [5, 27]. ГУ ассоциируется с развитием ССЗ у огромного количества пациентов с бессимптомной ГУ даже после внесения статистических поправок на все значимые дополнительные факторы риска, такие как сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [16]. У пациентов с бессимптомной ГУ по данным коронароангиографии (КАГ) выявлялась более интенсивная кальцификация коронарных артерий, чем у людей с нормальным уровнем МК [28]. Также установлена связь между ГУ и АГ [26, 29, 30] (рис. 1). Данные исследования URRAN также подтверждают взаимосвязь между ГУ и риском развития ССЗ, причем не только сердечно-сосудистых событий, но и сердечной недостаточности [31].

Причинно-следственная связь между ГУ и АГ была изучена в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании среди подростков с ожирением и повышенным АД [32]. Проведение уратснижающей терапии с использованием ингибитора ксантиноксидазы или урикозурического препарата позволило добиться значительного снижения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в среднем на 10 и 9 мм рт. ст., соответственно. В ходе проведения одного из исследований было установлено, что терапия аллопуринолом у пациентов с бессимптомной ГУ была наиболее эффективной у пациентов с уровнем МК выше 7,0 мг/дл (420 мкмоль/л) у мужчин и выше 5,0 мг/дл (300 мкмоль/л) у женщин [33].

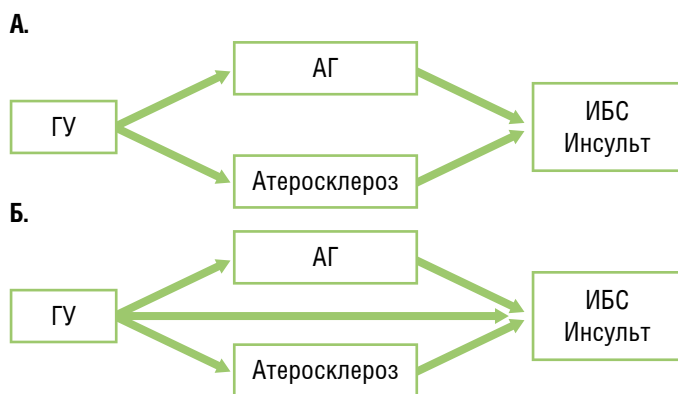


Рисунок 1. Теории, описывающие возможную связь между ГУ и различными ССЗ [34]

Figure 1. Theories describing a possible connection between the AH and various CVD [34]

А. ГУ напрямую влияет на развитие АГ и атеросклероза, таким образом, опосредованно влияя на риск развития инсульта и ИБС (A. GU directly affects the development of hypertension and atherosclerosis, thus indirectly affecting the risk of stroke and coronary heart disease)

Б. Помимо косвенного влияния, описанного на схеме А, ГУ является независимым фактором риска развития ИБС и инсульта (B. In addition to the indirect effect described in scheme A, GU is an independent risk factor for the development of coronary heart disease and stroke)

ГУ — гиперурикемия (HU — hyperuricemia), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания (CVD — cardiovascular diseases), АГ — артериальная гипертензия (AH — arterial hypertension), ИБС — ишемическая болезнь сердца (CAD — coronary artery disease)

В мета-анализе [35] и проспективном исследовании, проведенном итальянскими коллегами [36], было показано, что увеличение уровня МК на каждые 1,0 мг/дл ассоциируется с увеличением риска развития метаболического синдрома на 30% и 50%, соответственно. Кроме того, в работе Bombelli и соавт. увеличение уровня МК на каждые 1,0 мг/дл также ассоциировалось с повышенным риском гипергликемии и СД 2 типа. Подобное влияние уровня МК было наиболее выраженным среди пациентов в возрасте выше значения медианы.

ЛЕЧЕНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Немедикаментозные методы

Изменение образа жизни и, в первую очередь, соблюдение диеты позволяет снизить продукцию МК [37]. Однако важно помнить, что диета с жестким ограничением пуринов более не рекомендуется, учитывая ограниченную эффективность, вкусовые качества и среднюю продолжительность для пациентов. Кроме того, строгое ограничение потребления пуринов ведет к повышенному потреблению рафинированных углеводов и насыщенных жиров. Подобные изменения диеты ведут к развитию в дальнейшем инсулинорезистентности, повышению уровня гликемии, триглицеридов и ЛПНП [38].

Рекомендации по диете, в первую очередь, должны быть направлены на профилактику ССЗ и метаболического синдрома (в частности, развитие ожирения и инсулинорезистентности), по возможности, в сочетании со снижением уровня МК. Добиться снижения АД позволяет в ряде случаев диета, богатая фруктами, овощами, орехами, молочными продуктами с пониженной жирностью и продуктами с высоким содержанием клетчатки. В то же время необходимо избегать употребления в пищу сладких газированных напитков, красного мяса и готовой мясной продукции. У пациентов с

исходным уровнем МК выше 6,0 мг/дл и 7,0 мг/дл подобная диета позволяла добиться снижения уровня МК на 1,0 и 1,3 мг/дл, соответственно [39]. Указанного эффекта пациенты достигали уже через 30 дней начала диеты, а результаты сохранялись на протяжении 90 дней [40].

В целом, требования к диете можно сформулировать в виде пяти простых пунктов, по данным литературы.

1. Исключить употребление алкогольного и безалкогольного пива, крепких алкогольных напитков, сладких напитков, содержащих фруктозу.
2. Ограничить употребление животного белка и некоторой пищи, богатой пуринами, чередуя в своем рационе нежирное мясо и рыбу в умеренных количествах.
3. Отдавать предпочтение молочным продуктам с пониженным процентом жирности (250–500 мл молока или эквивалентное количество молочных продуктов обеспечивают 10–20% дневной нормы потребления белка при норме 1 г/кг/сут).
4. Не отказываться от употребления кофе, включая кофе без кофеина.
5. Дополнительный прием витамина С (500–2000 мг/сут, кроме пациентов с мочекаменной болезнью с отложением оксалатов), который снижает уровень МК и обладает умеренным благоприятным влиянием на сердечно-сосудистый риск, по данным ряда источников [41].

Средиземноморская диета, обладающая антиоксидантными и противовоспалительными эффектами, ассоциируется с 20%-ным снижением уровня МК, по данным небольшого исследования пациентов с бессимптомной ГУ [42]. Кроме того, испанские коллеги установили, что среди пожилых пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском приверженность средиземноморской диете была ассоциирована с более низким риском развития ГУ [43].

Тем не менее, важно помнить, что у пациентов с уже имеющейся подагрой, сведений об эффективности диеты не получено [44, 45]. У этой группы пациентов изменение образа жизни имеет ограниченное значение в снижении уровня МК, однако является важным компонентом общего состояния организма, принимая во внимание частоту сочетания ГУ и подагры с другими заболеваниями, значительно увеличивающими сердечно-сосудистый риск. Следует обращать внимание пациентов на запрет курения. Также необходимо влиять на все компоненты метаболического синдрома с помощью соответствующих изменений образа жизни. Немаловажным является и достижение разумных целей по снижению массы тела (снижение на 5–15% массы тела), а также увеличение объема физической активности.

Снижение массы тела

Снижение массы тела (более чем на 5 кг), достигаемое как с помощью изменения образа жизни, так и с применением бариатрической хирургии, позволяет добиться снижения уровня МК на 8–10 мкмоль/дл у пациентов с подагрой [46]. А по данным систематического обзора, включавшего исследования пациентов с подагрой и избыточной массой тела или ожирением, снижение уровня МК составляло от 3,0 мкмоль/дл до 16,8 мкмоль/дл [47].

Физическая активность

Поддержание физической активности обладает рядом несомненных достоинств — улучшение общего самочувствия, профилактика хронических заболеваний, снижение смертности и контроль уровня стресса. Японские коллеги установили, что у 100 пациенток женского пола, находящихся в менопаузе, скандинавская ходьба позволила снизить не только уро-

вень МК, но и уровень триглицеридов, а также инсулинорезистентность [48]. На о. Тайвань было проведено исследование, включавшее 467976 человек, 25% которых имели уровень МК выше 7,0 мг/дл (420 мкмоль/л). Данные физически активных участников (150 минут в неделю физической активности или 30 минут в день как минимум 5 раз в неделю) сравнивали с неактивными. Исследователи выяснили, что смертность была на 11% ниже в группе активных участников и на 27% выше — среди неактивных с ГУ по сравнению с неактивными без ГУ [49]. Физическая активность ассоциировалась со снижением уровня МК на 3,7 мг/дл (222 мкмоль/л) с расчетным увеличением продолжительности жизни на дополнительные 4–6 лет по сравнению с неактивной группой [50].

К сожалению приверженность к немедикаментозным методам лечения остается довольно низкой как среди пациентов, так и среди врачей. Подробное объяснение необходимых изменений образа жизни требует временных затрат, эмоциональной вовлеченности врача, а также соответствующей подготовки на основании современных данных и структурированной подачи материала. Кроме того, крайне важен регулярный контроль проводимых изменений и обратная связь, позволяющая поддерживать мотивацию пациентов на должном уровне. Также крайне важно обсуждать изменения образа жизни, включая диету и физическую активность, не осуждая пациентов и не вызывая негативный эмоциональный отклик [51].

Медикаментозные методы

Множество исследований посвящены изучению сердечно-сосудистых исходов у пациентов, у которых проводится медикаментозная терапия ГУ. Наиболее широко используемыми препаратами являются ингибиторы ксантиноксидазы. Так, было продемонстрировано, что использование аллопуринола ассоциировано со снижением сердечно-сосудистого риска у пациентов с ГУ [52] в сочетании с безопасностью и хорошей переносимостью [53].

В плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании EXACT-HF изучался эффект назначения 600 мг аллопуринола в небольшой группе пациентов с сердечной недостаточностью и ФВ ЛЖ ниже 40% в сочетании с уровнем МК выше 9,5 мг/дл [54]. В группе аллопуринола оказалось, что значительное снижение уровня МК не коррелировало с улучшением клинической картины, смертности, результатов теста с 6-минутной ходьбой и показателями ФВ ЛЖ в обеих группах. Однако небольшой объем выборки не позволяет достоверно оценить полученные данные. Обращает на себя внимание и необходимость разработки более четких критериев включения пациентов с сердечной недостаточностью, изучаемых в подобных исследованиях [55].

В ряде исследований было продемонстрировано благоприятное влияние аллопуринола на прогноз и сердечно-сосудистый риск пациентов с АГ [56–62]. В одном из исследований через 3 года наблюдения аллопуринол не только снижал уровень МК, но и способствовал снижению экскреции альбумина, уровня сывороточного креатинина, достоверно повышал уровень рСКФ (расчетной скорости клубочковой фильтрации) у пациентов с СД, получающих стандартную гипогликемическую терапию и аспирин [63]. Важно отметить, что в группе аллопуринола отмечалась тенденция к более позднему развитию диабетической нефропатии по сравнению с группой стандартного лечения.

В контролируемом исследовании, включавшем 54 пациента с хронической болезнью почек (ХБП), которые получали аллопуринол, либо стандартное лечение, оказалось, что препарат благоприятно влияет на функцию почек при наблюдении

в течение 12 месяцев [56]. Однако важно отметить, что проведение терапии ингибиторами АПФ, которые получают подавляющее большинство пациентов с АГ, повышает уровень МК, что также влияет на получаемые результаты в группе пациентов с АГ [64].

Также Kanbay и соавт. было установлено, что аллопуринол улучшает функцию эндотелия у пациентов с АГ, что является ключевым для пациентов с ССЗ [59]. Также было отмечено увеличение рСКФ и снижение АД на фоне проводимого лечения.

Было продемонстрировано, что назначение аллопуринола позволяет добиться снижения систолического и диастолического АД у пациентов с СД 2 типа при достижении целевых значений МК в пределах 360 мкмоль/л. Также отмечалась тенденция к более редкому развитию АГ в группе аллопуринола по сравнению со стандартной терапией [61].

Takir и соавт. показали, что аллопуринол позволяет не только снизить уровень МК, но и даже на фоне терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) добиться улучшения инсулинорезистентности и снижения показателей системного воспаления у пациентов с бессимптомной ГУ [62].

Таким образом, можно достоверно говорить о том, что аллопуринол в настоящее время является ключевым препаратом, назначаемым пациентам с ГУ и сердечно-сосудистыми факторами риска [65, 66]. Важнейшим достоинством является профиль безопасности аллопуринола [67]. Ведь как известно, препарат могут получать даже пациенты, получающие заместительную почечную терапию [68].

В настоящее время на российском рынке представлен европейский аллопуринол под торговым названием Милурит (Эгис, Венгрия) с показанием «Все виды гиперурикемии».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость снижения уровня МК у пациентов с ССЗ в настоящее время сомнений не вызывает. В группе пациентов с дополнительными факторами риска, такими как сахарный диабет, метаболический синдром и ХБП, модификация образа жизни в сочетании с уратснижающей терапией улучшают как качество жизни, так и прогноз. В настоящее время аллопуринол является препаратом выбора для лечения ГУ в сочетании с АГ, принимая во внимание как эффективность, так и безопасность его назначения этой группе пациентов. Однако очевидно, что необходимо проведение дальнейших исследований с более четкими критериями включения для проведения анализа влияния терапии на отдельные сердечно-сосудистые события, а также комбинированные конечные точки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elfishawi MM, Zleik N, Kvirgić Z, Michet CJ, Crowson CS, Matteson EL, et al. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol* [Internet]. 2018 Apr 1;45(4):574 LP – 579. Available from: <http://www.jrheum.org/content/45/4/574.abstract>, <https://doi.org/10.3899/jrheum.170806>
2. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136–41. <https://doi.org/10.1002/art.30520>
3. Pascart T, Lioté F. Gout: state of the art after a decade of developments. *Rheumatology*. 2019;58(1):27–44. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key002>
4. Lioté F, Pascart T. From hyperuricaemia to gout: what are the missing links? *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(8):448–9. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0040-6>

5. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med.* 2017;15(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0890-9>
6. Cho SK, Chang Y, Kim I, Ryu S. U-shaped association between serum uric acid level and risk of mortality: a cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(7):1122–32. <https://doi.org/10.1002/art.40472>
7. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6mg/dL). *Jt Bone Spine.* 2015;3(82):141–3. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.01.002>
8. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29–42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>
9. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Кисляк ОА, Недогода СВ, Подзолков ВИ, Ощепкова ЕВ, et al. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Syst Hypertens.* 2019;16(4):8–21. [Chazova I.E., Zernakova J.V., Kisliak O.A., Nedogoda S.V., Podzolkov V.I., Oshchepkova E.V., Medvedeva I.V., Mironova O.I., Blinova N.V. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment // *Systemic Hypertension.* 2019;16(4):8–21. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190686>
10. Campion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987;82(3):421–6. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90441-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90441-4)
11. Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A, Cheung A, Choi HK. Serum uric acid and the risk of incident and recurrent gout: a systematic review. *J Rheumatol.* 2017;44(3):388–96. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160452>
12. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(7):1048–52. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212288>
13. Saag KG, Mikuls TR, Abbott J. The epidemiology of gout and calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. In: *Crystal-induced arthropathies.* CRC Press; 2006. p. 25–54.
14. De Becker B, Borghi C, Burnier M, Van De Borne P. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations. *J Hypertens.* 2019;37(5):878–83. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001980>
15. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1811–21. <https://doi.org/10.1056/nejmra0800885>
16. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015;33(9):1729–41. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000701>
17. El Din UAAS, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res.* 2017;8(5):537–48. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2016.11.004>
18. Gagliardi ACM, Miname MH, Santos RD. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2009;202(1):11–7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.022>
19. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, Hara S, Roncal-Jimenez CA, Bjornstad P, et al. Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: a 5-year Japanese cohort study. *Hypertension.* 2018;71(1):78–86. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10370>
20. Feig DI. Uric acid—a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18(6):526. <https://doi.org/10.1097/mnh.0b013e328330d9d0>
21. Desai RJ, Franklin JM, Spoendlin-Allen J, Solomon DH, Danaei G, Kim SC. An evaluation of longitudinal changes in serum uric acid levels and associated risk of cardio-metabolic events and renal function decline in gout. *PLoS One.* 2018;13(2):e0193622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193622>
22. Kuwabara M, Bjornstad P, Hisatome I, Niwa K, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A, et al. Elevated serum uric acid level predicts rapid decline in kidney function. *Am J Nephrol.* 2017;45(4):330–7. <https://doi.org/10.1159/000464260>
23. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2013;231(1):61–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.023>
24. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res Off J Am Coll Rheumatol.* 2010;62(2):170–80.
25. Yu W, Cheng J-D. Uric acid and cardiovascular disease: an update from molecular mechanism to clinical perspective. *Front Pharmacol.* 2020;1607. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.582680>
26. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin Rheumatol.* 2017;36(12):2637–44. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3851-y>
27. Lopez-Pineda A, Cordero A, Carratala-Munuera C, Orozco-Beltran D, Quesada JA, Bertomeu-Gonzalez V, et al. Hyperuricemia as a prognostic factor after acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 2018;269:229–35. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.017>
28. Andrés M, Quintanilla M, Sivera F, Sánchez-Payá J, Pascual E, Vela P, et al. Silent monosodium urate crystal deposits are associated with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1531–9.
29. Neogi T. Asymptomatic hyperuricemia: cardiovascular and renal implications. In: *Gout & other crystal arthropathies.* Elsevier; 2012. p. 226–38.
30. Grassi D, Desideri G, Giacomantonio D, Vittoria A, Di Giosia P, Ferri C. Hyperuricemia and cardiovascular risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2014;21(4):235–42. <https://doi.org/10.1007/s40292-014-0046-3>
31. Maloberti A, Giannattasio C, Bombelli M, Desideri G, Cicero AFG, Muesan ML, et al. Hyperuricemia and risk of cardiovascular outcomes: the experience of the URRAH (uric acid right for heart health) project. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(2):121–8. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00368-z>
32. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension.* 2012;60(5):1148–56. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.112.196980>
33. Akkineni R, Tapp S, Tosteson ANA, Lee A, Miller KL, Choi HK, et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach. *J Rheumatol.* 2014;41(4):739–48. <https://doi.org/10.3899/jrheum.121231>
34. Gaffo AL, Edwards NL, Saag KG. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):1–7. <https://doi.org/10.1186/ar2761>
35. Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C, et al. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4198–207. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2527>
36. Bombelli M, Quarti-Trevano F, Tadic M, Facchetti R, Cuspidi C, Mancia G, et al. Uric acid and risk of new-onset metabolic syndrome, impaired fasting glucose and diabetes mellitus in a general Italian population: data from the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni study. *J Hypertens.* 2018;36(7):1492–8. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001721>
37. Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(2):165–72. <https://doi.org/10.1097/bor.0b013e328335ef38>
38. Rasheed H, Hsu A, Dalbeth N, Stamp LK, McCormick S, Merriman TR. The relationship of apolipoprotein B and very low density lipoprotein triglyceride with hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(6):1–10. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0495-z>
39. Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, Appel LJ, Miller III ER. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet and sodium intake on serum uric acid. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):3002–9. <https://doi.org/10.1002/art.39813>

40. Tang O, Miller ER, Gelber AC, Choi HK, Appel LJ, Juraschek SP. DASH diet and change in serum uric acid over time. *Clin Rheumatol*. 2017;36(6):1413–7. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3613-x>
41. Beyl Jr RN, Hughes L, Morgan S. Update on importance of diet in gout. *Am J Med*. 2016;129(11):1153–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.040>
42. Chatzipavlou M, Magiorkinis G, Koutsogeorgopoulou L, Kassimos D. Mediterranean diet intervention for patients with hyperuricemia: a pilot study. *Rheumatol Int*. 2014;34(6):759–62. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2690-7>
43. Guasch-Ferré M, Bulló M, Babio N, Martínez-González MA, Estruch R, Covas M-I, et al. Mediterranean diet and risk of hyperuricemia in elderly participants at high cardiovascular risk. *Journals Gerontol Ser A Biomed Sci Med Sci*. 2013;68(10):1263–70. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt028>
44. Holland R, McGill NW. Comprehensive dietary education in treated gout patients does not further improve serum urate. *Intern Med J*. 2015;45(2):189–94. <https://doi.org/10.1111/imj.12661>
45. Moi JHY, Sriranganathan MK, Falzon L, Edwards CJ, van der Heijde DM, Buchbinder R. Lifestyle interventions for the treatment of gout: a summary of 2 Cochrane systematic reviews. *J Rheumatol Suppl*. 2014;92:26–32. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140459>
46. Abhishek A, Doherty M. Education and non-pharmacological approaches for gout. *Rheumatology*. 2018;57(suppl_1):i51–8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex421>
47. Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, Wæhrens EE, Gudbergensen H, Bliddal H, et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1870–82. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211472>
48. Kawamoto R, Katoh T, Ninomiya D, Kumagi T, Abe M, Kohara K. Synergistic association of changes in serum uric acid and triglycerides with changes in insulin resistance after walking exercise in community-dwelling older women. *Endocr Res*. 2016;41(2):116–23. <https://doi.org/10.3109/07435800.2015.1094085>
49. Chen J-H, Wen CP, Wu SB, Lan J-L, Tsai MK, Tai Y-P, et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):2034–42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205312>
50. Badve S V, Brown F, Hawley CM, Johnson DW, Kanellis J, Rangan GK, et al. Challenges of conducting a trial of uric-acid-lowering therapy in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(5):295–300. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.186>
51. Chalès G. How should we manage asymptomatic hyperuricemia? *Jt Bone Spine*. 2019;86(4):437–43. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.10.004>
52. Larsen KS, Pottegård A, Lindegaard HM, Hallas J. Effect of allopurinol on cardiovascular outcomes in hyperuricemic patients: a cohort study. *Am J Med*. 2016;129(3):299–306. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.11.003>
53. Cicero AFG, Fogacci F, Cincione RI, Tocci G, Borghi C. Clinical effects of xanthine oxidase inhibitors in hyperuricemic patients. *Med Princ Pract*. 2021;30(2):122–30. <https://doi.org/10.1159/000512178>
54. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study. *Circulation*. 2015;131(20):1763–71. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.014536>
55. Borghi C, Palazzuoli A, Landolfo M, Cosentino E. Hyperuricemia: a novel old disorder—relationship and potential mechanisms in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(1):43–51. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09869-z>
56. Siu Y-P, Leung K-T, Tong MK-H, Kwan T-H. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(1):51–9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.10.006>
57. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *Jama*. 2008;300(8):924–32. <https://doi.org/10.1001/jama.300.8.924>
58. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt D V, Reaveley DA, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002;105(22):2619–24. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000017502.58595.ed>
59. Kanbay M, Huddam B, Azak A, Solak Y, Kadioglu GK, Kirbas I, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):1887–94. <https://doi.org/10.2215/cjn.11451210>
60. Jalal DI, Decker E, Perrenoud L, Nowak KL, Bispham N, Mehta T, et al. Vascular function and uric acid-lowering in stage 3 CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(3):943–52. <https://doi.org/10.1681/asn.2016050521>
61. Liu P, Wang H, Zhang F, Chen Y, Wang D, Wang Y. The effects of allopurinol on the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: a three-year randomized parallel-controlled study. *Intern Med*. 2015;54(17):2129–37. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.4310>
62. Takir M, Kostek O, Ozkok A, Elcioglu OC, Bakan A, Ereke A, et al. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J Investig Med*. 2015;63(8):924–9. <https://doi.org/10.1097/JIM.0000000000000242>
63. Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(4):475–82. <https://doi.org/10.1111/cen.12673>
64. Waheed Y, Yang F, Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Korean J Intern Med*. 2021;36(6):1281. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.340>
65. Piani F, Cicero AFG, Borghi C. Uric acid and hypertension: prognostic role and guide for treatment. *J Clin Med*. 2021;10(3):448. <https://doi.org/10.3390/jcm10030448>
66. Borghi C, Verardi FM, Pareo I, Bentivenga C, Cicero AFG. Hyperuricemia and cardiovascular disease risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(10):1219–25. <https://doi.org/10.1586/14779072.2014.957675>
67. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal. *Eur J Intern Med*. 2020;74:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.01.001>
68. van der Pol KH, Wever KE, Verbakel M, Visseren FLJ, Cornel JH, Rongen GA. Allopurinol to reduce cardiovascular morbidity and mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260844>



*Ионин В.А.

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ТАК ЛИ ЭТО НА САМОМ ДЕЛЕ ИЛИ МЫ ЧТО-ТО УПУСТИЛИ?

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.
Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д.6/8,
г. Санкт-Петербург 197022, Российская Федерация*

Сведения об авторе:

***Автор, ответственный за связь с редакцией:** Ионин Валерий Александрович, к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ст.н.с. НИИССЗ НКИЦа ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, ул. Льва Толстого, д.6/8, г. Санкт-Петербург 197022, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-7293-1144>, Scopus Author ID: 57147881300

РЕЗЮМЕ

В данной публикации обсуждается актуальность проблемы контроля артериального давления у пациентов с резистентностью к медикаментозной терапии в реальной клинической практике. Представлены данные по распространенности истинной резистентной артериальной гипертензии и клинические особенности пациентов. В то же время, с учетом более широкой распространенности пациентов с псевдорезистентной артериальной гипертензией особое внимание в публикации уделено алгоритмам диагностики, подробно разобраны критерии исключения псевдорезистентной артериальной гипертензии. Представленные современные представления о наиболее частых вторичных причинах артериальной гипертензии, таких как синдром обструктивного апноэ сна, возможности коррекции этого состояния и выбора

медикаментозной терапии. Для данной публикации использовались современные рекомендации в стратегии выбора оптимальной антигипертензивной терапии с учетом фармакокинетических свойств и возможности персонализированного выбора в различных клинических ситуациях. Проанализированы данные о преимуществах антигипертензивной терапии с использованием фиксированных комбинаций для повышения приверженности терапии с стратегии контроля артериального давления и снижении риска сердечно-сосудистых рисков. Для поиска данных и материала использованы различные поисковые системы: PubMed, Google академия, Elsevier, информационные ресурсы Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов.

Ключевые слова: резистентная, псевдорезистентная, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия.

Конфликт интересов и финансирование статьи. Публикация подготовлена при информационной и финансовой поддержке

фармацевтической компании Сервье, что не повлияло на мнение автора.

✉ IONIN.V.A@GMAIL.COM

Для цитирования: Ионин В.А. Резистентная артериальная гипертензия: так ли это на самом деле или мы что-то упустили? Евразийский кардиологический журнал. 2022;(2):80-85, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-80-85>

Рукопись получена: 15.03.2022 | Рецензия получена: 31.03.2022 | Принята к публикации: 11.04.2022



© «ИнтерМедсервис», 2022

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Valerij A. Ionin

RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION: IS IT REALLY SO OR HAVE WE MISSED SOMETHING?

*Pavlov St-Petersburg State Medical University, 6/8 st. Leo Tolstoy,
St. Petersburg 197022, Russian Federation*

Information about authors:

*Corresponding author: Valerij A. Ionin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Therapy, senior researcher of Pavlov St-Petersburg State Medical University, st. Lev Tolstoy, 6/8, St. Petersburg 197022, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7293-1144>, Scopus Author ID: 57147881300

SUMMARY

This publication discusses the relevance of the problem of blood pressure control in patients with resistance to drug therapy in real clinical practice. Data on the prevalence of true resistant arterial hypertension and clinical features of patients are presented. At the same time, taking into account the wider prevalence of patients with pseudo resistant arterial hypertension, special attention is paid to diagnostic algorithms in the publication, and the criteria for excluding pseudo resistant arterial hypertension are analyzed in detail. Presented are modern ideas about the most common secondary causes of arterial hypertension, such as obstructive sleep apnea syndrome, the possibility of correct-

ing this condition and the choice of drug therapy. For this publication, modern recommendations were used in the strategy for choosing the optimal antihypertensive therapy, taking into account the pharmacokinetic properties and the possibility of personalized choice in various clinical situations. We analyzed data on the benefits of antihypertensive therapy using fixed combinations to increase adherence to therapy with a blood pressure control strategy and reduce the risk of cardiovascular risks. Various search engines were used to search for data and material: PubMed, Google Academy, Elsevier, information resources of the Russian Society of Cardiology and the European Society of Cardiology. **Key words:** resistant, pseudo-resistant, arterial hypertension, antihypertensive therapy.

Conflict of Interest and funding for the article. Manuscript was prepared with the Servier pharmaceutical company informational

and financial support that didn't impact on author's opinion.

✉ IONIN.V.A@GMAIL.COM

For citation: Valerij A. Ionin. Resistant arterial hypertension: is it really so or have we missed something? Eurasian heart journal. 2022;(2):80-85 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-80-85>

Received: 15.03.2022 | **Revision Received:** 31.03.2022 | **Accepted:** 11.04.2022



© LLC «InterMedservis», 2022

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) – ведущая причина смертности во всем мире и является важнейшей социально-экономической проблемой в структуре современного здравоохранения [1]. Снижение преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний является приоритетной задачей для Всемирной организации здравоохранения, в цели которой входит снижение на 25 % заболеваемости АГ в ближайшие годы [2].

Рекомендации по ведению пациентов с АГ Европейского общества кардиологов (2018) и Российские национальные рекомендации «АГ у взрослых» (2020) поддерживают раннюю интенсификацию антигипертензивной терапии (АГТ) [1,3]. В исследовании SPRINT было продемонстрировано, что в группе пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском без сахарного диабета и инсульта в анамнезе, в группе пациентов с интенсивным режимом АГТ с достижением систолического артериального давления (САД) < 120 мм рт. ст. на 27 % реже наступали события первичной конечной точки, включавшей инфаркт миокарда, инсульт, острый коронарный синдром, декомпенсация хронической сердечной недостаточности и сердечно-сосудистая смерть (ОР = 0,73, 95 % ДИ 0,63–0,86, $p < 0,001$). В исследовании SPRINT достижение целевого АД в группе интенсивного контроля потребовало использования в среднем 2,8 антигипертензивных препарата [4]. Данная стратегия в последующем вошла в рекомендации в виде необходимости старта АГТ у большинства пациентов с двух антигипертензивных препаратов, преимущественно в фиксированной комбинации с целью раннего снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. Среди классов антигипертензивных препаратов (АГП) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рассматриваются в качестве терапии первой линии не случайно, так как в стратегии лечения пациентов с АГ важно не только снижение АД с достижением целевого уровня, но и снижение риска ССО. По данным метаанализа с участием более 108 тыс. пациентов установлено, что снижение риска инфаркта миокарда, новых случаев сердечной недостаточности и смерти от любой причины статистически значимо было больше в группе пациентов, получавших иАПФ, в сравнении с пациентами на терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА) [5]. Комбинированная терапия с применением антагонистов кальция (АК) также необходима не только для усиления антигипертензивного эффекта, но и дополнительного снижения риска ССО, что было продемонстрировано в ходе многочисленных исследований, в частности, для амлодипина [6]. На первом этапе выбора АГТ комбинация иАПФ возможна не только с АК, но и с диуретиками, среди которых наибольшей доказательной базой в отношении снижения риска инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертности, в том числе у пожилых пациентов и пациентов с сахарным диабетом (СД), согласно исследованиям HYVET и ADVANCE, продемонстрировал индапамид [7,8]. В случае отсутствия эффективного контроля АД и не достижении целевых значений АД следует перейти на следующую ступень и рассмотреть тройную терапию из выше указанных классов, при возможности, с использованием фиксированной комбинации. И только в случае резистентности АГ к терапии тремя препаратами в максимально переносимых дозах с использованием диуретика пациент представляется, как резистентный к АГТ с рекомендацией добавления к терапии антагонистов минералокортикоидных рецепторов, петлевых диуретиков, бета- или альфа-адреноблокаторов и агонистов имидазолиновых рецепторов в качестве третьей ступени терапии, согласно ESC рекомендациям по ведению пациентов с АГ (2018) [1].

Таким образом, в арсенале современного врача более 5 классов АГП. Однако по данным эпидемиологического исследования ЭССЭ-РФ, на территории России 44 % страдают АГ, 51 % из них получают лечение и только 23 % пациентов достигают целевого уровня АД среди всех пациентов [9]. Таким образом, встает вопрос, почему в реальной клинической практике врачам не удается достигнуть более высоких результатов при назначении АГТ? Нередко на амбулаторный прием обращаются пациенты, которые уже принимают АГТ и высокие значения АД при самостоятельных измерениях создают ощущение у врача о резистентности АГ у данного пациента к назначенной терапии, но так ли это или на этапе выбора рациональной АГТ был сделан неправильный выбор и у пациента псевдорезистентная АГ?

Целью данной публикации является разбор основных критериев резистентности к АГТ и выявления причин псевдорезистентности и пути их своевременной коррекции.

ЧТО ТАКОЕ РЕЗИСТЕНТНАЯ АГ?

Резистентная к терапии АГ (РАГ) устанавливается на основании следующих критериев:

- соблюдение мероприятий по изменению образа жизни и лечение с использованием оптимальных (или максимальных переносимых) доз трех и более лекарственных препаратов, включая иАПФ или БРА, АК и диуретик не приводит к снижению САД и диастолического АД (ДАД) до значений < 140 мм рт. ст. и/или < 90 мм рт. ст., соответственно;
- неадекватность контроля АД подтверждена с помощью суточного мониторирования АД (СМАД) и/или домашнего мониторирования (ДМАД);
- подтверждена приверженность пациента к лечению;
- исключены причины псевдорезистентности и причины вторичной АГ.

По данным наиболее крупного систематического обзора и метаанализа, посвященного оценке глобальной распространенности устойчивости АГ к терапии (2018 г.) в объединенной выборке из 3,2 млн. пациентов с леченной АГ совместная распространенность истинной, кажущейся и псевдорезистентной АГ составила 10,3 % (95 % ДИ, 7,6–13,2 %), 14,7 % (95 % ДИ, 13,1–16,3 %) и 10,3 % (95 % ДИ, 6,0–15,5 %). Распространенность истинной РАГ была значительно выше: 22,9 % (95 % ДИ, 19,1–27,0 %), 56,0 % (95 % ДИ, 52,7–59,3 %) и 12,3 % (95 % ДИ, 1,7–30,5 %) при хронической болезни почек (ХБП), трансплантации почки и у пожилых людей, соответственно [10]. Однако, встречаемость истинной РАГ, для диагностики которой требуется в первую очередь исключение вторичных причин АГ, псевдорезистентной АГ и рационального выбора АГТ, относительная не велика, а значит с точки зрения реальной клинической практики требуется большее внимание диагностическим и терапевтическим подходам в ведении пациентов с АГ [11].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА РЕЗИСТЕНТНУЮ АГ

Модификация образа жизни играет важную роль в снижении резистентности АГ к терапии и, в первую очередь, снижение веса у пациентов с ожирением, ограничение чрезмерного употребления алкоголя и поваренной соли. Ожирение и метаболический синдром – наиболее частые факторы риска РАГ с учетом множественных механизмов, лежащих в нарушении регуляции АД. С одной стороны, гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приводят к повышению преимущественно САД, с другой стороны, нагрузка объемом и задержка жидкости способствуют увеличению пред- и постнагрузки на миокард с последующим ремоделированием левого желу-

дочка и развитием нарушения диастолической функции. Снижение массы тела более чем на 5–10 % способствует снижению АД на 5–10 мм рт. ст. и снижению сердечно-сосудистого риска [12]. Выбор АГТ у пациентов с ожирением требует персонализированного подхода с учетом фармакокинетических особенностей и необходимости снижения негативного влияния на метаболический профиль этих пациентов. Одним из важнейших критерием при выборе препарата является его высокая липофильность и длительность действия в течение 24-х часов. В классе иАПФ наибольшей липофильностью обладает периндоприл, которая в значительной мере превышает липофильность эналаприла и лизиноприла, а также представителей класса АРА, таких как валсартан и лозартан [13]. Отношение остаточного антигипертензивного действия препарата к пиковому действию у периндоприла составляет от 80 до 100 %, что позволяет назначать его однократно в день с 24-х часовым контролем АД [14]. В стратегии персонализации выбора АГТ у пациентов с АГ и ожирением следует рассмотреть комбинацию диуретиков с иАПФ, в особенности, у пациентов с тенденцией к задержке жидкости или сочувствительных с избыточным употреблением натрия в рационе питания. Избыточное потребление соли может играть существенную неблагоприятную роль в развитии РАГ. Стандартное потребление соли во многих странах составляет от 9 до 12 г/сутки (80 % потребляемой соли приходится на так называемую «скрытую соль»), уменьшение ее потребления до 5 г/сутки у пациентов АГ ведет к снижению САД на 4–5 мм рт. ст. [15]. Влияние ограничения натрия более выражено у пациентов пожилого и старческого возраста, у пациентов с СД, метаболическим синдромом (МС) и ХБП [16]. В тоже время выбор диуретика у пациентов с ожирением и МС следует рассматривать с позиции эффективного антигипертензивного действия, доказательной базы в снижении риска ССО и метаболической нейтральности. Диуретиком, который был создан для лечения АГ, по праву можно считать индапамид, так как его антигипертензивное действие имеет 2 механизма: увеличение экскреции натрия и повышение продукции простагландинов, способствующих вазодилатации, что способствует наиболее выраженному снижению САД по сравнению с гидрохлортиазидом [17]. Исследования HYVET и PATS продемонстрировали снижение риска фатального и нефатального инсульта на фоне применения индапамида [7,18]. Высокую липофильность индапамида также можно рассматривать в качестве дополнительного обоснования выбора у пациентов с ожирением, а отсутствие влияния на метаболический профиль пациентов усиливает этот персонализированный подход при выборе АГТ [17]. Терапия фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в исследовании PROGRESS продемонстрировала дополнительное снижение риска инфаркта миокарда и инсульта на 31 %, что подтверждает данный выбор АГТ у пациентов с ожирением [19].

Среди вторичных причин АГ с клинической картиной резистентности к АГТ наиболее часто встречается синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Распространенность СОАС при АГ, по данным различных исследований, составляет 5–10 % и увеличивается до 71 % среди пациентов с резистентной АГ. Более того СОАС, согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с АГ, является наиболее распространенной причиной вторичной АГ [1].

В последние два десятилетия различные исследования были сосредоточены на поиске патогенетических механизмов влияния СОАС на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Ранее было установлено, что наиболее значимым фак-

тором влияния СОАС на риск ССЗ заключается в развитии и прогрессировании АГ [20]. Влияние обструкции верхних дыхательных путей и последующая гипоксия, гиперкапния, колебания отрицательного внутригрудного давления и микропробуждения головного мозга — все это приводит к резкому усилению периферической вазоконстрикции с повышением АД [21]. Активация СНС также увеличивается, что, скорее всего, вызвано синергетическим влиянием гипоксии и гиперкапнии, а стимуляция центральных гиперкапнических хеморецепторов — мощный стимул для вентилиации и СНС. Также усиливается гипоксическая стимуляция периферических хеморецепторов вентилиации и вызывает системное сужение сосудов. При возобновлении вентилиации после повторного открытия дыхательных путей, часто совпадающее с пробуждением головного мозга от сна, наблюдается значительное увеличение ЧСС, которое на фоне периферической вазоконстрикции, вызванной гипоксией, приводит к еще большему повышению АД [22].

Активация РААС — еще один потенциальный механизм развития АГ при СОАС. РААС — сложная система регуляции АД. Известный факт, что ангиотензин II является сильнодействующим сосудосуживающим средством, которое также стимулирует секрецию гормона альдостерона, участвующего в реабсорбции натрия, что приводит к задержке жидкости и повышению АД. В ряде исследований установлено повышение уровня ангиотензина II и альдостерона в плазме у пациентов с СОАС по сравнению с обследованными без этого синдрома, в то же время установлено, что повышение АД вследствие апноэ/гипопноэ снижается на фоне применения препаратов, блокирующих продукцию ангиотензина II [23]. Это предполагает роль РААС в патофизиологии АГ, связанной с СОАС. Эпизоды апноэ при СОАС могут также способствовать развитию АГ за счет активации оксидативного стресса. Окислительный стресс приводит к образованию активных форм кислорода и снижает содержание циркулирующего оксида азота — ключевой молекулы эндотелия, которая опосредует контроль сосудистого тонуса. Нарушение высвобождения NO из эндотелиальных клеток приводит к сужению сосудов и считается инициатором и промотором ССЗ у пациентов с СОАС. Полагают, что эндотелиальная дисфункция играет фундаментальную роль при развитии атеросклероза и АГ, а также часто предшествует сердечно-сосудистым заболеваниям. В персонализированном подходе к ведению пациентов с АГ, в первую очередь, следует исключать СОАС в качестве вторичной причины РАГ и при выявлении СОАС средней и тяжелой степени тяжести следует рассмотреть проведение неинвазивной респираторной поддержки — CPAP-терапии для улучшения качества жизни и дополнительного контроля АД. Ранее, по данным многочисленных исследований и мета-анализов было установлено, что CPAP-терапия позволяет снижать повышенное САД на 5,06 мм рт. ст. (95 % ДИ –7,98, –2,13, $p < 0,001$) и ДАД — на 4,21 мм рт. ст. (95 % ДИ –6,5 и –1,93, $p < 0,001$) [24]. В то же время, АГТ препаратами из классов иАПФ, влияющих на снижение выработки ангиотензина II и увеличение продукции оксида азота в наибольшей степени важны для снижения АД у пациентов с СОАС. С учетом наиболее частого сочетания СОАС с ожирением и повышением АД в ночное время, выбор периндоприла в классе иАПФ с учетом липофильности и длительности действия представляется разумным [25]. Однако у пациентов с СОАС АГ резистентная к терапии требует использования чаще более 2-х препаратов, однако возможность назначения фиксированных комбинаций с АК амлодипином и диуретиком, преимущественно индапамидом, следует рассматривать в качестве наиболее эффективной комбинации,

которая к тому же пациенту с АГ и СОАС необходима не только для контроля АД, но и для снижения риска ССЗ [1]. Использование эффективной СРАР-терапии и медикаментозной комбинированной АГТ позволяет за более короткий промежуток времени у большего количества пациентов достигнуть целевого АД [26]. Назначение бета-адреноблокаторов на ночь пациентам с СОАС и не обследованных на предмет исключения брадикардии и нарушений проводимости во время сна, клинически представляется не целесообразным.

Прежде чем диагностировать резистентную АГ, согласно Клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии у взрослых, одобренных Минздравом России (2020), необходимо исключить причины псевдорезистентности:

- низкая приверженность к назначенной терапии является частой причиной псевдорезистентности, она выявляется у ≤50 % пациентов, которых обследовали с помощью методов прямого мониторинга контроля приема препаратов, этот показатель прямо зависит от количества назначенных таблеток [27];

- феномен «белого халата» (при котором АД, измеренное в медицинском учреждении, повышено, но по данным СМАД или ДМАД уровень АД контролируется) встречается нередко, в связи с чем рекомендуется подтвердить наличие АГ с помощью СМАД или ДМАД до установления диагноза резистентной АГ;

- нарушение правил измерения АД в медицинском учреждении, включая использование манжеты меньшего размера, может привести к ложному выявлению повышенного АД;

- выраженный кальциноз плечевой артерии, особенно у пожилых пациентов;

- клиническая инертность, приводящая к назначению нерациональных комбинаций и неадекватных доз АГП.

В действительности сложный режим лечения – один из основных факторов низкой приверженности пациентов лечению. Ретроспективное исследование более 8 тыс. пациентов с АГ, кому в терапию добавлены АГП и/или липидснижающие препараты, при наличии 3 и более разных препаратов снижалась приверженность терапии [28]. С другой стороны, использование фиксированных комбинаций приводит к увеличению приверженности лечению на 29 % по сравнению с использованием тех же компонентов в виде свободной комбинации, что безусловно связано с удобством для пациента, снижением вероятности забыть прием препаратов или редуцировать число лекарственных средств [29]. Для пациентов с РАГ использование фиксированных комбинаций — наиболее верная стратегия на пути оптимизации и повышения эффективности АГТ, с учетом необходимости назначения 3-х и более антигипертензивных препаратов, выбор которых следует рассмотреть с точки зрения персонализированного подхода в различных клинических ситуациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Истинная резистентная АГ встречается достаточно редко, при условии исключения вторичных причин АГ и псевдорезистентности (при ожирении, повышении употребления соли, увеличении сосудистой жесткости в пожилом возрасте и низкая комплаентность пациентов АГТ).

Медикаментозная АГТ должна быть выбрана в соответствии с рекомендациями и персонализирована в соответствии с механизмами действия и особенностями фармакокинетики препаратов.

Фиксированные комбинации и уменьшение кратности приема антигипертензивных препаратов повышают приверженность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2018;39:3021–104. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHY339>
2. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573631/>
3. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский Кардиологический Журнал* 2020;25:3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda S V., Shlyakhto E V., Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
4. CE L, LJ F, S B, AK C, WC C, JA C, et al. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2021;384:1921–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1901281>
5. Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:131–42. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2012.10.011>
6. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213–25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496>
7. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrescu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0801369>
8. Kaplan NM. Vascular outcome in type 2 diabetes: an ADVANCE? *Lancet* 2007;370:804–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61304-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61304-X)
9. Бойцов СА, Баланова ЮА, Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ, Гагагонова ТМ и соавт. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2014;13:4–14. [Boyitsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
10. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I, Bigna JJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart* 2019;105:98–105. <https://doi.org/10.1136/HEARTJNL-2018-313599>
11. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403–19. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141>
12. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71–82. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2012.113905>
13. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005;3:15–29. <https://doi.org/10.1586/14779072.3.1.15>
14. Myers MG. A dose-response study of perindopril in hypertension: effects on blood pressure 6 and 24 h after dosing. *Perindopril Multicentre Dose-*

- Response Study Group. *Can J Cardiol* 1996;12:1191–6. <https://doi.org/10.21608/zips.2005.177781>
15. Afshin A, Sur PJ, Fay KA, Cornaby L, Ferrara G, Salama JS, et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2019;393:1958–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30041-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30041-8)
16. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens* 2011;24:843–53. <https://doi.org/10.1038/AJH.2011.115>
17. Roush GC, Sica DA. Diuretics for Hypertension: A Review and Update. *Am J Hypertens* 2016;29:1130–7. <https://doi.org/10.1093/AJH/HPW030>
18. Akram J, Sheikh UE, Mahmood M, Donnelly R. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: The NATIVE study. *Current Medical Research and Opinion* 2007;23:2929–36. <https://doi.org/10.1185/030079907X242674>
19. Czernichow S, Ninomiya T, Huxley R, Kengne AP, Batty GD, Grobbee DE, et al. Impact of blood pressure lowering on cardiovascular outcomes in normal weight, overweight, and obese individuals: the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study trial. *Hypertension* 2010;55:1193–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140624>
20. Дубинина ЕА, Коростовцева ЛС, Ротарь ОП, Кравченко СО, Бояринова МА, Орлов АВ, et al. Взаимосвязь риска нарушений дыхания во сне и сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2016;15:46–52. [Dubinina E.A., Korostovtseva L.S., Rotar O.P., Kravchenko S.O., Boyarinova M.A., Orlov A.V., Solntsev V.N., Sviryaev Yu.V., Alyokhin A.N., Konradi A.O. the relation of sleep respiration disorders and cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(6):46–52. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-6-46-52>
21. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00027406>
22. Deflandre E, Gerdomeo A, Lamarque C, Bertrand B. Understanding Pathophysiological Concepts Leading to Obstructive Apnea. *Obesity Surgery* 2018;28:2560–71. <https://doi.org/10.1007/S11695-018-3325-6>
23. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Sleep apnea, aldosterone, and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:371–80. <https://doi.org/10.1016/J.PCAD.2008.02.004>
24. Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Enos D, Torres G, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2021;58. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2021.101446>
25. Ferrari R, Pasanisi G, Notarstefano P, Campo G, Gardini E, Ceconi C. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system. *Am J Hypertens* 2005;18:142–54. <https://doi.org/10.1016/J.AMJHYPER.2005.05.037>
26. Свиричев Ю., Звартау Н., Ротарь О., Коростовцева Л., Конради А., Калинин А. Использование CPAP-терапии на фоне медикаментозного лечения артериальной гипертензии у больных с синдромом апноэ во сне. Артериальная гипертензия. 2008;14(3):264–269. [Sviryaev Y v., Zvartau N, Rotar O, Korostovtseva L, Konradi A, Kalinkin A. CPAP-therapy in pharmacologically-treated hypertensive patients with sleep apnea. “Arterial’naya Gipertenziya” (“Arterial Hypertension”) 2008;14:264–9. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2008-14-3-264-269>
27. Gupta P, Patel P, Štrauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension* 2017;70:1042–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09631>
28. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:1147–52. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.165.10.1147>
29. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399–407. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816>



*Рустамбекова А.Р., Норузбаева А.М., Курманбекова Б.Т.

ПРИМЕНЕНИЕ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ДИСТАНЦИОННОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, ул. Тоголок Молдо, д. 3, г. Бишкек 720040, Кыргызстан, nccimkr@gmail.com

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за связь с редакцией:** Рустамбекова Акмарал Рустамбековна, младший научный сотрудник отделения хронической сердечной недостаточности, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, ул. Тоголок Молдо, д. 3, г. Бишкек 720040, Кыргызстан, akmaral.rustambekova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2256-6059>

Норузбаева Айгуль Мукашевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением хронической сердечной недостаточности, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, noruzbaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5218-8381>

Курманбекова Бермет Темирбековна, младший научный сотрудник отделения хронической сердечной недостаточности, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, bermet101191@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8685-8387>

РЕЗЮМЕ

Неуклонный рост и распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) приводит к увеличению смертности, повторных госпитализаций и инвалидизации населения. Более половины повторных госпитализаций обусловлены плохой приверженностью к терапии, невозможностью своевременного наблюдения у врача, неадекватным обучением пациента основам самоконтроля и самопомощи во время и после выписки. С целью улучшения качества жизни пациентов с ХСН, снижения частоты повторных госпитализаций и смертности необходимо создание программ для оптимизации амбулаторной помощи с возможностью мониторинга клинических показателей и своевременной коррекции терапии, что может быть осуществлено с помощью цифровых технологий — mHealth. Повсеместное распространение мобильных телефонов и портативных гаджетов, как полагают, может сделать внедрение программ дистанционного мониторинга более доступным и экономически эффективным. Так, целью обзора является сбор и анализ имеющихся данных литературы по применению программ мобильных технологий для неинвазивного дистанционного мониторинга пациентов с ХСН. Таким образом, исследования, изучающие влияние дистанционного мониторинга на течение ХСН, включали широко варьирующиеся выборки пациентов,

использующих разнородные устройства с различными пакетами поддержки. Безусловно, неоднородность как выборки, так и применяемых методов привели к несоответствию полученных данных, невозможности сравнить и оценить результаты в полной мере. Наряду с этим, отсутствие возможности прямого сравнения разных методик дистанционного мониторинга пациентов с ХСН определяет невозможность выбора наиболее эффективной из них, что, в свою очередь, диктует необходимость стандартизации методов согласно, в том числе и системе здравоохранения в каждой отдельно взятой стране. В целом, приложения mHealth предлагают потенциально экономически эффективное решение с непрерывным доступом к мониторингу симптомов, стимулированием вовлечения пациентов к самообслуживанию и самоконтролю и улучшению результатов по сравнению со стандартной практикой. Несмотря на значительное количество доказательств эффективности программ дистанционного мониторинга, остается много областей неопределенности, вмешательства с использованием мобильного телефона требуют дальнейшей тщательной оценки. Хотя имеющихся данных недостаточно для подтверждения влияния мониторинга мобильных телефонов, очевидно, что их потенциал огромен.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, m-Health, дистанционное мониторинг, мобильное приложение, телемедицина.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ AKMARAL.RUSTAMBEKOVA@GMAIL.COM

Для цитирования: Рустамбекова А.Р., Норузбаева А.М., Курманбекова Б.Т. Применение мобильного приложения для дистанционного мониторинга пациентов с хронической сердечной недостаточностью в клинической практике. Евразийский кардиологический журнал. 2022;(2):86-95, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-86-95>

Рукопись получена: 14.03.2022 | **Рецензия получена:** 05.04.2022 | **Принята к публикации:** 28.04.2022



© Рустамбекова А.Р., Норузбаева А.М., Курманбекова Б.Т., 2022

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Akmaral R. Rustambekova, Aigul M. Noruzbaeva, Bermet T. Kurmanbekova

USE OF A MOBILE APPLICATION FOR REMOTE MONITORING OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN CLINICAL PRACTICE

National center of cardiology and internal medicine named after academician M. Mirrakhimov, 3 Togolok Moldo str., Bishkek720040, Kyrgyzstan, nccimkr@gmail.com

Information about authors:

***Corresponding author: Akmaral R. Rustambekova**, young researcher at chronic heart failure division, National center of cardiology and internal medicine named after academician M. Mirrakhimov, 3 Togolok Moldo str., Bishkek720040, Kyrgyzstan, akmaral.rustambekova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2256-6059>

Aigul M. Noruzbaeva, Dr. of Sci. (Med.), professor, the head of chronic heart failure division, National center of cardiology and internal medicine named after academician M. Mirrakhimov, noruzbaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5218-8381>

Bermet T. Kurmanbekova, young researcher at chronic heart failure division, National center of cardiology and internal medicine named after academician M. Mirrakhimov, bermet101191@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8685-8387>

SUMMARY

The steady growth and prevalence of chronic heart failure (CHF) leads to an increase in mortality, repeated hospitalizations and disability of the population. More than half of rehospitalizations are due to poor adherence to therapy, the impossibility of timely observation by a doctor, and inadequate patient education in the basics of self-control and self-help during and after discharge. In order to improve the quality of life of patients with CHF, reduce the frequency of readmissions and mortality, it is necessary to create programs to optimize outpatient care with the possibility of monitoring clinical indicators and timely correction of therapy, which can be done using digital technologies — mHealth. The ubiquity of mobile phones and portable gadgets is thought to make the introduction of remote monitoring software more affordable and cost effective. Thus, the purpose of the review is to collect and analyze the available literature data on the use of mobile technology programs for non-invasive remote monitoring of patients with CHF. Thus, studies investigating the impact of remote monitoring on the course of CHF have included widely varying patient cohorts using dissimilar devices

with different support packages. Of course, the heterogeneity of both the sample and the methods used led to the inconsistency of the data obtained, the inability to compare and evaluate the results in full. Along with this, the inability to directly compare different methods of remote monitoring of patients with CHF determines the impossibility of choosing the most effective of them, which, in turn, dictates the need for standardization of methods according to, including the healthcare system in each individual country. Overall, mHealth applications offer a potentially cost-effective solution with continued access to symptom monitoring, encouraging patient engagement in self-care and self-monitoring, and improved outcomes over standard practice. While there is considerable evidence for the effectiveness of remote monitoring programs, many areas of uncertainty remain, and mobile phone interventions require further careful evaluation. Although the available data is insufficient to confirm the impact of mobile phone monitoring, it is clear that the potential is enormous.

Key words: heart failure, mHealth, remote monitoring, mobile application, telemedicine.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. No conflict of interest to declare.

✉ AKMARAL.RUSTAMBEKOVA@GMAIL.COM

For citation: Akmaral R. Rustambekova, Aigul M. Noruzbaeva, Bermet T. Kurmanbekova. Use of a mobile application for remote monitoring of patients with chronic heart failure in clinical practice. Eurasian heart journal. 2022;(2):86-95 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-86-95>

Received: 14.03.2022 | **Revision Received:** 05.04.2022 | **Accepted:** 28.04.2022



© Akmaral R. Rustambekova, Aigul M. Noruzbaeva, Bermet T. Kurmanbekova, 2022

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является неминуемым финалом сердечно-сосудистого континуума, ложась тяжелым социально — экономическим бременем, как на системы здравоохранения, так и на самих пациентов с высокими показателями повторных госпитализаций и смертности [1–3]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН численность пациентов с ХСН в Российской Федерации достигает почти 12 млн человек. Более того, за последние 20 лет наблюдения установлено достоверное увеличение числа пациентов с ХСН любого ФК на 2,1% (с 6,1 до 8,2%) [4]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении сердечной недостаточности (СН), частота повторных госпитализаций, качество жизни существенно не улучшились [5, 6]. Согласно исследованиям 23–58% пациентов с ХСН были повторно госпитализированы в течение года [7, 8]. В то же время до 40% повторных госпитализаций возникают из-за нарушения диеты или неправильного приема препаратов, то есть являются потенциально обратимыми [9].

На сегодняшний день приоритетным направлением ведущих клинических руководств при ведении пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе ХСН, является создание мультисциплинарных программ и обучение пациентов основам самоконтроля и самопомощи. Учитывая прогрессивный рост и развитие цифровых технологий — mHealth, стало весьма актуальным их применение в сфере здравоохранения. Так, современные мобильные технологии предлагают потенциально эффективные и многообещающие возможности для удаленного мониторинга за пациентами и предоставления практических рекомендаций в режиме реального времени [10].

Мобильные телефоны широко распространены и уровень их использования во всем мире достигает практически 100% [11]. Как правило, структурированные программы контроля, включающие интенсивное обучение пациентов как на момент госпитализации, так и после выписки, способны улучшать результаты лечения [12, 13, 14]. Эта гипотеза была подтверждена в систематическом обзоре Powers M.F. et al., в котором обучение пациентов основам самоконтроля при ХСН улучшало качество жизни и снижало риск развития острой декомпенсации ХСН [15]. Однако пациенты с ХСН продолжают сталкиваться с препятствиями при соблюдении программ самоконтроля, связанные с коморбидностью, полипрагмазией, со сложными схемами лечения, недостатком знаний, отсутствия индивидуализированного и скоординированного контроля на протяжении всего пути развития и прогрессирования ХСН.

Результаты крупного систематического обзора S. Kitsiou et al. основных типов неинвазивного дистанционного мониторинга (ДМ) клинических показателей пациентов с ХСН подтвердили наибольшую эффективность использования мобильного телефона [16]. В другом систематическом обзоре 2017 года M.H. Lin et al., включающем в себя 39 рандомизированных клинических исследований (РКИ) по ДМ, основанных на оценке клинических симптомов, массы тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и ритма, было продемонстрировано снижение смертности от всех причин на 20% и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН на 37% [17].

Технологии mHealth — относительно новая отрасль в сфере здравоохранения, отчего особый интерес представляют мета-анализы, посвященные изучению программ ДМ и их эффективности. Группа авторов R. Dierckx, C. Inglis, A. Clark et al. двух весовых мета-анализов касательно ДМ в 2017 году выпустили статью с аргументами в пользу телемониторинга [18]. Так, ДМ по сравнению с обычным лечением СН снижает смертность от всех причин на 13% (95% ДИ 0,77–0,98) и госпитализации, связанные с СН на 15% (95% ДИ 0,77–0,93).

Столь убедительные данные о благоприятном влиянии ДМ определили их место в последних клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов 2021 года по диагностике и лечению острой и хронической СН — как эффективный метод обучения и мотивации пациентов, а также оказания медицинской помощи (класс рекомендаций II, уровень доказательности В) [19].

Ввиду разнородности вмешательств к настоящему времени нет единой валидированной схемы применения программ ДМ в клинической практике. Так, чаще всего используются такие методы ДМ, как:

1. структурированная телефонная поддержка (СТП) [20, 21, 22, 23, 24], суть которой заключается в регулярных телефонных звонках медицинского персонала пациенту. Связь с пациентами происходит в нескольких вариациях: непосредственно врач/медсестра с пациентом либо с ухаживающими членами семьи. Содержание голосовых звонков с основным включает в себя сбор данных, обучающие материалы по СН, оценку приверженности к терапии, модификацию образа жизни и отказ от курения;

2. ДМ с помощью мобильного телефона описано в исследованиях [25, 26, 27], в которых проводился сбор клинических показателей с помощью портативных устройств (весы, мониторы электрокардиограммы (ЭКГ), АД/ЧСС) с возможностью автоматической передачи данных на телефоны либо веб-серверы, таких как АД, ЧСС, вес, дозы принятых лекарственных препаратов, симптомы СН и результаты одноканальной ЭКГ. Также существуют комбинации СТП с ДМ с помощью мобильного телефона;

3. вмешательство посредством смс-сообщений [28] было исследовано в работе Ch. Chen, смысл которого состоял в оповещении пациентов посредством текстовых сообщений в телефоне о необходимости приема надлежащих препаратов и контроля веса, однако с учетом развития Internet и IT-технологий этот вид ДМ отошел на задний план.

Одним из первых РКИ, продемонстрировавших возможности ДМ при ХСН, было исследование The Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) [29]. В исследовании участвовали 426 пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) (СНнФВ), госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН и получающих диуретическую терапию (табл. 1). Пациенты были рандомизированы на группы: ДМ, СТП и стандартного амбулаторного ведения. В группе ДМ два раза в день осуществлялась передача данных веса, АД, ЧСС с помощью устройства с автоматической передачей данных на веб-панель врача. В группе СТП связь осуществляла обученная медицинская сестра. Пациенты контрольной группы были на стандартном амбулаторном ведении. По результатам исследования через 240 дней наблюдения не выявлено различий в наступлении первичной конечной точки (смерть и повторная госпитализация по любым причинам). Но годовая смертность оказалась ниже в группах ДМ и СТП, по сравнению с контрольной группой (29% и 27% против 45%, $p=0.032$). Стоит отметить, что пациенты ДМ и СТП получали больше назначений препаратов для терапии СН, что, возможно, привело к меньшему проценту смертности в этих группах, нежели в группе контроля. Большее назначение препаратов и хорошая приверженность к терапии ХСН у пациентов на ДМ также была подтверждена в исследовании A. Giordano et al. с участием 460 пациентов [30].

Эффективность программ ДМ напрямую зависит от выбора целевых индикаторов для мониторинга, которые также широко варьируют, как и методы вмешательств. К примеру, в исследовании WISH (Weight Monitoring in patients with Severe Heart

Таблица 1. Краткая характеристика РКИ, посвященных изучению ДМ у пациентов с ХСН
Table 1. Brief description of RCTs devoted to the study of DM in patients with CHF

Название исследования	Время наблюдения	Характеристика включенных пациентов			Дизайн исследования	Конечные точки
Страна, год		ФВ ЛЖ	ФК СН (NYHA)	Прием диуретиков		
Размер выборки						
TEN-HMS, (J.G. Cleland et.al.) Германия, Нидерланды, Англия, 2005 N=426	16 мес	≤40%	I-IV	+	Группа ДМ и СТП с ежедневной передачей данных веса, АД, ЧСС и группа стандартного наблюдения	Смертность и госпитализация от всех причин. Не было различий в наступлении первичной конечной точки
HFMS study (O.Z. Soran et. al.) США, 2008 N=315	6 мес	≤40%	II-IV	Не обязательно	ДМ с помощью устройства для сбора данных, обучение пациентов и группа стандартной практики	Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация из-за ХСН. Не было различий в наступлении первичной конечной точки
Giordano, (A. Giordano et. al.) Италия, 2009 N=315 ClinicalTrials.gov ID: NCT02487589	12 мес	≤40%	II-IV	Не обязательно	Группа ДМ, дистанционная телереабилитация и СТП медсестрами и группа стандартной практики	Госпитализация по сердечно-сосудистым причинам. 29,1% в группе ДМ и 41,7% в группе контроля p=0,03
TELE-HF (S.I. Chaudhry et. al.) США, 2010 N=1653	6 мес	Любая, 70% имели ФВ ЛЖ ≤40%	I-IV	Не обязательно	Группа СТП и группа стандартной практики	Смертность и госпитализация от всех причин. Не было различий в наступлении первичной конечной точки
WISH (P. Lynga et. al.) Швеция, 2012 N=344	12 мес	≤50%	III-IV	+	Группа ДМ массы тела медсестрами и самостоятельно пациентами – контрольная группа	Повторная госпитализация по сердечно-сосудистым причинам. Не было различий в наступлении первичной конечной точки
TENAF (J.J.J. Boyne et. al.) Нидерланды, 2012 N=382	12 мес	ФВ ЛЖ ≤40% или нормальная ФВ ЛЖ с диастолической дисфункцией	II-IV	Не обязательно	Группа ДМ медсестрами и группа стандартной практики	Первая госпитализация из-за ХСН. Не было различий в наступлении первичной конечной точки
BEAT-HF (M. K. Ong) США, 2016 N=1437 ClinicalTrials.gov ID: NCT01360203.	6 мес	С любой ФВ ЛЖ	Не указан	Не обязательно	Группа ДМ и СТП с ежедневной передачей данных веса, АД, ЧСС и симптомов СН + обучение перед выпиской и группа стандартного наблюдения + обучение.	Повторная госпитализация по любым причинам в течение 180 дней. Не было различий в наступлении первичной конечной точки

TIM-HF2 (F. Koehler et. al.) Германия, 2018 N=1437	12 мес	ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ или $\geq 45\%$, если пациент находится на постоянной диуретической терапии	II–IV	Обязателен при ФВ ЛЖ $\geq 45\%$, и не обязателен при ФВ ЛЖ $\leq 45\%$	Группа ДМ с ежедневной передачей данных веса, АД, ЧСС, ЭКГ и сатурация кислорода и группа стандартного наблюдения	% потерянных дней из-за госпитализации или смерти. 4,88% в группе ДМ и 5,64% в контрольной группе ($p=0,046$)
E-Vita HF (K.P.Wageenar et.al.) Нидерланды, 2019 N=450 ClinicalTrials.gov ID: NCT01755988.	12 мес	Любая ФВ ЛЖ	I–IV	Не обязательно	Группа ДМ с ежедневной передачей данных веса, АД, ЧСС, обучение пациентов и использование вебсайта и СТП медсестрой и группа стандартной практики	Уровень самообслуживания пациента по шкале EHFSaB. Через три месяца пациенты в группах ДМ и использования вебсайта отмечали улучшения способности к самоконтролю, но эффект не сохранился при 12-ти месячном наблюдении

Примечание (Note): RCT – randomized clinical trial, DM – distance monitoring, TEN-HMS – the Trans-European Network-Home-Care Management System study, HFMS – A Randomized Clinical Trial of the Clinical Effects of Enhanced Heart Failure Monitoring Using Computer-Based Telephonic Monitoring System in Older Minorities and Women, TELE-HF – Telemonitoring to Improve Heart Failure Outcomes, WISH – Weight Monitoring in patient with Severe Heart Failure, TENAF – Tailored telemonitoring in patients with Heart Failure, BEAT-HF – The Better Effectiveness After Transition- Heart Failure Randomized Clinical Trial, TIM-HF2 – Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure, E-Vita HF – Effectiveness of the European Society of Cardiology/Heart Failure Association website «heartfailurematters.org» and an e-health adjusted care pathway in patients with stable heart failure: results of the e-Vita HF randomized controlled trial, NYHA – New York Heart Failure Association Functional Classification, BNP – brain natriuretic peptide.

failure), проводившее дистанционный анализ динамики массы тела как предиктора острой декомпенсации ХСН, эффективность метода не подтвердилась. 344 пациента, включенных в исследование, должны были ежедневно взвешиваться, а пациенты основной группы передавать свои данные о массе тела в электронном виде лечащему врачу. Кроме того, в обеих группах была возможность звонить курирующей медсестре в случае увеличения массы тела. Стоит отметить, что ведение пациентов в двух группах мало отличалось. Так, несмотря на более частый мониторинг в основной группе: из 428 случаев предупреждений об изменении массы тела, 398 были у пациентов из основной группы по сравнению с 30 случаями в контрольной группе, тем не менее, не было различий в частоте повторных госпитализаций или смерти от ХСН в сравниваемых группах. Итак, исследование продемонстрировало, что анализ динамики лишь одного показателя – массы тела – не оказывает положительного влияния на снижение госпитализаций у пациентов с ХСН по сравнению с самоконтролем веса пациентами, и необходим более комплексный подход в оценке текущего клинического состояния больных [31].

Более расширенный сбор данных у пациентов с ХСН изучали в исследовании Tele-HF [32] с участием 1653 пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. 826 пациентов наблюдались в группе ДМ с помощью телефонной интерактивной системы голосового реагирования, при помощи которой ежедневно собиралась информация о симптомах СН и оценкой массы тела пациентов с последующим анализом данных лечащим врачом и 827 пациентов в группе стандартной практики. Но по итогам исследования не на количество повторных госпитализаций по любой причине, ни на смерть от любой причины в течение 180 дней, в сравнение с контрольной группой.

Функциональный класс СН и оценка ФВЛЖ у пациентов с ХСН играют ключевую роль в определении тактики ведения и их терапии. Так, в исследовании TIM-HF [33] изучалось влияние ДМ на смертность у пациентов с СН ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. В исследование были включены 710 пациентов, как с ХСН ФК II–III (NYHA), госпитализированные в клинику по поводу декомпен-

сации ХСН, так и амбулаторные пациенты со стабильным течением ХСН. Программа ДМ включала в себя ежедневный мониторинг АД, массы тела и ЭКГ. За 26 месяцев наблюдения между группами не было выявлено достоверной разницы ни по показателям смертности от всех причин, ни сердечно-сосудистой смертности и госпитализациям от ХСН. Однако в ходе исследования были выделены группы пациентов, которые могут иметь большую пользу от программ ДМ. Авторы предполагают, что к ним относятся пациенты с ФВ ЛЖ более 25%, госпитализированные по поводу декомпенсации ХСН. С учетом этих выводов была запущена обновленная версия исследования TIM-HF 2 (The Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure II) [34], результаты которой опубликованы в 2018 году. В работу были включены 1571 пациентов с СН ФВ ЛЖ II–III (NYHA). В отличие от предыдущего исследования TIM-HF, в данное исследование были включены пациенты, госпитализированные по поводу декомпенсации ХСН с ФВЛЖ $\leq 35\%$, и пациенты с ФВ ЛЖ $>45\%$, но обязательным условием была необходимость приема диуретической терапии. Так же, как в TIM-HF в группе ДМ проводили передачу данных АД, ЧСС, ЭКГ, массы тела и сатурации кислорода (табл. 1). Первичная конечная точка через 12 месяцев наблюдения – процент потерянных дней из-за госпитализации или смерти. В группе ДМ отмечался меньший процент наступления первичной конечной точки (4,88% против 6,64%, $p=0,046$). Также в группе ДМ отмечался меньший риск смерти от всех причин (8% против 12%, $p=0,028$) и тенденция к снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин, не достигшая достоверности (5% против 8%, $p=0,056$). Сравнимые группы к концу наблюдения не отличались по качеству жизни и уровню N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP). Учитывая тот факт, что был сделан ряд изменений как в ведении пациентов (добавлен контроль симптомов и сатурации кислорода), так и в отборе пациентов (в TIM-HF 2 не включали пациентов, не имевших госпитализации в течение 12 месяцев), сложно определить, что именно повлияло на успешность ДМ в TIM-HF 2. В настоящий момент активно обсуждаются технические особенности

программ ДМ, а также выбор специалистов, осуществляющих ДМ. Наиболее распространено ДМ как самим врачом, так и обученной медсестрой по СН. Например, в исследовании TЕНАF изучалось влияние ДМ, осуществляемого медсестрами, на повторные госпитализации пациентов с ХСН. В исследовании участвовали 382 пациента из трех медицинских центров Нидерландов с ХСН ФК II–IV (NYHA) как со сниженной ФВ ЛЖ, так и сохраненной ФВ ЛЖ (61% пациентов имели ФВ ЛЖ <45%, а средняя ФВ ЛЖ составила 38%), находившихся на амбулаторном ДМ в течение 12 месяцев. Результаты исследования не выявили снижения повторных госпитализаций у пациентов с ХСН на ДМ. Однако авторы пояснили это включением в исследование недостаточно тяжелых пациентов, не имевших госпитализацию из-за ХСН [35]. Таким образом, данные исследования TIM-HF 2 и TЕНАF подчеркивают большую эффективность применения программ ДМ у пациентов с СН и ФВ ЛЖ, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН.

Поиски новых эффективных методов улучшения доступа к медицинской помощи и индивидуализированный подход сподвигли ученых к разработке новых исследований в этой области. Так, в 2016 году опубликованы результаты крупного, многоцентрового исследования The Better Effectiveness After Transition- Heart Failure (BEAT-HF) [36]. Суть вмешательства заключалась в обучении всех включенных в исследование пациентов основам самоконтроля и самопомощи при ХСН, а в группе ДМ еще и по применению оборудования для ДМ. Оборудование состояло из устройства Ideal Life Pod, беспроводного шлюза с поддержкой Bluetooth, Ideal Life Body-Manager (весы) и Ideal Life BP-Manager монитора артериального давления/частоты сердечных сокращений, интегрированного с устройством, который отображает текстовые вопросы и отправляет простые текстовые ответы пациентов. Группа ДМ ежедневно проводили мониторинг веса, АД, ЧСС, а также симптомов СН. Устройство автоматически передавало данные обратно на центральные веб-серверы для просмотра медицинскими сестрами, работающими в call-центре. В результате исследования через 180 дней после выписки сравниваемые группы существенно не различались по количеству повторных госпитализаций по любой причине ($p = 0,74$). При вторичном анализе не было значительных различий в 30-дневной повторной госпитализации или 180-дневной смертности, но наблюдалась значительная разница в показателях качества жизни за 180 дней (среднее значение 28,50 в основной и среднее значение 32,63 в контрольной группе ($P = 0,02$)). Как сообщают авторы исследования отсутствие различий в показателях смертности и повторных госпитализаций могло быть связано с коротким периодом наблюдения, а также особенностью организации амбулаторного лечения пациентов с ХСН системой здравоохранения в данном регионе. Так, исследование BEAT-HF проводилось в Калифорнии, штате США, где на тот момент шла программа по снижению количества повторных госпитализаций у пациентов с ХСН [37], что возможно оказало свое влияние на результаты.

Практически все вышеописанные системы ДМ требуют наличия специального оборудования, которое не всегда доступно. При этом в эпоху развития мобильных технологий и доступности амбулаторных тонометров и другого оборудования для самоконтроля пациентов возможно создание программ ДМ, в которых пациенты вручную заносят свои данные на специальный сайт или мобильное приложение, а врачу или медсестре приходят уведомления в случае выявления отклонений в показателях. Так, интересным представляется Российское исследование по применению платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженно-

сти к самопомощи пациентов с ХСН. В исследование включены 142 пациента с ХСН ФК II–IV (NYHA), госпитализированные по поводу декомпенсации ХСН. Во время госпитализации пациентам проводились структурированные занятия, посвященные вопросам самоконтроля и самопомощи при ХСН. Перед выпиской пациентам загружалось мобильное приложение, в основу которого положена российская версия Европейской шкалы оценки способности пациентов к самопомощи с СН (ШОССН_9). Мобильное приложение состоит из нескольких экранов. Первый экран включает в себя профиль пациента, где он ежедневно заполняет данные по ЧСС, АД и весу. Результаты графически отражаются в режиме реального времени на веб-панели врача. На втором экране пациент заполняет шкалу ШОССН_9. Третий экран касается лечения пациентов. Врач в веб-панели указывает препараты, дозы, кратность и время приема. Ежедневно на экране мобильного телефона появляются PUSH-уведомления о необходимости приема препаратов. Посредством четвертого экрана осуществляются онлайн консультации пациентов с врачом. Пятый экран включает общий информационный блок о ХСН для пациентов. Также пациенты посредством приложения записывались на контрольные приемы через 1, 3 и 6 месяцев. На момент поступления средний балл по Европейской шкале оценки способности к самопомощи пациентов с СН ШОССН_9 составил $28 \pm 6,6$ в группе мобильного приложения и $27,7 \pm 6,3$ в группе контроля. Через 6 месяцев наблюдения средний балл по шкале ШОССН_9 в группе мобильного приложения снизился до $15 \pm 2,3$, тогда как в группе контроля средний балл равнялся $23,95 \pm 3,02$, что говорит о достоверно лучшей способности к самопомощи в группе мобильного приложения ($p < 0,001$). В группе мобильного приложения не было отмечено повторных госпитализаций в связи с обострением ХСН. В свою очередь, частота повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в группе контроля составила 21% за 6 месяцев наблюдения [38].

В систематическом обзоре Kitsiou S. от 2021 года с включением 16 РКИ с участием 4389 пациентов с ХСН вмешательства с помощью мобильных приложений с удаленным мониторингом и клинической обратной связью продемонстрировали снижение риска смертности от всех причин (отношение рисков (OR) 0,80; 95% ДИ 0,65–0,97; снижение абсолютного риска (CAP) 2,1%;), сердечно-сосудистой смертности (OR 0,70; 95% ДИ 0,53–0,91; CAP 2,9%;) и госпитализации по поводу СН (OR 0,77; 95% ДИ 0,67–0,88; CAP 5%), но не повлияли на госпитализацию по всем причинам [39].

В 2019 году Albert S. et al. опубликовали результаты обзора по оценке интереса у пациентов с ХСН по применению мобильных приложений для улучшения показателей здоровья и способности к самоконтролю и самопомощи в США. Исследование проводили на основе расширенных опросников, состоящих из 15 разделов и включающих в себя: социально-демографическую информацию, интересы к конкретным функциям мобильных приложений, предпочтения в отношении уведомлений, опыт применения технологий. За 7 месяцев наблюдения опрошено 95 амбулаторных пациентов с ХСН ФК более II (NYHA), средний возраст участников составил 64,5 лет. Результаты исследования показали, что более 60% пациентам интересны приложения, предоставляющие информацию о симптомах СН (идентификация симптомов 31/48, 65% и актуальные советы 35/48, 73%); медикаментах и лечении (побочные эффекты 33/48, 69%); физической активности (шагомер 33/48, 69% и упражнения 31/48, 65%); сне (шаблоны 32/46, 67% и практические советы 31/47, 66%); получении уведомлений. Так до 90% пациентов заявили желание получать уведомления не реже 1 раза в день, кроме напоминаний о приеме препаратов

(71% опрошенных). Большинство участников имели смартфоны и планшеты (44/49, 90%), кроме того, большая часть участников имели доступ к интернету (44/49, 90%) [40].

С учетом быстрого прогрессирования и поиска оптимальных решений в отношении программ mHealth контенты вмешательств широко разнятся. Так, в РКИ Heart at Home с участием 94 пациентов с ХСН ФК ≥ 2 (НУНА) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, средний возраст которых составил 57 лет ($\pm 11,9$) изучали эффекты влияния применения мобильного приложения, суть которого заключалась в дистанционном мониторинге симптомов СН таких, как АД, пульс, масса тела и оценка симптомов (головокружение, одышка, сердцебиение, слабость и отеки) один раз в неделю. В контексте каждого предоставления информации, пациент получал автоматическую обратную связь о том, соответствует ли сообщаемый параметр рекомендованным нормам. Медсестра следила за состоянием пациента и данными один раз в неделю или чаще, если это необходимо. В начале исследования медсестра связывалась с пациентом каждый раз, когда измерение не соответствовало целевым показателям, или если пациент сообщал о каких-либо симптомах. Позднее контакты больше зависели от истории измерений пациента. Если последнее измерение заметно отличалось от предыдущих измерений, медсестра могла вызвать пациента на контрольный визит. Если пациент не соблюдал план еженедельной отчетности, медсестра внепланово связывалась с пациентом. Контрольная группа стандартного ведения предусматривала междисциплинарный подход к лечению, связанный с особенностями организации системы здравоохранения данного региона, которая включала динамический контроль и помощь в реабилитации на амбулаторном этапе. Первичная конечная точка через 6 месяцев наблюдения – повторная госпитализация по поводу СН. Из контрольных пациентов 72% (34/47) и 83% (38/46) пациентов из группы телемониторинга не имели ни одного дня пребывания в стационаре в течение 6 месяцев наблюдения, а разница между исследуемыми группами не была статистически значимой (коэффициент заболеваемости = 0,812, 95% ДИ 0,525–1,256, $P = 0,351$). Но значительно больше коррекций в схеме лечения было сделано в группе ДМ – дозу препарата увеличили у 17% пациентов, тогда как в контрольной группе – 4%. Однако ДМ значительно увеличило нагрузку на медсестру, работавшую с пациентами за счет количества приемов и количества телефонных контактов. Увеличение рабочей нагрузки следует тщательно учитывать при внедрении программ ДМ для лечения пациентов с СН. Авторы исследования отметили, что отсутствие разницы в частоте госпитализаций по поводу СН, вероятно связано с коротким периодом наблюдения, организацией здравоохранения на высоком уровне и оптимизацией лекарственной терапии во время исходного визита. Действительно, ключевую роль в терапии ХСН играет приверженность к терапии с достижением целевых доз [41].

Оценку влияния применения мобильных приложений для дистанционного титрования препаратов в лечении ХСН и приверженности к терапии провели в РКИ A Novel Intelligent Two-Way Communication System for Remote Heart Failure Medication Uptitration (the CardioCoach Study). В исследовании приняли участие 24 пациента с верифицированной СН, находящиеся на терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторами (БАБ) и диуретиками: 14 пациентов были в группе с использованием мобильного приложения, 10 пациентов – в контрольной группе на стандартной терапии, в течение 6 месяцев. Платформа ДМ состояла из смартфона с установленным приложением CardioCoach с возможностью двусторонней обратной связи, измерения АД и веса с автоматической передачей данных на

сервер, и веб-сервер с клинической панелью для курирующих врачей. В интерфейс приложения входили функции заполнения анкеты, записи измерений основных клинических показателей, подтверждение приема лекарств, а также информационный блок для пациентов. Отправка и получение уведомлений в виде всплывающих сообщений в случае отсутствия заполнения данных. При отклонении показателей от заданной нормы и при изменении дозы препаратов, индивидуальная схема лечения ХСН для конкретного пациента каждое утро автоматически загружалась на смартфоны пациентов, чтобы информировать их о фактической дозе лекарства на текущий день. В случае пропуска приема лекарств и отсутствия данных более 12 часов технический call-центр связывался с пациентом. По результатам исследования не наблюдалось существенных различий в количестве пациентов, получавших максимально рекомендованную дозу БАБ в группе вмешательства CardioCoach по сравнению с контрольной группой, как через 3 месяца (43% против 40%, $P > 0,99$), так и через 6 месяцев (50% против 40%, $P = 0,69$) наблюдения. Кроме того, с точки зрения повышения титрации иАПФ также не наблюдалось никаких существенных различий как через 3 месяца (43% против 40%, $P > 0,99$), так и через 6 месяцев (42% против 40%, $P > 0,99$) наблюдения. Все пациенты, достигшие рекомендуемой дозы, достигли ее до 3 месяцев наблюдения. Это привело к отличной общей терапевтической приверженности пациентов в течение всего периода исследования в отношении приема лекарств (92,55%) и измерения основных показателей жизнедеятельности (94,66%). Результаты исследования свидетельствуют о том, что обычная помощь, предоставляемая в данном учреждении, превосходит стандартную помощь, описанную в литературе, и добавление инструмента последующего наблюдения CardioCoach может привести к сопоставимым и даже немного лучшим результатам. Следовательно, удаленный мониторинг может быть подходящим методом для увеличения числа пациентов с СН, получающих рекомендуемую целевую дозу, особенно в центрах с менее интенсивным амбулаторным наблюдением [42]. Успешность применения мобильных приложений для ДМ пациентов с ХСН заключается в удобстве и простоте применения, особенно учитывая тот факт, что пациенты, страдающие ХСН, в большинстве своем пожилые люди старше 60 лет. В 2021 году опубликованы результаты исследования IТЕС-CHF с участием 91 пациента, целью которого было изучение отношения пациентов с ХСН к удобству и полезности применения мобильного приложения в течение 6 месяцев. Суть вмешательства заключалась в дистанционном мониторинге массы тела с помощью весов с автоматической передачей данных на мобильное приложение, затем на веб-сервер курирующей медсестры, а также включала в себя структурированную телефонную поддержку медсестрой и call-центр 24/7. Результаты исследования на основании опросника из 9 вопросов, оценивались по 5-бальной шкале Лайкерта и на основании интервью с участниками исследования, подтвердили высокую удовлетворенность вмешательством. Так, 91% участников отметили простоту применения устройства, а в отношении уверенности в способности к самоконтролю 85% пациентов дали положительный ответ [43].

Большую часть повторных госпитализаций потенциально можно предотвратить, если пациенты будут придерживаться основных принципов самоконтроля. Так, результаты клинических исследований и систематических обзоров демонстрируют, что у пациентов, которые придерживаются самоконтроля и индивидуального плана лечения, с большей вероятностью улучшаются показатели выживаемости, частоты повторных госпитализаций и качества жизни. Так, Nahid K et al. в 2020

году опубликовали результаты РКИ с участием 120 пациентов относительно влияния применения мобильного приложения на способность к самопомощи и самоконтролю у пациентов с ХСН. Суть вмешательства заключалась в применении мобильного приложения My Smart Heart на платформе Android, контент которого состоял из ежедневного контроля и регистрации клинических показателей, обучающих материалов и видео об СН и препаратах, раздел вопросы/ответы. Пациенты группы вмешательства получали 1 телефонный звонок от куратора каждую неделю в течение 6 недель, затем 1 раз в месяц — 3 месяца для улучшения приверженности использования приложения, пациенты контрольной группы находились на стандартной терапии. Первичной конечной точкой исследования была оценка способности пациентов к самопомощи с помощью опросника European Heart Failure Self-Care Behavior (EHFSC) исходно и через три месяца. В результате была выявлена статистически значимая разница между группами по среднему баллу способности к самопомощи после вмешательства, где средний балл в группе вмешательства был ниже ($p < 0,001$), что указывает на лучшую способность к самопомощи [44].

Также на эффективность применения вмешательств mHealth с помощью мобильных приложений влияет популяция пациентов с ХСН. Ware et al в своем систематическом обзоре попытался обобщить результаты имеющихся данных об эффективности применения программ ДМ и сделал заключение о сложности учета всех факторов [45]. Следующий за ним отчет Американского общества кардиологов по СН заключил, что программы ДМ наиболее эффективны у пациентов с наибольшим риском развития декомпенсации и повторной госпитализации [46]. Данная гипотеза изучается в многоцентровом РКИ A Mobile Phone — Based Telemonitoring Program for Heart Failure Patients After an Incidence of Acute Decompensation (Medly AID), с оценкой влияния ДМ с помощью мобильного приложения Medly на исходы у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН. В исследование войдут 144 участника с СН. Пациенты из контрольной группы получат стандартное лечение, тогда как пациенты в группе вмешательства получат стандартное лечение и приложение Medly. В частности, пациенты в группе вмешательства будут ежедневно вносить показатели массы тела, АД и ЧСС, а также отвечать на вопросы, связанные с симптомами. Мобильное приложение Medly запрограммировано генерировать автоматические сообщения пациентам по коррекции терапии согласно результатам полученных данных. Алгоритм основан на персональных данных каждого пациента, функционирующий в режиме реального времени. Все пациенты будут наблюдаться в течение 3 месяцев. Первичной конечной точкой является оценка способности к самопомощи и качество жизни, измеренные с помощью опросников Self-Care of Heart-Failure Index, EQ-5D-5L, и Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-12. Вторичные конечные точки включают оценку экономической эффективности и результаты в отношении повторных госпитализаций и обращений в отделения неотложной помощи [47].

На клинические результаты также влияет динамика расходов на медицинское обслуживание, которые снижаются при использовании мобильных технологий за счет уменьшения потребности личного контакта с медицинскими работниками, предотвращения повторных госпитализаций и улучшения прогноза пациентов. Так, в мета-анализе Catherine K et al. использование технологий mHealth было связано со значительно меньшим числом госпитализаций по поводу СН (коэффициент заболеваемости (КЗ): 0,77, 95% ДИ 0,65–0,91, $P < 0,001$) и по любой причине (КЗ: 0,87, 95% ДИ 0,79–0,96,

$P = 0,003$). Экономическая эффективность ДМ оценивалась с помощью линейной модели принятия решений, реализованной на платформе Excel. Было построено дерево решений и соответствующая имитационная модель затрат для сравнения двух стратегий (обычный уход и ДМ). Анализ полезности затрат был запланирован на основе количества лет жизни с поправкой на качество (QALY). Годы жизни с поправкой на качество рассчитывались как произведение прироста выживания и прироста полезности. Для оценки экономической эффективности использовались данные прямых затрат на госпитализацию по поводу СН в Европе и Северной Америке. Разница в затратах между ДМ и обычной помощью колебалась от 300 до 1000 евро в пользу ДМ. Такая экономия средств в сочетании с увеличением количества лет жизни с поправкой на качество (QALY) на 0,06 свидетельствует о том, что ДМ является предпочтительной технологией по сравнению со стандартной практикой [48].

Электронные приложения и мобильные устройства представляют собой весьма перспективный инструмент, способный изменить структуру традиционного здравоохранения. Огромный потенциал использования мобильных технологий был подтвержден в период пандемии COVID-19. Введенные ограничения посещения клиники, необходимость социального дистанцирования способствовали более ускоренному внедрению программ mHealth в клиническую практику [49]. Пациенты, врачи и система здравоохранения в целом пытались найти новые эффективные способы коммуникации, способные дистанционно поддерживать контроль за состоянием здоровья пациентов, особенно с хроническими заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет и ХСН [50].

Таким образом, в нашем обзоре освещены различные технологии мобильного здравоохранения, доступные в настоящее время, а также используемые методы сбора данных, целевые индикаторы и критерии оценки результатов. Проанализированы результаты клинических исследований, оценка роли пациента как активного участника лечебного процесса. Стоит отметить, что внедрение мобильных технологий в цифровизацию здравоохранения происходит неодинаковыми темпами в различных регионах и странах ввиду неравной доступности цифровых технологий для различных социально-демографических групп населения. Резюмируя данные литературы очевидно, что не все исследования подтвердили эффективность применения программ ДМ у пациентов с ХСН, что может быть обусловлено: низкой приверженностью пациентов к вмешательствам с помощью цифровых технологий, особенно среди лиц пожилого возраста, отсутствие очного контакта с врачом, использование клинических индикаторов с низкой чувствительностью или их малым количеством, а также включением сохраненных пациентов, не требующих ДМ. Все вышeperечисленное подтверждает необходимость дальнейших исследований в данном направлении. В будущем внедрение в клиническую практику стандартизованных и валидированных программ ДМ с помощью мобильных технологий могут стать прорывом в современной стратегии ведения, оптимизируя терапию ХСН и не только. Это позволит своевременно и эффективно регулировать взаимодействия пациентов, клиницистов и системы здравоохранения в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2018; 6(8):678–85. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.006>
2. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности

- у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(4):91-100 [Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V. Analysis of mortality in patients with CHF after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care in real clinical practice. *Cardiology*. 2020; 60(4):91-100 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n1014>
3. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF et al. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 70(20):2476–86; <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.074>
 4. Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, Berardi C, Chamberlain AM, Manemann SM et al. Mortality Associated with Heart Failure After Myocardial Infarction: A Contemporary Community Perspective. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(1):e002460 <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002460>
 5. Mozaffarian, D.; Benjamin, E.J.; Go, A.S.; Arnett, D.K.; Blaha, M.J.; Cushman, M.; de Ferranti, S.; Després, J.P.; Fullerton, H.J.; Howard, V.J.; et al. Heart disease and stroke statistics–2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2015, 131,e29–e322. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>
 6. Vasan, R.S.; Wilson, P.W.F. *Epidemiology and Causes of Heart Failure*. Available online: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-causes-of-heart-failure> (accessed on 20 March 2018).
 7. Avaldi, V.M.; Lenzi, J.; Castaldini I.; Urbinati S.; Di Pasquale G.; Morini M.; Protonotari A.; Maggioni A.P.; Fantini M.P. Hospital readmissions of patients with heart failure: The impact of hospital and primary care organizational factors in Northern Italy. *PLoS One*. 2015 May 26;10(5):e0127796. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127796>
 8. Omersa D, Farkas J, Erzen I, Lainscak M. National trends in heart failure hospitalization rates in Slovenia 2004-2012. *Eur J Heart Fail*. 2016 Nov;18(11):1321-1328. <https://doi.org/10.1002/ehfj.617>
 9. Gilotra NA, Shpigel A, Okwuosa IS, Tamrat R, Flowers D, Russell SD. Patients commonly believe their heart failure hospitalizations are preventable and identify worsening heart failure, nonadherence, and a knowledge gap as reasons for admission. *Journal of Cardiac Failure*. 2017;23(3):252–6. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.09.024>
 10. Kitsiou S, Paré G, Jaana M, Gerber B (2017) Effectiveness of mHealth interventions for patients with diabetes: An overview of systematic reviews. *PLoS ONE* 12(3): e0173160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173160>
 11. International Telecommunication Union. *ICT facts and lures*. Geneva, Switzerland: International Telecommunication Union, 2014.
 12. Ruppar TM, Cooper PS, Johnson ED, Riegel B. Self-care interventions for adults with heart failure: A systematic review and meta-analysis protocol. *J Adv Nurs*. 2019 Mar;75(3):676-682. <https://doi.org/10.1111/jan.13903>
 13. Shao, J.H.; Chen, S.H. Randomized control trial of a self-management intervention for heart failure older adults in Northern Taiwan. *Collegian* 2019, 26, 288–294. <https://doi.org/10.1016/j.colegn.2018.08.006>
 14. Toukhsati, S.R.; Jaarsma, T.; Babu, A.S.; Driscoll, A.; Hare, D.L. Self-care interventions that reduce hospital readmissions in patients with heart failure; towards the identification of change agents. *Clin. Med. Insights Cardiol*. 2019, 13, 1–13. <https://doi.org/10.1177/1179546819856855>
 15. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell MM, Fischl AH, et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Educ*. 2015;41(4):417–30. <https://doi.org/10.1177/0145721715588904>
 16. Kitsiou S, Paré G, Jaana M. Effects of home telemonitoring interventions on patients with chronic heart failure: an overview of systematic reviews. *J Med Internet Res*. 2015 Mar 12;17(3):e63. <https://doi.org/10.2196/jmir.4174>
 17. Lin MH, Yuan WL, Huang TC, Zhang HF, Mai JT, Wang JF. Clinical effectiveness of telemedicine for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med* 2017;65:899–911. <https://doi.org/10.1136/jim-2016-000199>
 18. Dierckx R, Inglis SC, Clark RA, Prieto Merino D, Cleland JGF. Telemedicine in heart failure: new in sights from the Cochrane meta analyses: Viewpoint. *European Journal of HeartFailure*. 2017;19(3):304–6. <https://doi.org/10.1002/ehfj.759>
 19. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, 2021
 20. Riegel B., Carlson B., Kopp Z., LePetri B., Glaser D., Unger A. Effect of a standardized nurse case-management telephone intervention on resource use in patients with chronic heart failure. *Arch. Intern. Med*. 2002, 162, 705–712. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.6.705>
 21. Brandon AF, Schuessler JB, Ellison KJ, Lazenby RB. The effects of an advanced practice nurse led telephone intervention on outcomes of patients with heart failure. *Appl Nurs Res*. 2009 Nov;22(4):e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2009.02.003>
 22. Krum, H.; Forbes, A.; Yallop, J.; Driscoll, A.; Croucher, J.; Chan, B.; Clark, R.; Davidson, P.; Huynh, L.; Kasper, E.K.; et al. Telephone support to rural and remote patients with heart failure: The Chronic Heart Failure Assessment by Telephone (CHAT) study. *Cardiovasc. Ther*. 2013, 31, 230–237. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12009>
 23. Härter M., Dirmaier J., Dwinger S., Kriston L., Herbarth L., Siegmund-Schultze E., Bermejo I., Matschinger H., Heider D., König H.H. Effectiveness of telephone-based health coaching for patients with chronic conditions: A randomised controlled trial. *PLoS ONE* 2016, 11,118. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161269>
 24. Chen, C.; Li, X.; Sun, L.; Cao, S.; Kang, Y.; Hong, L.; Liang, Y.; You, G.; Zhang, Q. Post-discharge short message service improves short-term clinical outcome and self-care behaviour in chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2019, 6, 164–173. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12380>
 25. Scherr, D.; Kastner, P.; Kollmann, A.; Hallas, A.; Auer, J.; Krappinger, H.; Schuchlenz, H.; Stark, G.; Grander, W.; Jakl, G.; et al. Effect of home-based telemonitoring using mobile phone technology on the outcome of heart failure patients after an episode of acute decompensation: Randomized controlled trial. *J. Med. Internet Res*. 2009, 11, e34. <https://doi.org/10.2196/jmir.1252>
 26. Seto E., Leonard K.J., Cafazzo J.A., Barnsley J., Masino C., Ross H.J. Mobile phone-based telemonitoring for heart failure management: A randomized controlled trial. *J. Med. Internet Res*. 2012, 14, 1–14. <https://doi.org/10.2196/jmir.1909>
 27. Goldstein, C.M.; Gathright, E.C.; Dolansky, M.A.; Gunstad, J.; Sterns, A.; Redle, J.D.; Josephson, R.; Hughes, J.W. Randomized controlled feasibility trial of two telemedicine medication reminder systems for older adults with heart failure. *J. Telemed. Telecare* 2014, 20, 293–299. <https://doi.org/10.1177/1357633X14541039>
 28. Chen, C.; Li, X.; Sun, L.; Cao, S.; Kang, Y.; Hong, L.; Liang, Y.; You, G.; Zhang, Q. Post-discharge short message service improves short-term clinical outcome and self-care behaviour in chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2019, 6, 164–173. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12380>
 29. John G F Cleland 1, Amala A Louis, Alan S Rigby, Uwe Janssens, Aggie H M M Balk et al. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 May 17; 45(10):1654-64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.050>
 30. Giordano A, Scalvini S, Zanelli E, Corrà U, G.L. L, Ricci VA et al. Multicenter randomized trial on home based telemanagement to prevent hospital readmission of patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2009; 131(2):192–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.10.027>
 31. Lynga P, Persson H, Hägg Martinell A, Hägglund E, Hagerman I, Langius Eklöf A et al. Weight monitoring in patients with severe heart failure (WISH). A randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012; 14(4):438–44. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs023>
 32. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(24):2301–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010029>
 33. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M et al. Impact of Remote Telemedical Management on Mortality and Hospitalizations in Ambulatory Patients with Chronic Heart Failure: The Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Study. *Circulation*. 2011;123(17):1873–80. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.01847>
 34. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan B A et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM HF2): a randomised, controlled, parallel group,

- unmasked trial. *The Lancet*. 2018; 392(10152):1047–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31880-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31880-4)
35. Boyne JJJ, Vrijhoef HJM, Crijns HJGM, De Weerd G, Kragten J, Gorgels APM et al. Tailored telemonitoring in patients with heart failure: results of a multicenter randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012; 14(7):791–801. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs058>
 36. Ong MK, Romano PS, Edgington S, et al. Better Effectiveness After Transition—Heart Failure (BEAT-HF) Research Group. Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalized patients with heart failure: the Better Effectiveness After Transition — Heart Failure (BEAT-HF) randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*. 2016; 176:310–8, <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7712>
 37. Vasilevskis EE, Kripalani S, Ong MK, Rosenthal JT, Longnecker DE, Harmon B et al. Variability in Implementation of Interventions Aimed at Reducing Readmissions Among Patients with Heart Failure: A Survey of Teaching Hospitals. *Academic Medicine*. 2016; 91(4):522–9, <https://doi.org/10.7759/cureus.2811>
 38. Гребенникова А.А., Столяров А.Ю., Лопатин Ю.М. Применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2017; 57(54):11–18 <https://doi.org/10.18087/cardio.2413>. [Grebennikova A.A., Stoliarov A.U., Lopatin Yu.M. The use of platform for remote monitoring on the base of mobile app for improving self-care in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2017;57(4S):11–18. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2413>
 39. Kitsiou S, Vatani H, Paré G, Gerber BS, Buchholz SW, Kansal MM, Leigh J, Masterson Creber RM. Effectiveness of Mobile Health Technology Interventions for Patients With Heart Failure: Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2021 Aug; 37(8):1248–1259. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.015>
 40. Sohn A, Speier W, Lan E, Aoki K, Fonarow G, Ong M, Arnold C. Assessment of Heart Failure Patients' Interest in Mobile Health Apps for Self-Care: Survey Study *JMIR Cardio* 2019;3(2):e14332 URL: <https://cardio.jmir.org/2019/2/e14332> <https://doi.org/10.2196/14332>
 41. Vuorinen A, Leppänen J, Kaijanta H, Kulju M, Heliö T, van Gils M, Lähteenmäki J Use of Home Telemonitoring to Support Multidisciplinary Care of Heart Failure Patients in Finland: Randomized Controlled Trial *J Med Internet Res* 2014;16(12):e282 URL:<https://www.jmir.org/2014/12/e282> <https://doi.org/10.2196/jmir.3651>
 42. Smeets C, Storms V, Vandervoort P, Dreesen P, Vranken J, Houbrechts M, Goris H, Grieten L, Dendale P A Novel Intelligent Two-Way Communication System for Remote Heart Failure Medication Uptitration (the CardioCoach Study): Randomized Controlled Feasibility Trial *JMIR Cardio* 2018;2(1):e8 URL: <https://cardio.jmir.org/2018/1/e8> <https://doi.org/10.2196/cardio.915>
 43. Chen S, Edwards I, Jayasena R, Ding H, Karunanithi M, Dowling A, Layland J, Maiorana A Patient Perspectives on Innovative Telemonitoring Enhanced Care Program for Chronic Heart Failure (ITEC-CHF): Usability Study *JMIR Cardio* 2021;5(2):e24611 URL: <https://cardio.jmir.org/2021/2/e24611> <https://doi.org/10.2196/24611>
 44. Kiyarosta N, Ghezalje T, Naghashzadeh F, Feizi M, Haghani S. The effect of using smartphone applications on self-care in patients with heart failure. *NPT*. 2020;7(4):311–321 <http://dx.doi.org/10.18502/npt.v7i4.4041>
 45. Ware P, Seto E, Ross HJ. Accounting for complexity in home telemonitoring: a need for context-centred evidence. *Can J Cardiol*. 2018 Jul;34(7):897–904. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.01.022>
 46. Dickinson MG, Allen LA, Albert NA, DiSalvo T, Ewald GA, Vest AR, Whellan DJ, Zile MR, Givertz MM. Remote monitoring of patients with heart failure: a white paper from the Heart Failure Society of America scientific statements committee. *J Card Fail*. 2018 Oct;24(10):682–94. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.08.011>
 47. Seto E, Ross H, Tibbles A, Wong S, Ware P, Etchells E, Kobulnik J, Chibber T, Poon S. A Mobile Phone-Based Telemonitoring Program for Heart Failure Patients After an Incidence of Acute Decompensation (Medly-AID): Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2020 Jan 22;9(1): e15753. <https://doi.org/10.2196/15753>
 48. Catherine Klersy, Annalisa De Silvestri, Gabriella Gabutti, Arturo Raisaro, Moreno Curti, François Regoli, Angelo Auricchio. Economic impact of remote patient monitoring: an integrated economic model derived from a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2014 <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq232>
 49. Varma N. Remote Patient Management Of Heart Failure Patients — How Long Should It Go On? *Lancet digital health* 2020; 2. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(19\)30221-3](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(19)30221-3)
 50. Чернявская Т.К., Соболев К.Э., Новиков А.В., Зубков Д.С. ТОП-10 вопросов о телемедицинском консультировании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Опыт работы МОНИКИ в 2020 году. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(6):2796. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2796> [Chernyavskaya T.K., Sobolev K.E., Novikov A.V., Zubkov D.S. TOP-10 questions about telemedicine counseling for cardiovascular patients. *MONICA experience in 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2796. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2796>



*Шмальц А.А.^{1,2}, Мартынюк Т.В.^{3,4}, Наконечников С.Н.⁴

РАСЧЕТ ГЕМОДИНАМИКИ МЕТОДОМ ФИКА ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Рублевское шоссе, д. 135, г. Москва 121552, Российская Федерация;

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1, г. Москва 125993, Российская Федерация;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, г. Москва 121552, Российская Федерация;

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация.

Сведения об авторах:

Автор, ответственный за связь с редакцией: Шмальц Антон Алексеевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России; доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Рублевское шоссе, д. 135, г. Москва 121552, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-8937-1796>

Мартынюк Тамара Витальевна, д-р мед. наук, руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, профессор кафедры кардиологии, <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Наконечников Сергей Николаевич, д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, <https://orcid.org/0000-0003-1564-7619>

РЕЗЮМЕ

В декабре 2021 г. на IX Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия – 2021» одобрены первые Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС) у взрослых. В данном обзоре экспертная группа представляет основные принципы расчета гемодинамики по Фику для большого и малого кругов кровообращения. Метод незаменим для ВПС. Рассматриваются теоретические и практические аспекты расчета гемодинамики с артериовенозным, веноартериальным и двусторонним шунтированием. Расчет сердечного индекса каждого из кругов кровообращения выполняется на основании потребления кислорода, кислородной емкости крови и кислородной артериовенозной разницы каждого из кругов кровообращения. Приводятся формулы для расчета сердечного индекса большого и малого кругов кровообращения, сердечного индекса эффективного кровотока, артериовенозного и веноартериального сброса, легочного и периферического сосудистых сопротивлений, а также классическая таблица и формула LaFarge и Miettinen расчетного потребления кислорода в зависимости от пола,

возраста и частоты сердечных сокращений. Обзор иллюстрирован тремя клиническими примерами.

Расчет гемодинамики по Фику следует начинать после знакомства с анатомией и клиникой ВПС: диагнозом, типичными нарушениями гемодинамики, числом и возможным направлением шунтов, сатурацией по пульсоксиметру на руках и ногах; чисто механистический, не учитывающий клиническую картину, подход может снизить информативность и достоверность метода. Несколько ограничивает метод Фика невозможность катетеризации левого предсердия при интактной межпредсердной перегородке. Неточности, возможные при оценке абсолютных показателей непрямым методом Фика, при расчете их относительных значений нивелируются, а значения по достоверности идентичны прямому методу. Метод Фика, ввиду заведомо высокой погрешности, не целесообразно применять при наличии другого, помимо системы легочной артерии, источника легочного кровотока, а также при низкой артериовенозной разнице кругов кровообращения.

Ключевые слова: гемодинамика, метод Фика, врожденные пороки сердца, легочная гипертензия.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ SHMALTZANTON@INBOX.RU

Для цитирования: Шмальц А.А., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Расчет гемодинамики методом Фика при легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Евразийский кардиологический журнал. 2022;(2):96-102, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-96-102>

Рукопись получена: 16.04.2022 | Рецензия получена: 26.04.2022 | Принята к публикации: 28.04.2022



© Шмальц А.А., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., 2022

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Anton A. Shmalts^{1,2}, Tamila V. Martynyuk^{3,4}, Sergej N. Nakonechnikov⁴

CALCULATION OF HEMODYNAMICS BY THE FICK METHOD IN PULMONARY HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

¹ A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery Healthcare Ministry of Russia, 135 Rublevskoe Highway, Moscow 121552, Russian Federation;

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1 st. Barrikadnaya, building 1, Moscow 125993, Russian Federation;

³ E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya street, 15a, Moscow 121552, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova st., Moscow 117997, Russian Federation.

Information about authors:

***Corresponding author: Anton A. Shmalts**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Associate of the Department of Surgical Treatment of Cardiac Diseases with Progressive Pulmonary Hypertension, A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russian Federation; Associate Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8937-1796>

Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Sergej N. Nakonechnikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Cardiology Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1564-7619>

SUMMARY

In December, 2021 at the IXth All-Russian Congress «Pulmonary Hypertension – 2021» the first Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease (CHD) in adults were approved. In this review, the expert group presents the basic principles of calculating hemodynamics according to Fick for the systemic and pulmonary circulation. The method is indispensable for congenital heart defects. Theoretical and practical aspects of calculating hemodynamics with arteriovenous, venoarterial and bidirectional shunting are considered. The calculation of the cardiac index of each of the circles of blood circulation is performed on the basis of oxygen consumption, the oxygen capacity of the blood and the oxygen arteriovenous difference of each of the circles of blood circulation. Formulas are given for calculating the cardiac index of the systemic and pulmonary circulation, the cardiac index of effective blood flow, arteriovenous and venoarterial shunt, pulmonary and peripheral vascular resistance, as well as the classical table and the LaFarge and Miettenen formula for the calculated oxygen consumption depending on gender, age

and heart rate. The review is illustrated with three clinical examples.

Calculation of hemodynamics according to Fick should be started after getting acquainted with the anatomy and clinic of congenital heart disease: diagnosis, typical hemodynamic disorders, number and possible direction of shunts, saturation by pulse oximeter on the arms and legs; a purely mechanistic approach that does not take into account the clinical picture can reduce the information content and reliability of the method. The Fick method is somewhat limited by the impossibility of catheterization of the left atrium with an intact interatrial septum. Inaccuracies that are possible when assessing absolute indicators by the indirect Fick method are leveled when calculating their relative values, and the values are identical in reliability to the direct method. The Fick method, due to the obviously high error, is not advisable to use if there is another source of pulmonary blood flow besides the pulmonary artery system, as well as with a low arteriovenous difference in circulatory circles.

Key words: hemodynamics, Fick method, congenital heart disease, pulmonary hypertension

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. No conflict of interest to declare.

✉ SHMALTZANTON@INBOX.RU

For citation: Anton A. Shmalts, Tamila V. Martynyuk, Sergej N. Nakonechnikov. Calculation of hemodynamics by the Fick method in pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Eurasian heart journal. 2022;(2):96-102 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-96-102>

Received: 16.04.2022 | **Revision Received:** 26.04.2022 | **Accepted:** 28.04.2022



© Anton A. Shmalts, Tamila V. Martynyuk, Sergej N. Nakonechnikov, 2022

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Метод Фика позволяет отдельно рассчитать гемодинамику большого и малого кругов кровообращения и незаменим для врожденных пороков сердца (ВПС). Принцип расчета гемодинамики по Фику образно иллюстрирован на рисунке 1 [1]. Поезд, олицетворяющий циркуляцию, доставляет кислород (шарики) от легких (колонки) к органам и тканям (городу). Количество кислорода, которым кровь насыщается в легких в единицу времени, *всегда равно* количеству кислорода, который кровь отдает за то же время органам и тканям [1–6].

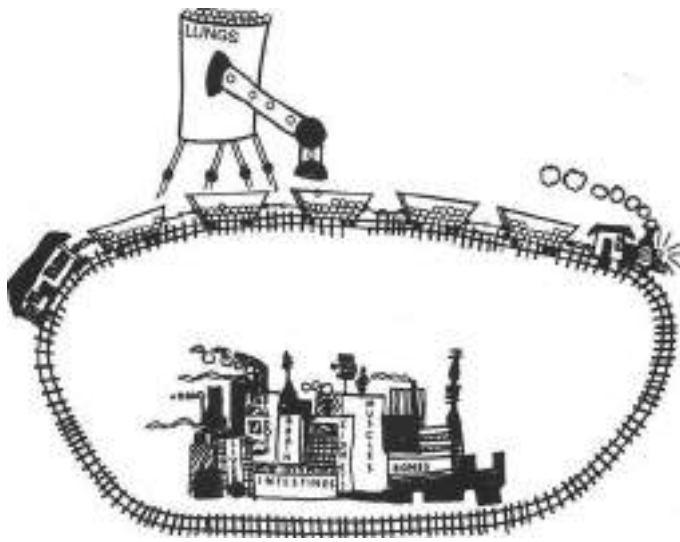


Рисунок 1. Иллюстрация принципа Фика [1]. Пояснение в тексте
Figure 1. Illustration of the Fick principle [1]. Explanation in the text

При подходе к колонке вагоны поезда на 2/3 уже наполнены шариками, поскольку сатурация кислородом (SatO_2) венозной крови составляет около 70%. Прирост числа шариков при прохождении поезда под колонкой отражает прирост сатурации венозной крови при превращении ее в артериальную, то есть *артериовенозную разницу малого круга кровообращения*. Зная количество потребляемого кислорода в единицу времени и артериовенозную разницу малого круга кровообращения, легко рассчитать скорость поезда при прохождении под колонкой — *сердечный индекс малого круга кровообращения (СИМКК)*.

При внутрисердечных шунтах *артериовенозная разница большого круга кровообращения* (снижение сатурации артериальной крови при превращении ее в венозную) будет отличаться от артериовенозной разницы малого круга кровообращения. Поэтому и скорость поезда при прохождении через город — *сердечный индекс большого круга кровообращения (СИБКК)* — будет отличаться от его скорости под колонкой.

Расчет сердечного индекса каждого из кругов кровообращения выполняется на основании известных

- потребления организмом кислорода,
 - кислородной емкости крови при полном (100%-ном) ее насыщении и
 - кислородной артериовенозной разницы конкретного круга кровообращения
- по формуле [1–6]:

$$\text{СИ (л/мин/м}^2\text{)} = \frac{\text{Потребление организмом } \text{O}_2 \text{ (л/мин/м}^2\text{)}}{\text{Кислородная емкость крови (мл } \text{O}_2\text{/л)} \times \text{Артериовенозная разница по } \text{SatO}_2 \text{ на «входе» и «выходе» из круга кровообращения (относительная величина)}}$$

В идеале при расчете гемодинамики *прямым* методом Фика используется истинное потребление кислорода [1–6], измеряемое различными способами в момент забора проб крови из камер сердца (рис. 2). Точность такого расчета максимальна, а метод считается «золотым стандартом».



Рисунок 2. Определение потребления кислорода методом непрямой калориметрии с помощью системы «MedGraphics CCM Express» в момент забора проб из полостей сердца. ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ
Figure 2. Determination of oxygen consumption by indirect calorimetry using the MedGraphics CCM Express system (B) at the time of sampling from the heart cavities (A). A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery Healthcare Ministry of Russia.

Ввиду сложности и трудоемкости определения истинного потребления кислорода допускается применять [1–7] расчетные табличные значения (табл. 1 [7]), в этом случае метод Фика называется *непрямым*.

Кровь способна переносить кислород, связанный с гемоглобином и растворенный в плазме. Однако при нормальном атмосферном давлении и дыхании воздухом доля растворенного в плазме кислорода в обеспечении органов и тканей мала (около 1,5%) и ей можно пренебречь [2, 4].

Один грамм гемоглобина крови человека, по различным данным, при полном (100%-ном) насыщении связывает 1,34–1,39 мл кислорода [1–6]; большинство авторов используют значение 1,36 мл. Расчет *кислородной емкости крови* (мл O_2 /л) проводится путем умножения гемоглобина пациента (г/л) на коэффициент 1,36.

Артериовенозная разница круга кровообращения — часть (измеряется в % или как относительный показатель от 1,0) от всего связанного с гемоглобином кислорода, которая отдается в большом круге или приобретает в малом. Артериовенозная разница вычисляется путем вычитания значений SatO_2 «на входе» и на «выходе» из круга кровообращения [1–6].

СИМКК и СИБКК вычисляются по формулам [1–6]:

$$\text{СИМКК (л/мин/м}^2\text{)} = \frac{\text{Потребление организмом } \text{O}_2 \text{ (л/мин/м}^2\text{)}}{\text{Кислородная емкость крови (мл } \text{O}_2\text{/л)} \times \text{Артериовенозная разница по } \text{SatO}_2 \text{ между легочными венами и легочной артерией (относительная величина)}}$$

$$\text{СИБКК (л/мин/м}^2\text{)} = \frac{\text{Потребление организмом } \text{O}_2 \text{ (л/мин/м}^2\text{)}}{\text{Кислородная емкость крови (мл } \text{O}_2\text{/л)} \times \text{Артериовенозная разница по } \text{SatO}_2 \text{ между аортой и смешанной венозной кровью (относительная величина)}}$$

При ВПС с патологическим сбросом крови СИМКК и СИБКК различаются: при артериовенозном сбросе сердечный индекс малого круга превышает сердечный индекс большого, при ве-

ноартериальном сбросе сердечный индекс большого круга превышает сердечный индекс малого. При ряде ВПС (например, функционально единственном желудочке сердца) возможен двунаправленный патологический сброс как артериальной, так и венозной крови [1–6].

При артериовенозном сбросе кровотоков малого круга кровообращения складывается из полезной венозной части, которая насыщается в легких кислородом, и патологического артериального балласта, не участвующего в газообмене (рис. 3А).

При веноартериальном сбросе кровотоков большого круга складывается из полезной артериальной части, отдающей кислород органам и тканям, и не участвующего в газообмене патологического венозного балласта (рис. 3Б).

Двунаправленный сброс характеризуется патологическим венозным балластом в большом круге и артериальным балластом в малом одновременно (рисунок 3В).

Для расчета величины патологического шунта методом Фика используется понятие так называемого *эффективного кровотока* — чисто артериальной части кровотока большого круга и чисто венозной части кровотока малого круга, то есть гипотетического кровотока каждого из кругов без какой-либо патологической примеси [1–6].

Поскольку количество получаемого в легких кислорода равно количеству расходуемого в органах и тканях, эффективный кровоток большого и малого кругов равны [1–6]. У людей без патологического сброса эффективный кровоток равен также кровотоку большого и малого кругов.

Сердечный индекс эффективного кровотока (СИЭфКр) определяется исходя из артериовенозной разницы между кровью легочных вен и смешанной венозной кровью по формуле [1–6]:

$$\text{СИЭфКр} \left(\frac{\text{л}}{\text{мин}}/\text{м}^2 \right) = \frac{\text{Потребление организмом } \text{O}_2 \left(\frac{\text{л}}{\text{мин}}/\text{м}^2 \right)}{\text{Кислородная емкость крови} \left(\frac{\text{мл } \text{O}_2}{\text{л}} \right) \times \text{Артериовенозная разница по SatO}_2 \text{ между легочными венами и смешанной венозной кровью} \text{ (относительная величина)}}$$

Отношение СИЭфКр/СИМКК (выраженное в % или как часть от 1,0) дает представление о доле венозной крови в легочном кровотоке. Оставшаяся же доля (1,0 минус СИЭфКр/СИМКК) определяет величину патологической артериальной примеси (см. примеры 1, 3).

Аналогично отношению СИЭфКр/СИБКК дает представление о доле артериальной крови в системном кровотоке. Оставшаяся доля (1,0 минус отношение СИЭфКр / СИБКК) определяет величину патологической венозной примеси (см. примеры 2, 3).

Кровь движется в организме по градиенту давления. *Легочное сосудистое сопротивление* (ЛСС) — мера постнагрузки венозного желудочка сердца. Для расчета ЛСС (в единицах Вуда/м²) градиент давления крови на «входе» и «выходе» из малого круга необходимо разделить на СИМКК [1–6]. Расчет выполняется по формуле:

$$\text{ЛСС} \left(\frac{\text{ед. Вуда}}{\text{м}^2} \right) = \frac{\text{Среднее давление в легочной артерии} \left(\text{мм.рт.ст.} \right) - \text{Среднее давление в левом предсердии} \left(\text{мм.рт.ст.} \right)}{\text{СИМКК} \left(\frac{\text{л}}{\text{мин}}/\text{м}^2 \right)}$$

Следует обратить внимание, что ранее использовавшееся понятие «*общелегочное сопротивление*» (ОЛС) вычислялось по формуле [1, 2]:

$$\text{ОЛС} \left(\frac{\text{ед. Вуда}}{\text{м}^2} \right) = \frac{\text{Среднее давление в легочной артерии} \left(\text{мм.рт.ст.} \right)}{\text{СИМКК} \left(\frac{\text{л}}{\text{мин}}/\text{м}^2 \right)}$$

Поэтому у одного и того же пациента значение ЛСС априори ниже чем ОЛС.

Для расчета *периферического сосудистого сопротивления* (ПСС) — меры постнагрузки системного желудочка сердца — градиент давления на «входе» и «выходе» из большого круга необходимо разделить на СИМКК [1–5]. Расчет выполняется по формуле:

$$\text{ПСС} \left(\frac{\text{ед. Вуда}}{\text{м}^2} \right) = \frac{\text{Среднее давление в аорте} \left(\text{мм.рт.ст.} \right) - \text{Среднее давление в правом предсердии} \left(\text{мм.рт.ст.} \right)}{\text{СИМКК} \left(\frac{\text{л}}{\text{мин}}/\text{м}^2 \right)}$$

Значения ЛСС и ПСС в «единицах Вуда/м²» могут быть переведены в значения «дин х сек х см⁻⁵» путем умножения на коэффициент 80 [1–6].

Расчет гемодинамики по Фика обычно завершается соотношениями ЛСС/ПСС и СИМКК/СИБКК (Qp/Qs в англоязычной литературе).

Пример 1 (рис. 3А). Девочка 3 лет с большим перимембранозным межжелудочковым дефектом, частично прикрытым передней створкой трикуспидального клапана, с артериовенозным сбросом и небольшим межпредсердным дефектом с артериовенозным сбросом. SatO₂ по пульсоксиметру в покое 99–100%. Гемоглобин 130 г/л, кислородная емкость крови 130 х 1,36 = 176,8 млО₂/л, ЧСС во время катетеризации сердца 110 уд/мин, расчетное потребление кислорода (табл. 1) 161 мл/мин/м².

SatO₂, %:
легочная артерия – 89%,
легочные вены – 99%,
восходящая аорта – 99%,
верхняя полая вена – 75%

Давление, мм рт. ст.:
легочная артерия – 90/60 (среднее 70),
левое предсердие – 8,
восходящая аорта – 92/61 (среднее 72),
правое предсердие – 6

$$\text{СИМКК} = \frac{161}{176,8 \times (0,99 - 0,89)} = 9,1 \left(\frac{\text{л}}{\text{мин}}/\text{м}^2 \right)$$

$$\text{СИБКК} = \frac{161}{176,8 \times (0,99 - 0,75)} = 3,8 \left(\frac{\text{л}}{\text{мин}}/\text{м}^2 \right)$$

$$\text{СИЭфКр} = \frac{161}{176,8 \times (0,99 - 0,75)} = 3,8 \left(\frac{\text{л}}{\text{мин}}/\text{м}^2 \right)$$

СИЭфКр/СИМКК = 3,8/9,1 = 0,42
СИЭфКр/СИБКК = 3,8/3,8 = 1,0
Артериовенозный сброс = 1,0 - 0,42 = 0,58 (58%),
или 9,1 - 3,8 = 5,3 л/мин/м²
Веноартериальный сброс = 1,0 - 1,0 = 0 (нет),
или 3,8 - 3,8 = 0 л/мин/м²

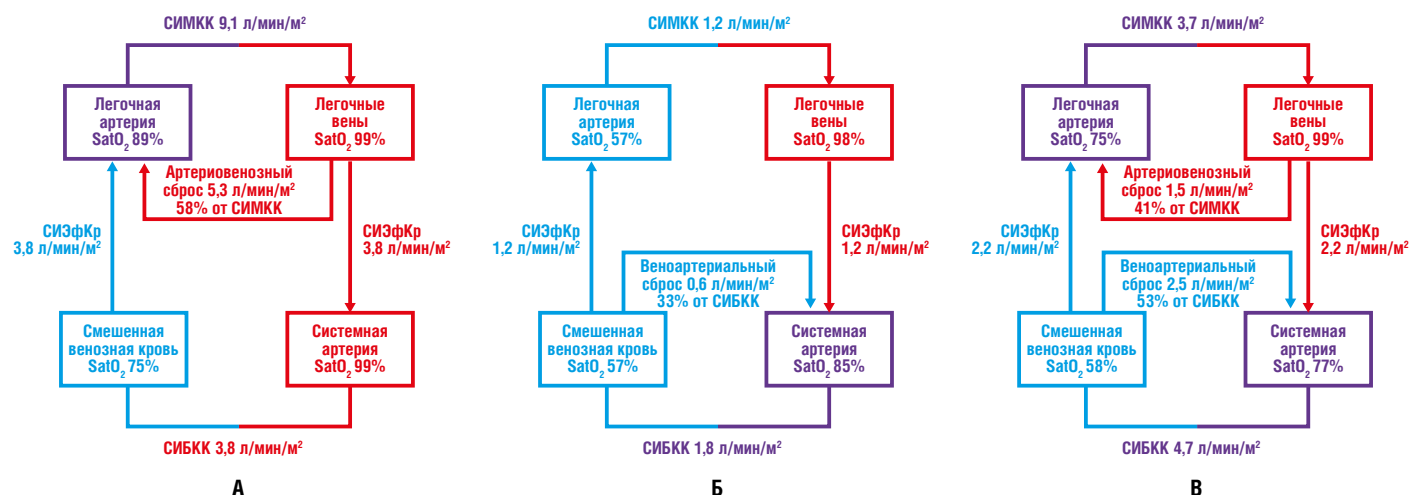


Рисунок 3. Схемы гемодинамики при артериовенозном (А), веноартериальном (Б) и двунаправленном (В) шунтировании крови (см. примеры 1-3, модифицировано по Pepine et al. [2])

Figure 3. Schemes of hemodynamics in arteriovenous (A), venoarterial (B) and bidirectional (C) blood bypass (see examples 1-3, modified by Pepine et al. [2])

$$\text{ЛСС} = \frac{70-8}{9,1} = 6,8 \text{ ед. Вуда/м}^2$$

$$\text{ПСС} = \frac{72-6}{3,8} = 17,4 \text{ ед. Вуда/м}^2$$

$$\text{ЛСС/ПСС} = 6,8/17,4 = 0,39$$

$$\text{СИММК/СИБКК (Qp/Qs)} = 9,1/3,8 = 2,4$$

Пример 2 (рис. 3Б). Мужчина 44 лет с нерестриктивным подоральным межжелудочковым дефектом с веноартериальным сбросом (синдром Эйзенменгера). SatO₂ по пульсоксиметру в покое 83–85%. Гемоглобин 187 г/л, кислородная емкость крови 187 × 1,36 = 254,3 млО₂/л; ЧСС во время катетеризации сердца 83 уд/мин, расчетное потребление кислорода 138,1–11,49 × ln (44) + 0,378 × 83 = 126 мл/мин/м². Катетеризовать левое предсердие не представилось возможным.

SatO₂, %:

легочная артерия – 57%,
 левое предсердие – 98% (эмпирически принятое значение),
 восходящая аорта – 85%,
 правое предсердие – 57%

Давление, мм рт. ст.:

легочная артерия – 97/62 (среднее 74),
 левое предсердие (конечно-диастолическое давление левого желудочка, измерено при проведении коронарографии) – 11,
 восходящая аорта – 95/59 (среднее 71),
 правое предсердие – 12

$$\text{СИММК} = \frac{126}{254,3 \times (0,98-0,57)} = 1,2 \text{ (л/мин/м}^2\text{)}$$

$$\text{СИБКК} = \frac{126}{254,3 \times (0,85-0,57)} = 1,8 \text{ (л/мин/м}^2\text{)}$$

$$\text{СИЭфКр} = \frac{126}{254,3 \times (0,98-0,57)} = 1,2 \text{ (л/мин/м}^2\text{)}$$

$$\text{СИЭфКр/СИММК} = 1,2/1,2 = 1,0$$

$$\text{СИЭфКр/СИБКК} = 1,2/1,8 = 0,67$$

Артериовенозный сброс = 1,0–1,0 = 0 (нет),

или 1,2–1,2 = 0 л/мин/м²

Веноартериальный сброс = 1,0–0,67 = 0,33 (33%),

или 1,8–1,2 = 0,6 л/мин/м²

$$\text{ЛСС} = \frac{74-11}{1,2} = 52,5 \text{ ед. Вуда/м}^2$$

$$\text{ПСС} = \frac{71-12}{1,8} = 32,8 \text{ ед. Вуда/м}^2$$

$$\text{ЛСС/ПСС} = 52,5/32,8 = 1,60$$

$$\text{СИММК/СИБКК (Qp/Qs)} = 1,2/1,8 = 0,67$$

Пример 3 (рис. 3В). Мальчик 9 мес. с двуприоточным левым желудочком, транспозиционным расположением магистральных сосудов, дефектом межпредсердной перегородки и стенозом легочной артерии; значимой недостаточности атриовентрикулярных клапанов нет. SatO₂ по пульсоксиметру в покое 75–76%. Гемоглобин 152 г/л, кислородная емкость крови 152 × 1,36 = 206,7 млО₂/л; ЧСС во время катетеризации сердца 118 уд/мин, расчетное потребление кислорода 138,1–11,49 × ln (0,75) + 0,378 × 118 = 186 мл/мин/м².

SatO₂, %:

легочная артерия – 75%,
 легочные вены – 99%,
 восходящая аорта – 77%,
 верхняя полая вена – 58%

Давление, мм рт. ст.:

легочная артерия – 15/3 (среднее 7),
 левое предсердие – 3,
 восходящая аорта – 82/57 (среднее 65),
 правое предсердие – 3

$$\text{СИММК} = \frac{186}{206,7 \times (0,99-0,75)} = 3,7 \text{ (л/мин/м}^2\text{)}$$

$$\text{СИБКК} = \frac{186}{206,7 \times (0,77-0,58)} = 4,7 \text{ (л/мин/м}^2\text{)}$$

$$\text{СИЭфКр} = \frac{186}{206,7 \times (0,99-0,58)} = 2,2 \text{ (л/мин/м}^2\text{)}$$

Таблица 1. Классическая таблица LaFarge и Miettinen расчетного потребления кислорода (мл/мин/м²) в зависимости от пола, возраста и частоты сердечных сокращений [6]
Table 1. Classical table of LaFarge and Miettinen calculated oxygen consumption (ml/min/m²) depending on sex, age and heart rate [6]

Возраст, лет	Частота сердечных сокращений, уд/мин												
	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170
	Пациенты мужского пола												
3				155	159	163	167	171	175	178	182	186	190
4			149	152	156	160	163	168	171	175	179	182	186
6		141	144	148	151	155	159	162	167	171	174	178	181
8		136	141	145	148	152	156	159	163	167	171	175	178
10	130	134	139	142	146	149	153	157	160	165	169	172	176
12	128	132	136	140	144	147	151	155	158	162	167	170	174
14	127	130	134	137	142	146	149	153	157	160	165	169	172
16	125	129	132	136	141	144	148	152	155	159	162	167	
18	124	127	131	135	139	143	147	150	154	157	161	166	
20	123	126	130	134	137	142	145	149	153	156	160	165	
25	120	124	127	131	135	139	143	147	150	154	157		
30	118	122	125	129	133	136	141	145	148	152	155		
35	116	120	124	127	131	135	139	143	147	150			
40	115	119	122	126	130	133	137	141	145	149			
	Пациенты женского пола												
3				150	153	157	161	165	169	172	176	180	183
4			141	145	149	152	156	159	163	168	171	175	179
6		130	134	137	142	146	149	153	156	160	165	168	172
8		125	129	133	136	141	144	148	152	155	159	163	167
10	118	122	125	129	133	136	141	144	148	152	155	159	163
12	115	119	122	126	130	133	137	141	145	149	152	156	160
14	112	116	120	123	127	131	134	138	143	146	150	153	157
16	109	114	118	121	125	128	132	136	140	144	148	151	
18	107	111	116	119	123	127	130	134	137	142	146	149	
20	106	109	114	118	121	125	128	132	136	140	144	148	
25	102	106	109	114	118	121	125	128	132	136	140		
30	99	103	106	110	115	118	122	125	129	133	136		
35	97	100	104	107	111	116	119	123	127	130			
50	94	98	102	105	109	112	117	121	124	128			

Примечание: отсутствующие в таблице параметры вычисляются по формулам:

для пациентов мужского пола (мл/мин/м²) = $138,1 - 11,49 \times \ln(\text{возраст, лет}) + 0,378 \times (\text{ЧСС, уд/мин})$,

для пациентов женского пола (мл/мин/м²) = $138,1 - 17,04 \times \ln(\text{возраст, лет}) + 0,378 \times (\text{ЧСС, уд/мин})$,

где $\ln$ – натуральный логарифм (вычисляется всеми современными калькуляторами)

Note: the parameters missing in the table are calculated by the formulas:

for males (ml/min/m²) = $138.1 - 11.49 \times \ln(\text{age, years}) + 0.378 \times (\text{HR, beats/min})$,

for females (ml/min/m²) = $138.1 - 17.04 \times \ln(\text{age, years}) + 0.378 \times (\text{HR, beats/min})$,

where $\ln$ is the natural logarithm (calculated by all modern calculators)

$$\text{СИЭфКР/СИМКК} = 2,2/3,7 = 0,59$$

$$\text{СИЭфКр/СИБКК} = 2,2/4,7 = 0,47$$

$$\text{Артериовенозный сброс} = 1,0 - 0,59 = 0,41 (41\%),$$

$$\text{или } 3,7 - 2,2 = 1,5 \text{ л/мин/м}^2$$

$$\text{Веноартериальный сброс} = 1,0 - 0,47 = 0,53 (53\%),$$

$$\text{или } 4,7 - 2,2 = 2,5 \text{ л/мин/м}^2$$

$$\text{ЛСС} = \frac{7-3}{3,7} = 1,1 \text{ ед. Вуда/м}^2$$

$$\text{ПСС} = \frac{65-3}{4,7} = 13,2 \text{ ед. Вуда/м}^2$$

$$\text{ЛСС/ПСС} = 1,1/13,2 = 0,08$$

$$\text{СИМКК/СИБКК} (Q_p/Q_s) = 3,7/4,7 = 0,79$$

При катетеризации сердца у больных с ВПС образцы крови на «входе» в большой круг кровообращения могут быть взяты в восходящей аорте или крупной системной артерии (за исключением случаев открытого артериального протока с обратным сбросом), образцы крови на «выходе» из большого круга — по крайней мере на одну камеру сердца «выше» камеры, где имеется шунт (при открытом артериальном протоке и дефекте аорто-легочной перегородки — в правом желудочке, при межжелудочковом дефекте — в правом предсердии, при межпредсердном дефекте — в полых венах, при аномальном дренаже легочных вен — в полых венах «выше» места дренажа). У пациентов без внутрисердечных шунтов идеально смешанной венозной кровью считается кровь легочной артерии [1–6].

Обычно SatO_2 в нижней полой вене несколько выше (за счет крови почечных вен), в верхней полой вене — ниже, а в коронарном синусе — значительно ниже. У индивидуумов без вну-

трисердечных шунтов SatO_2 в верхней полой вене и смешанной венозной крови близки. Поэтому при наличии межпредсердного дефекта или аномального дренажа легочных вен за смешанную венозную кровь принимают кровь верхней полой вены [1, 2, 4, 6].

Образцы крови на «входе» в малый круг кровообращения могут быть взяты из ствола или ветвей легочной артерии (в случае открытого артериального протока или дефекта аорто-легочной перегородки – дистальнее места шунтирования).

Для забора образцов крови на «выходе» из малого круга кровообращения (в левом предсердии или легочных венах) необходим межпредсердный дефект или открытое овальное окно. Если межпредсердная перегородка интактна, катетеризовать левое предсердие не представляется возможным, а SatO_2 в аорте или системной артерии 95% и выше, это значение принимается и за SatO_2 в левом предсердии [1–6]. Причиной незначительного (в пределах 95–99%) снижения SatO_2 артериальной крови могут быть Тебезиевы вены сердца или небольшой внутрилегочный шунт.

Если SatO_2 системной артериальной крови <95%, причина гипоксемии (внутрисердечное, внутрилегочное шунтирование, заболевания легких, депрессия дыхания вследствие глубокой седации и др.) должна быть верифицирована. При отсутствии межпредсердного дефекта, но наличии другого внутрисердечного сброса (и отсутствии патологии легких) SatO_2 в левом предсердии эмпирически принимают за 98%.

Для получения адекватных значений SatO_2 в полостях сердца важен правильный забор и анализ проб крови [1–6]:

- использование катетера с одним дистальным отверстием;
- точное позиционирование и адекватное промывание катетера;
- забор проб за максимально короткий период времени (для исключения возможных изменений гемодинамики) и в момент определения потребления кислорода;
- забор проб при самостоятельном дыхании воздухом (исключить из дыхательной смеси кислород) в состоянии покоя и/или умеренной седации (глубокая седация может сопровождаться неадекватной вентиляцией легких);
- забор проб в гепаринизированные шприцы без остаточных пузырьков воздуха;
- забор двух идентичных проб для верификации данных;
- минимизация времени с момента забора до анализа проб.

Расчет гемодинамики по Фику следует начинать после знакомства с анатомией и клиникой ВПС: диагнозом, типичными для него нарушениями гемодинамики, числом и возможным направлением шунтов, SatO_2 по пульсоксиметру на руках и ногах и др.); чисто механистический, не учитывающий клиническую картину, подход может снизить информативность и достоверность метода [1–6].

Несколько ограничивает метод Фика невозможность катетеризации левого предсердия при интактной межпредсердной перегородке. Неточности, возможные при оценке абсолютных показателей (СИМКК, СИБКК, СИЭфКр, ЛСС и ПСС) непрямым методом Фика, при расчете их относительных значений (СИЭфКр/СИМКК, СИЭфКр/СИБКК, артериовенозный и веноартериальный сброс, ЛСС/ПСС) нивелируются, а значения по достоверности идентичны прямому методу [1–6].

Метод Фика, ввиду заведомо высокой погрешности, не целесообразно применять при наличии другого, помимо системы легочной артерии, источника легочного кровотока (коллатеральные артерии большого круга кровообращения при атрезии легочной артерии, гемитрункус и др.), а также при низкой артериовенозной разнице кругов кровообращения (транспозиция магистральных сосудов, дыхание 100%-м кислородом и др.) [1–6, 8]. Дыхание 100%-м кислородом ограничивает метод Фика и за счет повышения (до 8–14%) доли растворенного в плазме кислорода в обеспечении органов и тканей [2, 4, 8].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grossman & Baim's. Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. Eighth edition. Lippincott Williams & Williams; 2014. ISBN 978-1-4511-2740-9
2. Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR (eds). Diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. Second edition. Williams & Wilkins; 1994. ISBN 0-683-06845-8
3. Chessa M. Cardiac Catheterization. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease. Springer; 2017. ISBN: 978-3-319-46028-4, ISBN 978-3-319-46026-0, <https://www.doi.org/10.1007/978-3-319-46028-4>
4. Grifka RG. Cardiac Catheterization and Angiography. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. Seventh Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. ISBN 978-0-7817-8684-3
5. Mullins CE. Cardiac Catheterization in Congenital Heart Disease: pediatric and adult. Blackwell; 2007. <http://dx.doi.org/10.1002/9780470986967>, ISBN 978-1-4051-2200-9
6. Шмальц А.А., Нишонов Н.А. Эндоваскулярная диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 2. Расчет гемодинамики методом Фика. Эндоваскулярная хирургия. 2021; 8(4): 339-46 [A.A. Shmalts, Nishonov N.A. Endovascular diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 2. Calculation of hemodynamics by the Fick method. Endovascular surgery. 2021; (4):339-346. (In Russ.)], <https://www.doi.org/10.24183/2409-4080-2021-8-4-339-346>
7. LaFarge CG, Miettinen OS. The estimation of oxygen consumption. Cardiovasc Res. 1970; 4(1):23-30. <https://www.doi.org/10.1093/cvr/4.1.23>
8. Del Cerro MJ. Cardiac catheterization in children with pulmonary hypertensive vascular disease: consensus statement from the Pulmonary Vascular Research Institute, Pediatric and Congenital Heart Disease Task Forces. Pulm Circ. 2016; 6(1):118-25. <https://www.doi.org/10.1086/685102>



*Нилова О.В., Колбасников С.В.

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ II СТАДИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЛАНОВОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ МЗ России, кафедра поликлинической терапии и семейной медицины,
ул. Советская, д. 4, г. Тверь 170000, Российская Федерация

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за связь с редакцией: Нилова Оксана Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО Тверской ГМУ МЗ России, <http://orcid.org/0000-0002-0648-5358>, SPIN-код: 1881-9917

Колбасников Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО Тверской ГМУ МЗ России, s.kolbasnikov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1708-455X>, SPIN-код: 2127-3801

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — детальное изучение показателей СМАД у больных АГ II стадии в зависимости от получаемой гипотензивной терапии для планирования персонализированного алгоритма ведения пациентов АГ на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Материал и методы. Обследовано 60 больных АГ II стадии. Проводили оценку показателей СМАД на фоне плановой гипотензивной терапии (БРА и диуретик) и после коррекции терапии (периндоприл и амлодипин).

Результаты. Использование многочасового мониторинга дает исчерпывающую информацию о закономерностях изменений АД на протяжении суток. Больные АГ II стадии, получающие плановую гипотензивную терапию БРА и диуретиком не достигали целевого АД в течение суток и имели систолическую АГ 1 степени, при этом отмечалось статистически значимое увеличение вариабельности АД в течение суток и показателей, свидетельствующих о гипертензивной нагрузке на органы-мишени в сравнении с группой больных, получающих комбинацию периндоприла и амлодипина в течение 3 месяцев. Кроме того, отмечалось статистически значимое

(ANOVA, $p < 0,05$) различие в скорости утреннего подъема АД, что является предиктором развития сердечно-сосудистых катастроф в утренние часы в сравнении с группой после коррекции терапии. У больных АГ, получающих БРА и диуретик в структуре суточного профиля АД преобладали лица с нарушенным циркадным ритмом по сравнению с больными, которые получали комбинированную терапию периндоприлом и амлодипином. Кроме того, доля night-reaker среди лиц на терапии БРА и диуретиком в 2 раза была выше, чем среди больных через 3 месяца после коррекции терапии.

Заключение. Таким образом, в группе больных, которым своевременно была скорректирована гипотензивная терапия, отмечалось улучшение гемодинамики: за счет достижения целевых показателей суточного АД, достоверного снижения вариабельности в течение суток и скорости утреннего подъема АД, а также увеличения доли больных с нормальным суточным профилем АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, суточная вариабельность артериального давления, поражение органов-мишеней, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, периндоприл, амлодипин.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов и финансирование статьи. Публикация подготовлена при информационной и финансовой поддержке фармацевтической компании Сервье, что не повлияло на мнение автора.

✉ TEVIRP69@MAIL.RU

Для цитирования: Нилова О.В., Колбасников С.В. Показатели суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертензией II стадии в зависимости от плановой гипотензивной терапии. Евразийский кардиологический журнал. 2022;(2):104-109, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-104-109>

Рукопись получена: 24.03.2022 | Рецензия получена: 20.04.2022 | Принята к публикации: 28.04.2022



© ООО «ИнтерМедсервис», 2022

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Oksana V. Nilova, Sergej V. Kolbasnikov

READINGS OF 24-HOUR AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING (ABPM) IN PATIENTS WITH STAGE II ARTERIAL HYPERTENSION (HTN) RECEIVING PLANNED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

Tver State Medical University, 4 st. Sovetskaya, Tver 170000, Russian Federation

Information about authors:

*Corresponding author: Oksana V. Nilova, Cand of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine, Tver State Medical University, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-0648-5358>, SPIN: 1881-9917

Sergej V. Kolbasnikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine, Tver State Medical University, Russia, s.kolbasnikov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1708-455X>, SPIN: 2127-3801

SUMMARY

The aim of the study: to analyze ABPM readings in patients with stage II HTN receiving antihypertensive therapy in order to plan a personalized algorithm for managing HTN patients at the stage of the outpatient care. Materials and methods. 60 patients with stage II HTN were examined. ABPM readings were assessed on the background of planned antihypertensive therapy (ARBs and diuretics) and after the adjustment of the therapy (perindopril and amlodipine).

Results. The use of long period monitoring provides comprehensive information about the patterns of blood pressure changes throughout the day. Patients with stage II HTN receiving planned antihypertensive therapy with ARBs and diuretics did not have targeted BP during the day and had a systolic HTN of stage I, while there was a statistically significant increase in BP variability during the day and in the readings indicating a hypertensive load of target organs in comparison with a group of patients receiving a combination of perindopril and amlodipine for 3 months. In addition, there was a statistically significant (ANOVA, $p < 0.05$) difference in the rate of morning BP rise, which can serve as a

precursor for the development of cardiovascular events in the morning compared to the group of patients with the adjusted therapy. Among hypertensive patients receiving ARBs and diuretics a disturbed circadian rhythm predominated in the structure of the diurnal BP profile compared with the patients who received combined therapy with perindopril and amlodipine. In addition, the proportion of night-peakers among patients taking ARBs and diuretics was 2 times higher than among patients whose therapy was adjusted 3 months ago.

Conclusion. Thus, in the group of patients whose antihypertensive therapy was timely adjusted, there was an improvement in hemodynamics: due to the achievement of targeted diurnal blood pressure readings, a significant decrease in BP variability during the day and the rate of the morning rise in blood pressure, as well as the proportion of patients with a normal diurnal blood pressure profile increased.

Key words: arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, diurnal blood pressure variability, target organ damage, antihypertensive therapy, fixed combinations of antihypertensive drugs, perindopril, amlodipine.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest and funding for the article. Manuscript was prepared with the Servier pharmaceutical company informational and financial support that didn't impact on author's opinion.

✉ TEVIRP69@MAIL.RU

For citation: Oksana V. Nilova, Sergej V. Kolbasnikov. Readings of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in patients with stage II arterial hypertension (HTN) receiving planned antihypertensive therapy. Eurasian heart journal. 2022;(2):104-109 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-104-109>

Received: 24.03.2022 | **Revision Received:** 20.04.2022 | **Accepted:** 28.04.2022



© LLC «InterMedservis», 2022

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) в условиях обычной жизнедеятельности человека открывает дополнительные диагностические возможности, позволяя более точно верифицировать начальные отклонения в суточном ритме и величине артериального давления (АД), точнее отражать тяжесть гипертензии и ее прогноз.

Наиболее информативными являются средние значения АД за сутки, день и ночь, максимальные и минимальные значения АД в различные периоды суток, показатели «нагрузки давлением», вариабельность АД, суточный индекс (степень ночного снижения АД), утренний подъем АД (величина и скорость утреннего подъема АД). Считается, что средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД дают представление об уровне АД у больного, наиболее точно отражают истинный уровень гипертензии и в большей степени коррелируют со степенью поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ), чем результаты оценки АД в клинике. Накоплено много доказательств важной роли бессимптомного поражения органов-мишеней в определении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ [1]. Любой из четырех маркеров поражения органов (микроальбуминурия, повышение скорости пульсовой волны, гипертрофия левого желудочка и атеросклеротические бляшки в сонных артериях) является независимым от стратификации по SCORE предиктором смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Известно, что риск возрастает с увеличением числа пораженных органов-мишеней [3]. В исследовании Недогада С.В., Конради А.О. и соавт. [4] также отмечено, что чем меньше был процент снижения АД в ночные часы, тем больше у больных была выражена гипертрофия миокарда левого желудочка. Доказана прямая связь между микро- и макроальбуминурией, массой миокарда левого желудочка, нарушением функции левого желудочка, риском церебральных осложнений, тяжестью ретинопатии и среднесуточными значениями АД [5]. В 2010 г. появились результаты исследования ASCOTBPLA, посвященные вариабельности АД [6]. В этом исследовании у пациентов с АГ проанализировано влияние на риск развития инсульта и инфаркта миокарда трех видов вариабельности АД – в рамках визита, суточная и между визитами [7]. Результаты свидетельствуют о роли вариабельности САД по СМАД как предиктора инсульта и инфаркта миокарда, хотя вариабельность САД в течение суток и оказалась менее значимой в прогностическом плане, чем вариабельность САД между визитами [7].

В международных и российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ в настоящее время стратификация риска основывается на уровне АД, наличии факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. В то же время все больше данных свидетельствуют о том, что не только сердечно-сосудистый риск, но и эффективность антигипертензивной терапии следует оценивать с учетом вариабельности АД и суточного индекса. В клинической практике использование антигипертензивных препаратов с отчетливым положительным влиянием на вариабельность АД может оказаться наиболее полезным с позиций органопroteкции и профилактики осложнений [8].

Однако, проведенные исследования не уточняют вклад гипотензивной терапии в развитие поражения органов-мишеней у больных АГ. Детально не изучены показатели СМАД у больных АГ II стадии в зависимости от получаемой гипотензивной терапии. Поэтому очень важно, оценить вариабельность АД в течение суток у больных АГ II стадии в зависимости от компонентов получаемой гипотензивной терапии (блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и диуретика либо комбинации периндоприла с амлодипином).

Важным фактором риска развития сосудисто-мозговой недостаточности может быть не собственно факт повышения АД, а его нестабильность и повышенная вариабельность в течение суток [9]. Кроме подъемов АД, фактором риска развития церебральной недостаточности являются и эпизоды гипотензии [10]. Артериальная гипотензия, в том числе в ночные часы, может рассматриваться как фактор риска снижения интеллектуально-мнестических функций [11]. У больных АГ с избыточным снижением АД в ночные часы повышается риск развития бессимптомных ишемических инсультов [12]. Вариабельность АД увеличивается с возрастом. Высокая вариабельность АД коррелирует с индексом массы миокарда левого желудочка, уровнем креатинина плазмы и степенью изменений глазного дна, связана с более частым развитием поражения органов-мишеней и увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ [13].

Большинство сердечно-сосудистых осложнений развивается в утренние часы. В это время отмечается максимальное по сравнению с другими периодами суток число инсультов, сердечных аритмий, которые могут стать причиной внезапной смерти. В утренние часы происходит физиологическая активация симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, приводящая к повышению агрегационной способности тромбоцитов, снижению фибринолитической активности крови, а также к повышению тонуса сосудов, в том числе коронарных и мозговых артерий. Эти физиологические реакции, безопасные для здорового человека, приобретают критическое значение у больных с АГ, провоцируя развитие сердечно-сосудистых осложнений. Величина и скорость утреннего подъема АД могут зависеть от особенностей суточного профиля АД. Для больных эссенциальной гипертензией, особенно на ранних стадиях заболевания, характерна большая величина и скорость утреннего подъема АД по сравнению со здоровыми лицами. Ж. Д. Кобалава и соавт. отмечают, что у лиц с чрезмерным снижением АД в ночные часы утренний подъем характеризуется большей величиной и скоростью роста давления по сравнению с больными с нормальным суточным индексом. У пациентов с недостаточным снижением АД во время ночного сна выявлена большая скорость роста утреннего АД по сравнению с лицами с нормальным суточным индексом. Представляет определенный интерес изучение динамики скорости утреннего подъема АД у больных АГ II стадии в зависимости от получаемой гипотензивной терапии.

Таким образом, мониторирование АД более полно отражает уровень гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему и более тесно коррелирует с выраженностью его ремоделирования, чем офисное АД. При этом в развитии ремоделирования имеет значение не только уровень АД, но его суточный профиль и вариабельность. Поэтому целью настоящего исследования явилось детальное изучение показателей СМАД у больных АГ II стадии в зависимости от получаемой гипотензивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обсервационное исследование типа «случай-контроль» было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации и одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Все пациенты до проведения общеклинического обследования и суточного мониторирования АД (СМАД) дали письменное информированное согласие на использование результатов выполненных им исследований в научных целях. В исследование включались пациенты с ранее диагностированной АГ II стадии, которым проводилось дополнительное обследование в связи с наличием жалоб на эпизоды повышения АД на фоне гипотензивной терапии. Критерием включения в исследование было наличие результатов суточного мониторирования

АД, выполненного в течение последнего месяца, и наличие гипертрофии левого желудочка по данным ЭхоКГ, то есть индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) более 115 г/м² у мужчин и более 95 г/м² у женщин. Критериями исключения были больные с симптоматической АГ. Обследовали 60 больных АГ II стадии (мужчин – 34, женщин – 26). Все обследованные были амбулаторные пациенты и находились под наблюдением у участковых терапевтов и врачей общей практики в амбулаторно-поликлиническом отделении ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ с диагнозом «артериальная гипертония II стадии». Диагноз «артериальная гипертония II стадии» устанавливался у больных на основании анамнеза и дополнительных методов исследования (эхокардиография, оценка глазного дна, функционального состояния почек). По социальному статусу обследованную группу больных составили служащие (66%), рабочие промышленных предприятий и сельского хозяйства (34%). Все больные получали плановую комбинированную гипотензивную терапию (БРА и диуретик, в средней дозе 50 мг и 12,5 мг) согласно рекомендациям по ведению больных АГ (2020 г.) Средний уровень систолического АД (САД) у них по офисному измерению составил 147,4±12,2 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 94,1±8,6 мм рт. ст. В связи с тем, что не было достигнуто целевого уровня АД всем пациентам проводили СМАД. Эти же пациенты в связи с тем, что по результатам СМАД имели изменения в показателях суточного профиля была скорректирована гипотензивная терапия (периндоприл с амлодипином) в средней дозе 5/5 мг в сутки, которую пациенты получали в течении 3 месяцев. Через 3 месяца терапии по офисным измерениям средний уровень САД составил 128,2±3,7 мм рт. ст., средний уровень ДАД – 75,2±4,9 мм рт. ст. Через 3 месяца им проводили СМАД. В настоящей работе предпринята попытка проанализировать возможности гипотензивной терапии (БРА и диуретик) на этапе включения в исследование и через 3 месяца после коррекции терапии и замены ее на комбинированную терапию периндоприлом и амлодипином (фиксированная комбинация Престанс, Сервье) по данным суточного мониторинга артериального давления. Кроме общеклинического обследования всем пациентам на этапе включения в исследование и через 3 месяца после смены гипотензивной терапии проводилось суточное мониторирование АД (монитор ВР-3400) в дискретном режиме и продолжалось не менее 24 часов. Интервалы между измерениями АД равнялись 30 минутам в дневное и 60 минутам в ночное время. Проведение исследования в условиях амбулаторного режима позволило использовать фиксированное время периодов сна (с 23 до 7 ч) и бодрствования (с 7 до 23 ч). Манжету монитора устанавливали на среднюю треть плеча. Перед началом исследования проводили верифицирующие измерения АД аускультативным способом при помощи обычного тонометра, а затем – посредством установленного монитора; если последний демонстрировал существенные и устойчивые отличия измеряемых показателей от эталона (более чем на 5 мм рт. ст.), их учитывали при интерпретации результатов исследования как систематическую ошибку. Пациента инструктировали о необходимости ведения дневника самонаблюдения, в который он должен вносить данные об эпизодах физической и эмоциональной активности. По окончании исследования данные обрабатывали по специальной программе. Математическая обработка данных позволила получить ряд приведенных показателей, используемых при практической оценке данных суточного мониторирования АД.

По данным СМАД рассчитывались следующие показатели: среднее систолическое АД днем (САДд, мм рт. ст.), среднее диастолическое АД днем (ДАДд, мм рт. ст.), САД ночью (САДн, мм рт. ст.), ДАД ночью (ДАДн, мм рт. ст.). Кроме того, определялась вариабельность САД и ДАД в дневное (ВАР САДд, ВАР ДАДд,

мм рт. ст.) и ночное (ВАР САДн, ВАР ДАДн, мм рт. ст.) время, степень ночного снижения САД и ДАД (СНС САД и СНС ДАД, %), скорость утреннего подъема САД, ДАД (СУП САД, СУП ДАД, мм рт. ст./час), а также индексы времени САД, ДАД (ИВ САД, ИВ ДАД, %), индексы площади приведенные САД и ДАД (ИПп САД, ИПп ДАД). Индекс времени указывает в каком проценте времени от общей длительности мониторирования (или в каком проценте измерений) АД было выше нормального. Условной градацией нормы для дневного времени считается 140/90, а для ночного – 120/80 мм рт. ст. Этот показатель обладает высоким прогностическим значением и может быть использован как для диагностики АГ, так и для оценки эффективности медикаментозной терапии [13]. Индекс площади показывает в течение какого времени за 24 — часовой период у пациента наблюдается повышенное АД (на графиках – это площадь под кривой над уровнем нормы). Вариабельность оценивалась в дневные и ночные часы по стандартному отклонению САД и ДАД (ВАР САД и ВАР ДАД, мм рт. ст.). Повышенной считалась вариабельность САД, превышающая 15 мм рт. ст. днем и/или 15 мм рт. ст. ночью, ДАД – 14 и 12 мм рт. ст., соответственно [14]. Скорость утреннего подъема АД рассчитывалась в период между 4 и 10 часами утра. На основании оценки суточного индекса (СИ) выделялись типы суточных кривых АД: *dippers* – больные с достаточным ночным снижением АД (СИ от 10 до 20%), *non-dippers* – больные с недостаточным ночным снижением АД (СИ от 0 до 10%), *over-dippers* – больные с чрезмерным ночным снижением АД (СИ более 22%), *night-peakers* – больные, у которых в ночное время АД выше, чем днём (СИ менее 0%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов (n=60)

Table 1. Characteristics of patients included in the study (n=60)

Показатель	Значение
Возраст, лет	57,9±9,5
Мужчин	34 (56,6)
ИМТ, кг/м ²	30,9±4,8
Сахарный диабет	24 (40)
АГ, лет	6,8±4,1
БРА	60 (100,0)
Амлодипин	53 (100,0)
Тиазидные диуретики	60 (100,0)
Периндоприл	53 (100,0)
Систолическое АД, мм рт. ст.	139,0±13,6
Диастолическое АД, мм рт. ст.	86,0±7,4
ИММЛЖ, г/м ²	117,6±13,9
ФВ, %	59,8±4,1
НДФ	38 (63,3)
ИОЛП, мл/м ²	34,2±8,0

Примечание: данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения — М±SD или абсолютного и относительного значения — n (%). АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, НДФ — нарушение диастолической функции.

Note: Data are presented as mean and standard deviation — М±SD or absolute and relative value — n (%). HTN — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, BP — blood pressure, ARBs — angiotensin II receptor blockers, LVMI — left ventricular myocardial mass index, BMI — body mass index, LAVI — left atrial volume index, DD — diastolic dysfunction, EF — ejection fraction.

Возраст обследованных больных АГ варьировал от 37 до 82 лет, две трети из них составляли женщины. У 37 (61,6 %) пациентов имела место избыточная масса тела, у 19 (31,6 %) — ожирение, вплоть до морбидного. У 40% отмечался сахарный диабет II типа. АГ была диагностирована от 1 до 20 лет назад, все пациенты получали комбинированную антигипертензивную терапию, включавшую блокаторы рецепторов ангиотензина II и диуретик. На этапе получения комбинированной терапии (периндоприл и амлодипин) из исследования выбыли 7 пациентов (2 по причине отказа от терапии, 5 — не выполнили суточное мониторирование АД).

Как видно из данных, приведенных в таблице 2, у больных АГ, получающих БРА и диуретик, несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, в дневное и ночное время суток имела систолическая АГ 1 степени и отмечалось статистически значимое увеличение ВАР САДд, ВАР САДн и ВАР ДАДн в сравнении с группой больных, получающих комбинацию периндоприла и амлодипина в течении 3 месяцев (ANOVA, $p < 0,05$). Показатели, свидетельствующие о гипертензивной нагрузке (ИБ САД, ИБ ДАД, Ипп САД, Ипп ДАД) статистически значимо (ANOVA, $p < 0,05$) были выше как в дневное, так и в ночное время суток, что свидетельствовало о большей нагрузки на органы-мишени на фоне исходной терапии. Также отмечалось статистически значимое (ANOVA, $p < 0,05$) различие СУП САД и СУП ДАД, что является предиктором развития сердечно-сосудистых катастроф в утренние часы в сравнении с группой после коррекции терапии.

Таблица 2. Показатели суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертензией II стадии в зависимости от характера гипотензивной терапии, $M \pm m$
Table 2. Indicators of 24-hour blood pressure monitoring in patients with stage II arterial hypertension, depending on the nature of antihypertensive therapy, $M \pm m$

Показатель СМАД	Группа наблюдения	
	БРА и диуретик (n=60)	Периндоприл и амлодипин (n=53)
САДд, мм рт. ст.	142,0 $\pm$ 4,2*	130,5 $\pm$ 0,5
САДн, мм рт. ст.	124,6 $\pm$ 2,8*	118,6 $\pm$ 0,2
ДАДд, мм рт. ст.	81,5 $\pm$ 1,8*	78,7 $\pm$ 0,8
ДАДн, мм рт. ст.	74,4 $\pm$ 2,9*	69,5 $\pm$ 0,2
ВАР САДд, мм рт. ст.	15,2 $\pm$ 1,7*	13,9 $\pm$ 0,7
ВАР САДн, мм рт. ст.	15,5 $\pm$ 0,4*	10,9 $\pm$ 0,5
ВАР ДАДд, мм рт. ст.	10,1 $\pm$ 0,2	8,7 $\pm$ 0,3
ВАР ДАДн, мм рт. ст.	12,1 $\pm$ 0,2*	8,6 $\pm$ 0,3
ИБ САД, %	60,4 $\pm$ 2,8*	39,2 $\pm$ 1,4
ИБ САДд, %	60,8 $\pm$ 2,8*	37,3 $\pm$ 1,4
ИБ САДн, %	68,6 $\pm$ 2,2*	46,2 $\pm$ 1,8
ИБ ДАД, %	39,4 $\pm$ 2,6*	17,7 $\pm$ 0,2
ИБ ДАДд, %	50,2 $\pm$ 2,1*	17,6 $\pm$ 0,3
ИБ ДАДн, %	48,6 $\pm$ 2,8*	20,2 $\pm$ 1,2
Ипп САД	10,3 $\pm$ 0,6*	4,7 $\pm$ 0,7
Ипп ДАД	2,8 $\pm$ 0,6*	1,2 $\pm$ 0,2
СУП САД, мм рт. ст./ч	19,0 $\pm$ 0,3*	15,0 $\pm$ 0,4
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	19,0 $\pm$ 0,3*	15,2 $\pm$ 0,3

Примечание (Note): * — статистическая значимость различий ($p < 0,05$) указана между 1 и 2 группой, ANOVA (statistical significance of differences ($p < 0,05$) is indicated between groups 1 and 2, ANOVA).

Как видно из данных, приведенных в таблице 3, исходно в группе больных, получающих комбинацию БРА и диуретик отмечалось статистически достоверно (ANOVA, $p = 0,038$) меньшая доля лиц с сохраненным нормальным циркадным ритмом (dippers) при одновременно большем числе пациентов с нарушенным циркадным ритмом АД. Причем, в структуре патологического профиля преобладали пациенты с недостаточным ночным снижением АД (non-dippers). Кроме того, доля night-peaker среди лиц на терапии БРА и диуретиком в 2 раза была выше, чем среди больных через 3 месяца после назначения периндоприла и амлодипина.

Таблица 3. Структура суточного профиля АД у больных артериальной гипертензией II стадии в зависимости от характера гипотензивной терапии

Table 3. The structure of the daily blood pressure profile in patients with stage II arterial hypertension, depending on the nature of antihypertensive therapy

Суточный профиль	Группа наблюдения	
	БРА и диуретик (n=60)	Периндоприл и амлодипин (n=53)
Dipper	17(28,3 $\pm$ 2,6%)*	29(54,7 $\pm$ 3,2%)
Non-dipper	27(45,1 $\pm$ 2,7%)*	15 (28,3 $\pm$ 3,2%)
Over-dipper	4(6,6 $\pm$ 1,2%)*	6 (11,3 $\pm$ 2,1%)
Night-peaker	12(20,0 $\pm$ 2,1%)*	3 (5,6 $\pm$ 1,8%)

Примечание (Note): * — статистическая значимость различий ($p < 0,05$) указана между 1 и 2 группой, ANOVA (statistical significance of differences ($p < 0,05$) is indicated between groups 1 and 2, ANOVA).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у больных артериальной гипертензией II стадии, которые получали плановую гипотензивную терапию (БРА и диуретик) суточный профиль АД характеризовался повышением САД и ДАД в течение суток, которое сочеталось с нарушением суточного ритма за счет недостаточного снижения АД ночью и быстрого утреннего подъема АД. Нарастание гипертензивной нагрузки на органы-мишени регистрировалось как в дневное, так и в ночное время суток, которая сочеталась с динамикой со стороны показателей вариабельности АД. В группе больных, которым своевременно была скорректирована гипотензивная терапия, отмечалось значительное улучшение гемодинамических показателей: были достигнуты целевые показатели суточного АД, имелось достоверное снижение вариабельности в течении суток, скорости утреннего подъема АД, а также увеличилась доля больных с нормальным суточным профилем АД.

Принимая во внимание изменения со стороны циркадного ритма АД, таких показателей как вариабельность АД, при выборе антигипертензивного препарата следует не забывать об особом положении Са-блокаторов, которые являются лидерами по контролю вариабельности АД при монотерапии и единственной группой, снижающей вариабельность АД, при добавлении в комбинацию [15]. В исследовании ASCOT было продемонстрировано более значимое снижение внутривизитной вариабельности АД при использовании комбинации периндоприла с амлодипином [16, 17], а дальнейшие исследования с назначением комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином продемонстрировали уменьшение и межвизитной вариабельности АД [18].

За назначением любого антигипертензивного препарата для врача стоит не только снижение артериального давления, которое можно измерить миллиметрами, но спасение жизней и улучшение качества жизни для пациента и его близких. По-

лученные данные совпадают с результатами долгосрочного наблюдения пациентов, участвующих в клинических исследованиях. Так, в исследовании ASCOT-Legacy, в котором у пациентов, получающих антигипертензивную терапию комбинацией амлодипин/периндоприл, наблюдался положительный эффект длительного характера, влияющий на снижение смертности (на 21%) и инсульта (на 29%), даже через 11 лет после прекращения терапии. Можно предположить, что прием амлодипина/периндоприла в течение 5 лет создал «запас прочности» организма на многие годы. Данные исследования ASCOT-Legacy, подчеркивают важность снижения вариабельности АД и продемонстрировали значимое снижение риска фибрилляции предсердий, что ведет к уменьшению числа инсультов и коронарных событий [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью достижения целевого уровня АД в рамках диспансерного наблюдения для участковых терапевтов и врачей общей практики целесообразно детально оценивать циркадный ритм АД, вариабельность АД в течение суток, скорость утреннего подъема АД у больных АГ II стадии особенно на этапе подбора гипотензивной терапии. Использование комбинации периндоприла с амлодипином позволяет у больных АГ II стадии достичь целевого диапазона АД в течение суток, снизить вариабельность АД и нормализовать скорость утреннего подъема АД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Filomena J, Riba-Llena I, Vinyoles E et al. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension *Hypertension*. 2015;66(3):634–640. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05440>. discussion 445
2. Остроумова О.Д. Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина на уровень и вариабельность артериального давления по данным измерения на приеме у врача и самоконтроле: субанализ программы ПРЕВОСХОДСТВО. *Терапевтический архив*. 2017; 8:29–36. [Ostroumova O.D. Effect of a fixed-dose combination of perindopril arginine/amlodipine on the level and variability of blood pressure according to its office visit-to-visit measurements and self-measurements at home: A subanalysis of the PREVOSHODSTVO (SUPERIORITY) program. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;8:29–36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789829-36>
3. Yano Y., Ning H., Allen N. et al. Long-term blood pressure variability throughout young adulthood and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Hypertension*. 2014; 64(5):983–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03978>
4. Недогода С.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. и др. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны. *Кардиология*. 2017;57 (3):31–38. [Nedogoda S.V., Konradi A.O., Zvartau N.E. et al. Optimization of blood pressure control and angioprotection with a fixed combination of perindopril and amlodipine in patients with arterial hypertension and a high speed pulse wave. *Kardiologiya*. 2017;57 (3):31–38. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.3.31-38>
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 864 с. [Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Moiseev V.S. M. Arterial hypertension. Keys to diagnosis and treatment. GEOTAR-Media, 2009;P. 864. (In Russ.)]
6. Ротарь О.П. Рожденные в исследовании ASCOT доказательства не менее важны спустя 15 лет. *Евразийский кардиологический журнал*. 2021; 3:46–53. [Rotar'OP The evidence born in the ASCOT study is no less important after 15 years. *Evrziskij kardiologicheskij zhurnal*. 2021; 3:46–53. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-3-46-53>
7. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375(9718):895–905. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60308-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60308-X)
8. Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М. и др. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. *Кардиология*. 2017;57(12):62–72 [Ostroumova O.D., Borisova E.V., Ostroumova T.M. et al. Blood pressure variability during the day: prognostic value, assessment methods and the effect of antihypertensive therapy. *Cardiology*. 2017;57(12):62–72 (In Russ.)]
9. Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М. и др. Вариабельность артериального давления и риск развития осложнений при артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2012;10:91–97. [Ostroumova O.D., Borisova E.V., Ostroumova T.M. et al. The variability of blood pressure and the risk of complications in arterial hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;10:91–97 (In Russ.)]
10. Горбунов В.М., Карпов Ю.А., Деев А.Д. от имени участников исследования ПРОРЫВ 2. Исследование ПРОРЫВ 2: Часть II. Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипина на вариабельность артериального давления и качество жизни больных с исходно неконтролируемой артериальной гипертензией. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2014;2:3–10 [Gorbunov V.M., Karpov Yu.A., Deev A.D. on behalf of the participants of the research PRORYV 2. Study PRORYV 2: Part II. The effect of a fixed combination of perindopril arginine/amlodipine on the variability of blood pressure and the quality of life of patients with initially uncontrolled arterial hypertension. *Atmosfera. Novosti kardiologii* 2014;2:3–10. (In Russ.)]
11. Алехин А.Н., Дубинина Е.А. Пандемия: клинико-психологический аспект. *Артериальная гипертензия*. 2020; 3:312–316. [Alechin AN, Dubinina EA Pandemic: clinical and psychological aspect (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-312-316>
12. Webb A.J., Rothwell P.M. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke*. 2011; 42(10):2860–5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.611566>
13. Filomena J, Riba-Llena I, Vinyoles E et al. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension *Hypertension*. 2015;66(3):634–640. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05440>. discussion 445
14. Stevens S.L., Wood S., Koshiaris C. et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:9:354: i4098. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4098>
15. Juhanova E.P., Niiranen T.J., Johansson J.K. et al. Agreement between ambulatory, home, and office blood pressure variability. *J Hypertens*. 2016;34 (1):61–67. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000772>
16. Cipollini F., Arcangeli E., Seghieri G. Left atrial dimension is related to blood pressure variability in newly diagnosed untreated hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2016.39 (8):583–587. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.29>
17. Irigoyen M.C., De Angelis K., dos Santos F. Hypertension, Blood Pressure Variability, and Target Organ Lesion. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18 (4):31. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0642-9>
18. Dahlöf B, et al for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumetiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial_Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* Published online September 4, 2005. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67185-1)



Комиссарова С.М.¹, Красько О.В.², *Ринейская Н.М.¹, Севрук Т.В.¹, Ефимова А.А.¹

НЕКОМПАКТНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ, ИСХОДЫ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ В КОГОРТЕ БЕЛОРУССКИХ ПАЦИЕНТОВ

¹ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», ул. Розы Люксембург, д. 110 Б, г. Минск 220036, Республика Беларусь;

²ГНУ «Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси», ул. Сурганова, д. 6, г. Минск 220012, Республика Беларусь

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за связь с редакцией: Ринейская Надежда Михайловна, младший научный сотрудник лаборатории хронической сердечной недостаточности РНПЦ «Кардиология», ул. Р. Люксембург, д. 110 Б, г. Минск 220036, Республика Беларусь, nadya.rin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1986-1367>

Комиссарова Светлана Михайловна, ведущий научный сотрудник лаборатории хронической сердечной недостаточности РНПЦ «Кардиология», доктор мед. наук, доцент, kom_svet@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Красько Ольга Владимировна, ведущий научный сотрудник лаборатории биоинформатики, кандидат математических наук, доцент, olga.krasko.ok@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>

Севрук Татьяна Васильевна, заведующая отделением ультразвуковой диагностики РНПЦ «Кардиология», ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3634-0616>

Ефимова Анастасия Александровна, врач лучевой диагностики рентгеновского отделения РНПЦ «Кардиология», anst.efimova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2424-6104>

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить результаты длительного наблюдения за пациентами с различными клиническими формами НКМП, связанных с ними клиническими исходами, а также 3-летнюю выживаемость.

Материал и методы. Обследовано 211 пациентов с НКМП (медиана возраста 39 [18; 72] лет), из них: у 94 (44,5 %) диагностирован изолированный фенотип и у 117 (55,5 %) – сочетание с другими кардиомиопатиями, в том числе у 103 (48,8 %) пациентов – сочетание с ДКМП; у 14 (6,6 %) – с ГКМП, которым помимо традиционных клинических методов исследования выполняли МРТ сердца с отсроченным контрастированием гадолинием. Конечные точки исследования включали ВСС, ВСС с успешной реанимацией и имплантацией КД и выполнение ОТС.

Результаты. За период наблюдения (медиана наблюдения 36 [6-211] мес.) из 211 пациентов с НКМП у 24 (11,4 %) были зарегистрированы неблагоприятные исходы, в том числе у 1 (0,5 %) – ВСС, у 10 (4,7 %) – ВСС с успешной реанимацией и установкой ИКД, у 13 (6,2 %) выполнена ОТС. ВСС наступила у 11 (5,2 %) пациентов с ФК I-II NYHA, в том числе у 10 пациентов с успешной реанимацией и имплантацией ИКД через 23 (от 5 до 152) месяцев после установления диагноза. ОТС вы-

полнена 13 пациентам с ФК III NYHA в сроки 30 (от 8 до 113) месяцев, после постановки диагноза в группе пациентов с сочетанием НКМП с ДКМП. Средний возраст на момент ВСС или ОТС составлял 37±12 лет. 3-летняя выживаемость в группе пациентов с изолированной формой составила 98,9 (96,7–100) %, и значительно различалась с группой пациентов с сочетанием НКМП с ДКМП 86,5 (79,6–94) %, и с группой пациентов с сочетанием НКМП с ГКМП 72,9 (50,7–100) %, $p=0,0012$. Тогда как 3-летняя выживаемость в группе с сочетанием НКМП с ДКМП и НКМП с ГКМП между собой значительно не различались.

Закключение. Прогноз пациентов с изолированной формой НКМП в целом благоприятный и 3-летняя выживаемость их составила 98,9 (96,7–100) %. Наличие сочетания НКМП с другими кардиомиопатиями предсказывает риск неблагоприятных клинических исходов и 3-х летняя выживаемость сочетания НКМП с ДКМП составила 86,5 (79,6–94) %, а при сочетании НКМП с ГКМП 72,9 (50,7–100) %, что может быть полезным при выборе стратегии ведения пациентов с НКМП.

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия; внезапная сердечная смерть, ортотопическая трансплантация сердца, имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование статьи не осуществлялось.

✉ KOM_SVET@MAIL.RU

Для цитирования: Комиссарова С.М., Красько О.В., Ринейская Н.М., Севрук Т.В., Ефимова А.А. Некомпактная кардиомиопатия: клинические формы, исходы и выживаемость в когорте белорусских пациентов. Евразийский кардиологический журнал. 2022;(2):110-117, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-110-117>

Рукопись получена: 03.03.2022 | Рецензия получена: 10.03.2022 | Принята к публикации: 25.03.2022



© Комиссарова С.М., Красько О.В., Ринейская Н.М., Севрук Т.В., Ефимова А.А., 2022

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



Svetlana M. Komissarova ¹, Olga V. Krasko ², *Nadezhda M. Rinejskaya ¹, Tatyana V. Sevruck ¹,
Anastasiya A. Efimova ¹

NON-COMPACTION CARDIOMYOPATHY: CLINICAL FORMS, OUTCOMES AND SURVIVAL IN A COHORT OF BELARUSIAN PATIENTS

¹ State Institution Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», R. Luxemburg 110,
Minsk 220036, Belarus;

² State scientific institution "United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences
of Belarus", Surganova 6, Minsk 220012, Belarus

Information about authors:

***Corresponding author: Nadezhda M. Rinejskaya**, junior researcher, the laboratory of chronic heart failure of the State Institution Republican Scientific Practical Center "Cardiology", nadya.rin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1986-1367>

Svetlana M. Komissarova, Dr. of Sci. (Med.), associate professor, leading researcher, the laboratory of chronic heart failure of the State Institution Republican Scientific Practical Center "Cardiology", kom_svet@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9917-5932>

Olga V. Krasko, Cand of Sci. (Mathematical), leading researcher, the State scientific institution "United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus", candidate of mathematical sciences, associate professor, olga.krasko.ok@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>

Tatyana V. Sevruck, head of the department of ultrasound diagnostics of the State Institution Republican Scientific Practical Center "Cardiology", <https://orcid.org/0000-0003-3634-0616>

Anastasiya A. Efimova, doctor of radiology diagnostics of the X-ray department of the State Institution Republican Scientific Practical Center "Cardiology", anst.efimova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2424-6104>

SUMMARY

The aim is to evaluate the results of long-term follow-up of patients with various clinical forms of NCCM, associated clinical outcomes, as well as 3-year survival.

Materials and methods. 211 patients with NCCM (median age 39 [18; 72] years) were examined, of which: 94 (44.5 %) were diagnosed with an isolated phenotype and 117 (55.5 %) with a combination with other cardiomyopathies, including 103 (48.8 %) patients with a combination with DCM; 14 (6.6 %) with HCM, who, in addition to traditional clinical research methods, underwent CMR imaging with late gadolinium enhancement. The endpoints of the study included SCD, SCD with successful resuscitation and implantation of ICD and the implementation of OHT.

Results. During the follow-up period (median follow-up 36 [6-211] months), of 211 patients with NCCM, 24 (11.4 %) had adverse outcomes, including 1 (0.5 %) – SCD, 10 (4.7 %) – SCD with successful resuscitation and ICD implantation, 13 (6.2 %) had OHT. SCD occurred in 11 (5.2 %) patients with FC I-II NYHA, including 10 patients with successful ICD resuscitation and implantation after 23 (from 5 to 152) months after diagnosis. OHT was per-

formed in 13 patients with FC III NYHA at 30 (from 8 to 113) months after diagnosis in a group of patients with a combination of NCCM and DCM. The average age at the time of SCD or OHT was 37±12 years.

The 3-year survival rate in the group of patients with the isolated form was 98.9 (96.7-100) %, and significantly differed with the group of patients with a combination of NCCM with DCM 86.5 (79.6-94) %, and with the group of patients with a combination of NCCM with HCM 72.9 (50.7-100) %, $p=0.0012$. Whereas the 3-year survival rate in the group with a combination of NCCM with DCM and NCCM with HCM did not significantly differ from each other. **Conclusion.** The prognosis of patients with an isolated form of NCCM is generally favorable and their 3-year survival rate was 98.9 (96.7-100) %. The presence of a combination of NCCM with other cardiomyopathies predicts the risk of adverse clinical outcomes and the 3-year survival rate of a combination of NCCM with DCM was 86.5 (79.6-94) %, and when combined with NCCM with HCM 72.9 (50.7-100) %, which may be useful when choosing a management strategy for patients with NCCM.

Key words: non-compaction cardiomyopathy; sudden cardiac death; orthotopic heart transplantation; implantation of a cardioverter defibrillator.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. No conflict of interest to declare.

Funding for the article: none.

The article is part of the dissertation work.

✉ KOM_SVET@MAIL.RU

For citation: Svetlana M. Komissarova, Olga V. Krasko, Nadezhda M. Rinejskaya, Tatyana V. Sevruck, Anastasiya A. Efimova. Non-compaction cardiomyopathy: clinical forms, outcomes and survival in a cohort of belarusian patients. Eurasian heart journal. 2022;(2):110-117 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-110-117>

Received: 03.03.2022 | **Revision Received:** 10.03.2022 | **Accepted:** 25.03.2022



© Svetlana M. Komissarova, Olga V. Krasko, Nadezhda M. Rinejskaya, Tatyana V. Sevruck, Anastasiya A. Efimova, 2022

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Некомпактная кардиомиопатия (НКМП) привлекает все больше внимания кардиологического сообщества за последние двадцать лет, но в повседневной клинической практике все еще считается редкой патологией. Пока нет общепринятых диагностических критериев ряд европейских экспертов даже отказываются признавать это заболевание отдельной кардиомиопатией и классифицируют ее как морфологический признак различных других кардиомиопатий. НКМП была классифицирована как отдельная форма кардиомиопатии Американской кардиологической ассоциацией (АНА) в 2006 г. и отнесена к первичным генетическим кардиомиопатиям [1], Европейское общество кардиологов по-прежнему считает ее неклассифицированной кардиомиопатией [2]. В нозологической классификации MOGE(S), предложенной Всемирной сердечной федерацией в 2013 г. было предложено определение НКМП: 1) в виде отдельного и самостоятельного фенотипа и 2) в сочетании с другими первичными кардиомиопатиями: дилатационной, гипертрофической, рестриктивной, аритмогенной [3].

НКМП характеризуется наличием интенсивно развитых желудочковых трабекул в сочетании с глубокими, выстланными эндокардом межтрабекулярными лакунами, не связанными с коронарным кровотоком и предрасполагающими к образованию тромбов [4].

Заболевание может представлять собой нарушение эмбрионального развития; однако точный механизм остается неясным, учитывая широкий возрастной диапазон, в котором представлен фенотип заболевания [5]. Распространенность НКМП оценивается в диапазоне от 0,14 до 1,3% [6]. Истинная распространенность НКМП неизвестна и зависит от популяции, в которой проводили исследование и примененного метода визуализации сердца при обследовании популяции.

НКМП является гетерогенным заболеванием с множественными возможными сопутствующими фенотипами. В 2015 г. считалось, что НКМП состоит из 9 различных подтипов (изолированный, изолированный с аритмиями, дилатационный, гипертрофический, смешанный, рестриктивный, НКМП в сочетании с врожденными пороками сердца, правожелудочковый и бивентрикулярный НКМП) [7], тогда как в 2016 г. экспертами European Society of Cardiology (ESC) была предложена другая классификация (изолированная с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ), НКМП с дилатацией и дисфункцией ЛЖ, например, синдром Барта; НКМП в сочетании с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), рестриктивной кардиомиопатией (РКМП) и аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатией (АКПЖ); НКМП в сочетании с врожденными пороками сердца; сложные синдромы с несколькими полиорганными дефектами; приобретенные и потенциально обратимые НКМП; НКМП правого желудочка или бивентрикулярная) [8]. Пациенты с НКМП могут иметь широкий спектр клинических проявлений: от бессимптомной формы до симптомов сердечной недостаточности, жизнеугрожающей аритмии/ ВСС или тромбоэмболических событий [9, 10]. Естественное течение НКМП мало изучено. Отсутствие систолической дисфункции или клинически значимых аритмий связано с лучшим прогнозом по данным ряда исследований [11, 12].

В данной работе представлены результаты длительного наблюдения за пациентами с различными клиническими фенотипами НКМП, вариантами течения заболевания и, связанных с ними клиническими исходами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В РНПЦ «Кардиология» в течение 3-х лет проспективно наблюдаются 211 пациентов с НКМП (медиана возраста 39 [18; 72] лет), из них: у 94 (44,5%) диагностирован изолированный фено-

тип и у 117 (55,5%) — сочетание с другими кардиомиопатиями, в том числе у 103 (48,8%) пациентов — сочетание с ДКМП; у 14 (6,6%) — с ГКМП. Все участники дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании. Пациентов не включали в исследование, если они: 1) были в возрасте младше 17 лет на момент включения в исследование; 2) прошло менее 6 месяцев от момента вступления в исследование; 3) были имплантированы ИКД/CRT-D до включения в исследование.

Диагноз НКМП устанавливали на основании следующих критериев: ЭхоКГ-критериев Jenni и соавт. [13], включающих соотношение некомпактного (NC) и компактного (C) слоев NC/C > 2.0 в конце систолы; многочисленных чрезмерно выдающихся трабекул и глубоких межтрабекулярных углублений; наличия > 2 трабекулярных углублений, снабжаемых внутрижелудочковой кровью по данным цветного доплеровского анализа; MPT-критериев (S. Petersen) при конечно-диастолическом соотношении NC/C $\geq$ 2.3 в одном из сегментов ЛЖ по длинным осям MPT-изображения [14] и доли некомпактного миокарда > 20%, согласно критериям A. Jaquier [15].

Сочетание НКМП с ДКМП определялось на основании следующих критериев: 1) снижение глобальной функции левого желудочка (ЛЖ) с ФВ ЛЖ $\leq$ 45%; 2) дилатация ЛЖ с индексом конечно-диастолического объема ЛЖ (ИКДО) $\geq$ 97 мл/м².

Сочетание НКМП с ГКМП определяли при увеличении толщины стенки миокарда ЛЖ $\geq$ 15 мм в одном или нескольких сегментах левого желудочка (ЛЖ) по результатам любой визуализирующей методики: эхокардиографии (ЭхоКГ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии сердца (КТ) при отсутствии какой-либо другой причины, способной приводить к возникновению гипертрофии левого желудочка (ЛЖ).

Пациенты со вторичной этиологией НКМП, такие как легочные заболевания, иммунологические заболевания, кардиотоксические воздействия, системная гипертензия были исключены. Клинико-инструментальное обследование помимо стандартных методов обследования (осмотр, сбор индивидуального и семейного анамнеза, электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру) выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) с отсроченным контрастированием. Эхокардиографическое исследование проводилось на сканере экспертного класса IE-33 фирмы PHILIPS и Vivid 7 фирмы General Electric в соответствии с объединенным рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации эхокардиографии, по количественной оценке структуры и функции камер сердца [16].

Помимо традиционно измеряемых показателей оценивали функцию ЛЖ по систолической экскурсии в плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) и проценту изменения фракционной площади (ФИП).

МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе Magnetom Aera 1,5 T (Siemens, Германия) с использованием катушек Body 18 и электрокардиографической синхронизацией. Протокол МР-сканирования включал градиент-эхо последовательности с яркой кровью в кино-режиме (True Fast Imaging with Steady-state Precession) для морфологической и функциональной оценки, градиент эхо-последовательности инверсия-восстановление (Phase-Sensitive Inversion Recovery) с отсроченным контрастированием через 10 минут. При контрастировании внутривенно вводили парамагнитное контрастное средство на основе гадолиния Gd DTPA-BMA (омнискан, GE Healthcare Nycomed) в расчете 0,1 ммоль/кг. Изображения анализировали на удаленной рабочей станции с использованием оригинального программного обеспечения для МРТ-исследования сердца (Syngo.via — Siemens, Германия).

Пациенты получали медикаментозное лечение в соответствии с рекомендациями ESC по лечению ХСН [17]: ингибиторы

ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (41,4%), бета-адреноблокаторы (72,3%), петлевые диуретики (22,5%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (45,5%), дигоксин (3,7%), непрямые антикоагулянты (23%), несколько пациентов (18,3%) были переведены на прием сакубитрил/валсартана.

Хирургические и интервенционные вмешательства на собственном сердце включали имплантацию различных устройств: ЭКС — 1% пациентам, CRT-P — 1,6%, CRT-D — 1%, ИКД — 2,6%; радиочастотную абляцию (РЧА) по поводу различных аритмий — 3,1%, протезирование митрального/аортального клапанов — 2,6%, коронарное шунтирование или стентирование коронарных артерий при наличии гемодинамически значимого коронарного атеросклероза — 2,1%.

Степень выраженности ХСН была диагностирована на основании клинических данных, а также лабораторным маркером ХСН — уровнем Nt-proBNP. ВСС определялась как неожиданная смерть, наступившая менее чем через 1 час после начала симптомного сердечного приступа.

Конечные точки исследования включали ВСС, ВСС с успешной реанимацией и имплантацией КД и ОТС.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей в трех группах проводилось с помощью критерия Крускала-Уоллиса.

Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера.

Анализ выживаемости осуществлялся с помощью оценки Каплан-Майера, определялась кумулятивная 3-летняя бессобытийная вероятность дожития с расчетом 95% доверительных интервалов (ДИ). Сравнения групп проводились по лог-ранк критерию.

При наличии неоднородности по критериям Крускала-Уоллиса, хи-квадрат/Фишера, лог-ранковому критерию осуществлялся post-hoc анализ путем выполнения парных сравнений между группами с поправкой Хольма на множественные сравнения.

Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1 [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение клинических форм НКМП на момент постановки диагноза было следующим: 94 (44,5%) изолированный фенотип НКМП; у 103 (48,8%) пациентов — сочетание НКМП с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП); у 14 (6,6%) — с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Был всего один пациент с фенотипом рестриктивной НКМП; один пациент со смешанным фенотипом (НКМП/ДКМП/ГКМП) и три пациента с сочетанием НКМП с ВПС (2 — с аномалией Эпштейна, 1 — с ДМПП), поэтому эти пациенты не были включены в анализ. Почти все 98% имели идиопатическое НКМП; у 2 пациентов были моногенные синдромы заболевания (синдром Данаона — 1 пациент, синдром Нунан — 1 пациент), которые также не были включены в анализ.

Распределение клинико-инструментальных характеристик при постановке диагноза в зависимости от клинической формы НКМП представлено в таблице 1.

Не было значимых различий между клиническими формами НКМП в отношении возраста на момент постановки диагноза. В данной когорте преобладали пациенты мужского пола при всех клинических формах ($p < 0,001$) за исключением группы пациен-

тов с сочетанием НКМП и ГКМП, в которой количество мужчин и женщин было поровну. Отягощенный семейный анамнез по кардиомиопатиям был прослежен у 12 (85,7%) пациентов с сочетанием НКМП с ГКМП, у 12 (11,7%) пациентов с сочетанием НКМП с ДКМП и у 12 (12,8%) с изолированной формой НКМП. Семейный анамнез, отягощенный ВСС у родственника первой степени родства был у 6 (2,8%).

На момент постановки диагноза симптомы ХСН были у всех пациентов; у 65 (69,1%) ХСН на уровне I ФК NYHA определяли у пациентов с изолированной формой НКМП, что значимо различалось с сочетанием НКМП с другими кардиомиопатиями ($p < 0,001$), при которых преобладал II ФК ХСН NYHA: у 82 (79,6%) пациентов НКМП в сочетании с ДКМП и у 12 (85,7%) пациентов с НКМП в сочетании с ГКМП ($p < 0,001$). ХСН III ФК NYHA был зарегистрирован лишь у 15 (14,6%) пациентов с сочетанием НКМП с ДКМП.

Хроническая форма ФП присутствовала у 5 (35,7%) пациентов с сочетанием НКМП с ГКМП и у 35 (34%) пациентов с сочетанием НКМП с ДКМП, что было значимо больше ($p < 0,001$), чем у пациентов с изолированной формой НКМП — 11 (11,7%). Желудочковые аритмии (ЖЭС > 500 в сутки) значимо чаще регистрировали у пациентов с сочетанием НКМП с ГКМП по сравнению с изолированной формой заболевания ($p = 0,010$). ПБЛНПГ присутствовала у 37 (35,9%) пациентов с сочетанием НКМП с ДКМП и у 5 (35,7%) пациентов с сочетанием НКМП с ГКМП, тогда как у пациентов с изолированной формой НКМП была лишь у 10 (10,6%) ($p < 0,001$).

По данным ЭхоКГ-исследования медиана индекса объема ЛП была наибольшей у пациентов с сочетанием НКМП с ДКМП 55 [41; 71] мм/м² и значимо различалась с изолированной формой НКМП (31 [26; 39] мм/м², $p < 0,001$). Медиана ФВ ЛЖ составляла 30 [26; 37] % в группе пациентов с сочетанием НКМП с ДКМП, что было значимо ниже, чем у пациентов с изолированной НКМП ($p < 0,001$) и по сравнению с пациентами в группе сочетания НКМП с ГКМП (58 [41; 62] %, $p < 0,001$). Дилатация ЛЖ наблюдалась только у пациентов в группе с сочетанием НКМП с ДКМП: медиана КДР ЛЖ 68 [64; 72] мм; медиана КСР ЛЖ 58 [52; 63] мм, что было значимо больше, чем у пациентов с изолированной НКМП и у пациентов с сочетанием НКМП с ГКМП ($p < 0,001$).

При межгрупповом сравнении систолической функции ПЖ глобальная сократительная способность была значимо ниже у пациентов с сочетанием НКМП с ДКМП (ФИП — 36 [29; 41] %) в сравнении с пациентами с изолированной формой НКМП (ФИП — 45 [42; 49] %, $p < 0,001$). Количество пациентов с рестриктивным типом диастолической дисфункции было выше среди пациентов с сочетанием НКМП с ДКМП — 31 (36,9%) в сравнение с изолированной группой НКМП — 18 (22%).

По данным МРТ сердца систолическая дисфункция была более выраженной у пациентов с сочетанием НКМП с ДКМП (ФВ ЛЖ — 30 [22; 34] %) в сравнении с изолированной группой и в сочетании с ГКМП (ФВ ЛЖ — 54 [45; 60] %, 55 [43; 65] %, соответственно, $p < 0,001$). Показатели объемов ЛЖ, свидетельствующих о выраженной дилатации ЛЖ, были значимо выше у пациентов с сочетанием НКМП с ДКМП: медиана иКДО — 161 [136; 197] мл/м² и иКСО — 120 [91; 157] мл/м², в сравнении с пациентами с изолированной НКМП (иКДО — 99 [87; 112] мл/м² и иКСО — 43 [37; 57] мл/м²) и пациентами с сочетанием НКМП и ГКМП (иКДО — 89 [79; 122] мл/м² и иКСО — 46 [27; 70] мл/м², $p < 0,001$).

По данным МРТ с отсроченным контрастированием фиброз миокарда чаще определялся у пациентов с сочетанием НКМП и ДКМП — 57 (55,9%) и у пациентов с сочетанием НКМП и ГКМП — 11 (78,6%). Медиана объема фиброза миокарда по отношению к объему миокарда в этих группах составила 25 [8; 25] % и 25 [13; 41] %, соответственно, что было значимо выше, чем у пациентов с изолированной НКМП — 8 [5; 20] %, $p < 0,005$.

Таблица 1. Распределение исходных клинических и структурно-функциональных показателей в зависимости от клинических форм НКМП
Table 1. Distribution of initial clinical, structural and functional parameters depending on the clinical forms of NCCM

Исходные параметры	Все пациенты с НКМП, n=211	Пациенты с изолированной формой НКМП, n=94	Пациенты с НКМП/ДКМП, n=103	Пациенты с НКМП/ГКМП, n=14	Значение p
Клинические характеристики					
Возраст установки диагноза, лет	37 [28; 50]	34 [24; 48]	40 [31; 50]	37 [34; 46]	0,171
Пол, n (%)					<0,001 ¹⁻²
Ж	72 (34,1)	43 (45,7)	22 (21,4)	7 (50)	
М	139 (65,9)	51 (54,3)	81 (78,6)	7 (50)	
Семейная форма, n (%)	36 (17,1)	12 (12,8)	12 (11,7)	12 (85,7)	<0,001*
ФК СН НУНА					<0,001 ¹⁻²
I	73 (34,6)	65 (69,1)	6 (5,8)	2 (14,3)	
II	123 (58,3)	29 (30,9)	82 (79,6)	12 (85,7)	
III	15 (7,1)	0	15 (14,6)	0	
Наличие постоянной ФП, n (%)	51 (24,2)	11 (11,7)	35 (34)	5 (35,7)	0,001 ¹⁻²
Наличие ЖЭС >500 в сутки, n (%)	13 (7,2)	2 (2,4)	8 (9,4)	3 (25)	0,010 ¹⁻³
Наличие ПБЛНПГ, n (%)	52 (24,6)	10 (10,6)	37 (35,9)	5 (35,7)	<0,001 ¹⁻²
Показатели ЭхоКГ					
иОЛП, мл/м ²	40 [30; 57]	31 [26; 39]	55 [41; 71]	40 [31; 59]	<0,001 ¹⁻²
ФВ ЛЖ, %	43 [30; 55]	54 [49; 60]	30 [26; 37]	58 [41; 62]	<0,001 ⁺
КДР ЛЖ, мм	60 [55; 68]	55 [52; 59]	68 [64; 72]	48 [45; 57]	<0,001 ⁺
КСР ЛЖ, мм	48 [38; 58]	38 [32; 42]	58 [52; 63]	32 [29; 40]	<0,001 ⁺
ФИП, %	42 [34; 48]	45 [42; 49]	36 [29; 41]	48 [44; 49]	<0,001 ⁺
TAPSE, мм	19 [15; 21]	20 [18; 23]	16 [12; 19]	20 [19; 26]	<0,001 ⁺
СДЛА, мм рт.ст.	28 [22; 37]	24 [20; 29]	34 [26; 41]	28 [24; 33]	<0,001 ¹⁻²
Е/А	1.6 [1,2; 2,12]	1.5 [1,23; 1,82]	1.8 [1,13; 2,5]	1.48 [1,19; 2,4]	0,183
Число пациентов с Е/А ≥ 2	54 (30,2)	18 (22)	31 (36,9)	5 (38,5)	0,088
Показатели МРТ сердца					
ФВ ЛЖ, %	40 [30; 55]	54 [45; 60]	30 [22; 34]	55 [43; 65]	<0,001 ⁺
иКДО ЛЖ, мл	114 [96; 158]	99 [87; 112]	161 [136; 197]	89 [79; 122]	<0,001 ⁺
иКСО ЛЖ, мл	68 [43; 117]	43 [37; 57]	120 [91; 157]	46 [27; 70]	<0,001 ⁺
ФВ ПЖ, %	48 [42; 55]	53 [49; 58]	42 [36; 48]	55 [48; 56]	<0,001 ⁺
Наличие фиброза, n (%)	95 (45)	27 (28,7)	57 (55,9)	11 (78,6)	<0,001 [§]
% массы фиброза	25 [6; 25]	8 [5; 20]	25 [8; 25]	25 [13; 41]	0,005 [§]
Число сегментов с NC	4 [3; 6]	4 [3; 6]	4 [3; 6]	3 [2; 4]	0,037 ²⁻³

Примечание: данные представлены в виде n (%), Me [LQ; UQ]; НКМП – некомпактная кардиомиопатия; НКМП/ДКМП – некомпактная кардиомиопатия в сочетании с дилатационной кардиомиопатией; НКМП/ГКМП – некомпактная кардиомиопатия в сочетании с гипертрофической кардиомиопатией; ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности; ФП – фибрилляция предсердий; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; иОЛП – индекс объема левого предсердия; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; ФИП – фракция изменения площади правого желудочка; TAPSE – систолическая экскурсия в плоскости трикуспидального кольца; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; Е/А – отношение максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения; иКДО – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка; иКСО – индекс конечно-систолического объема левого желудочка; ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка; NC – некомпактный миокард;

¹⁻² – статистически значимые различия (p < 0,05) между группами 1 и 2 с поправкой на множественные сравнения;

¹⁻³ – статистически значимые различия (p < 0,05) между группами 1 и 3 с поправкой на множественные сравнения;

²⁻³ – статистически значимые различия (p < 0,05) между группами 2 и 3 с поправкой на множественные сравнения;

* – статистически значимые различия (p < 0,05) между группами 1 и 3 и группами 2 и 3 с поправкой на множественные сравнения;

[§] – статистически значимые различия (p < 0,05) между группами 1 и 2 и группами 1 и 3 с поправкой на множественные сравнения;

⁺ – статистически значимые различия (p < 0,05) между группами 1 и 2 и группами 2 и 3 с поправкой на множественные сравнения.

Notes: the data are presented as n (%), Me [LQ; UQ]; NCCM – non-compaction cardiomyopathy; NCCM/DCM – non-compaction cardiomyopathy in combination with dilated cardiomyopathy; NCCM/HCM – non-compaction cardiomyopathy in combination with hypertrophic cardiomyopathy; HF FC – functional class of heart failure; AF – atrial fibrillation; VPB – ventricular premature beats; LBBB – left bundle branch block; LV EF – left ventricular ejection fraction; LAVI – left atrial volume index; LV EDD – left ventricular end-diastolic diameter; LV ESD – left ventricular end-systolic diameter; FAC – fractional area change; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; sPAP – systolic pulmonary artery pressure; E/A – early to late diastolic transmitral flow velocity; LV EDVI – left ventricular end-diastolic volume index; LV ESVI – left ventricular end-systolic volume index; RV EF – right ventricular ejection fraction; NC – non-compacted myocardium;

¹⁻² – statistically significant differences (p < 0,05) between groups 1 and 2 adjusted for multiple comparisons;

¹⁻³ – statistically significant differences (p < 0,05) between groups 1 and 3 adjusted for multiple comparisons;

²⁻³ – statistically significant differences (p < 0,05) between groups 2 and 3 adjusted for multiple comparisons;

* – statistically significant differences (p < 0,05) between groups 1 and 3 and groups 2 and 3 adjusted for multiple comparisons;

[§] – statistically significant differences (p < 0,05) between groups 1 and 2 and groups 1 and 3 adjusted for multiple comparisons;

⁺ – statistically significant differences (p < 0,05) between groups 1 and 2 and groups 2 and 3, adjusted for multiple comparisons.

Соотношение NC/C не показало статистически значимых различий между группами, число сегментов с некомпактным миокардом было значимо больше в группе с изолированной формой НКМП и с сочетанием НКМП с ДКМП ($p=0,037$). Локализация некомпактных сегментов представлена на рисунке 1.

По данным ЭхоКГ и МРТ сердца некомпактный миокард чаще всего локализовался в верхушечных и среднежелудочковых сегментах передней, боковой и нижней стенки (более чем у 80 %) пациентов. Поражение средней части передней стенки ЛЖ, его перегородки и базальных сегментов встречалось значительно реже. Три и более сегмента были поражены у 167 (79,1%) пациентов. Среднее значение соотношения NC/C, измеренном при ЭхоКГ согласно критериям Jenni et al., в разных сегментах составило от 2,0 до 2,5, а измеренном при выполнении МРТ сердца согласно критериям Petersen et al., составило от 2,3 до 2,5.

Медиана наблюдения составила 36 мес. (от 6 до 211) За период наблюдения из 211 пациентов с НКМП у 24 (11,4%) были зарегистрированы неблагоприятные исходы, в том числе у 1 (0,5%) – ВСС, у 10 (4,7%) – ВСС с успешной реанимацией и установкой ИКД, 13 (6,2%) пациентам выполнена ОТС.

Анализ неблагоприятных исходов в зависимости от клинических форм НКМП представлен в таблице 2.

3-летняя выживаемость в зависимости от клинической формы представлена на рисунке 2.

ВСС наступила у 11 (5,2%) пациентов с ФК I-II NYHA, в том числе у 10 пациентов с успешной реанимацией и имплантацией ИКД через 23 (от 5 до 152) месяцев после установления диагноза. ОТС выполнена 13 пациентам с ФК III NYHA в сроки 30 (от 8 до 113) месяцев, после постановки диагноза в группе пациентов с сочетанием НКМП с ДКМП. Средний возраст на момент ВСС или ОТС составлял 37 ± 12 лет.

3-летняя выживаемость в группе пациентов с изолированной формой составила 98,9 (96,7–100) %, и значимо различалась с группой пациентов с сочетанием НКМП с ДКМП 86,5 (79,6–94) %, и с группой пациентов с сочетанием НКМП с ГКМП 72,9 (50,7–100) %, $p<0,001$. Тогда как 3-летняя выживаемость в группе с сочетанием НКМП с ДКМП и НКМП с ГКМП между собой значимо не различались (табл. 3).

Таблица 2. Исходы в зависимости от клинических форм НКМП
Table 2. Outcomes depending on the clinical forms of NCCM

Исходы	Изолированная НКМП, n=94	НКМП/ДКМП, n=103	НКМП/ГКМП, n=14
ВСС без имплантации ИКД, n (%)	–	1 (1)	–
ВСС с успешной реанимацией и имплантацией ИКД, n (%)	1 (1,1)	6 (5,8)	3 (21,4)
ОТС, n (%)	–	13 (12,6)	–

Примечание: НКМП – некомпактная кардиомиопатия; НКМП/ДКМП – некомпактная кардиомиопатия в сочетании с дилатационной кардиомиопатией; НКМП/ГКМП – некомпактная кардиомиопатия в сочетании с гипертрофической кардиомиопатией; ВСС – внезапная сердечная смерть; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ОТС – ортотопическая трансплантация сердца; n – количество пациентов

Notes: NCCM – non-compaction cardiomyopathy; NCCM/DCM – non-compaction cardiomyopathy in combination with dilated cardiomyopathy; NCCM/HCM – non-compaction cardiomyopathy in combination with hypertrophic cardiomyopathy; SCD – sudden cardiac death; ICD – implantable cardioverter defibrillator; OHT – orthotopic heart transplantation; n – number of patients

Таблица 2. Исходы в зависимости от клинических форм НКМП
Table 2. Outcomes depending on the clinical forms of NCCM

Группа	Трехлетняя выживаемость (95% ДИ)
Изолированная НКМП	98,9 (96,7–100)
НКМП/ДКМП	86,5 (79,6–94)
НКМП/ГКМП	72,9 (50,7–100)

Примечание: НКМП – некомпактная кардиомиопатия; НКМП/ДКМП – некомпактная кардиомиопатия в сочетании с дилатационной кардиомиопатией; НКМП/ГКМП – некомпактная кардиомиопатия в сочетании с гипертрофической кардиомиопатией; ДИ – доверительный интервал

Notes: NCCM – non-compaction cardiomyopathy; NCCM/DCM – non-compaction cardiomyopathy in combination with dilated cardiomyopathy; NCCM/HCM – non-compaction cardiomyopathy in combination with hypertrophic cardiomyopathy; CI – confidence interval



Рисунок 1. Распределение вовлеченных сегментов при НКМП
Figure 1. Distribution of the involved segments in NCCM

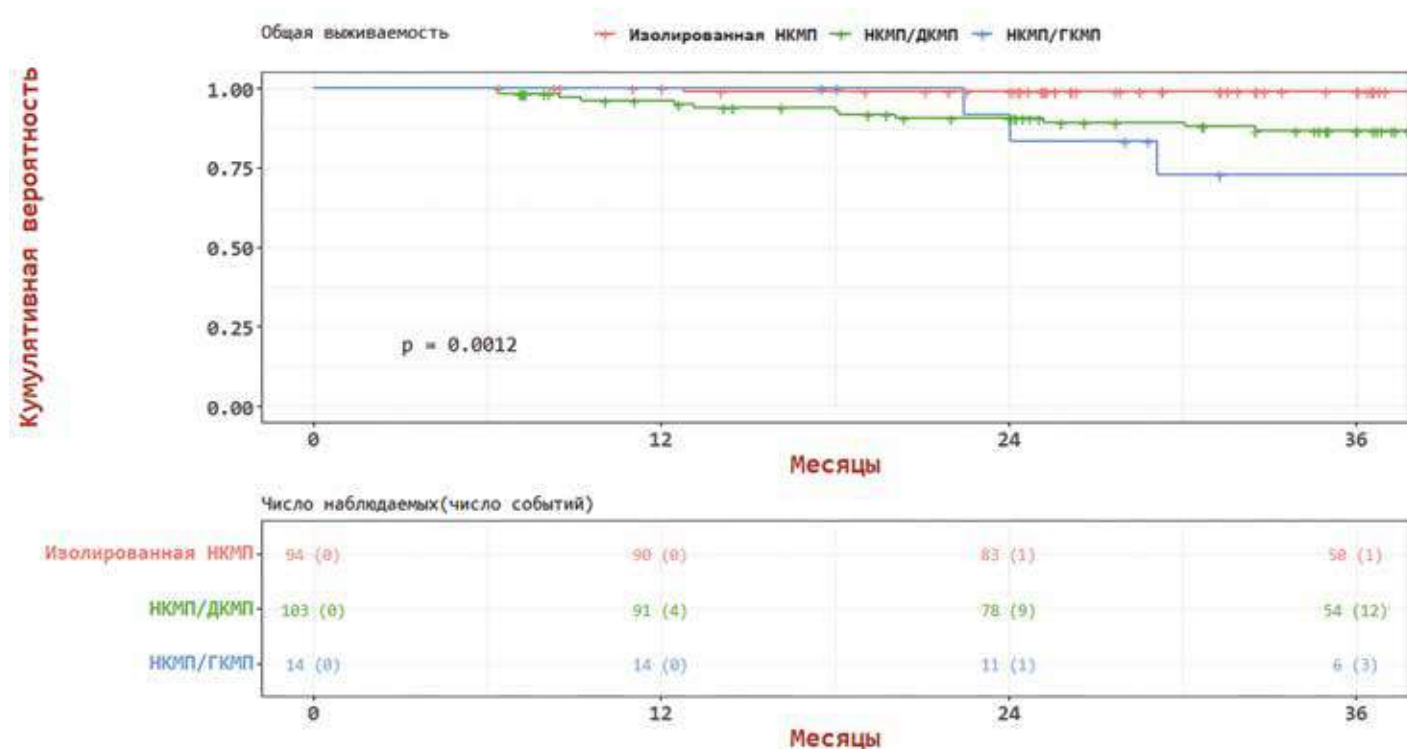


Рисунок 2. Трехлетняя выживаемость от клинической формы НКМП
Figure 2. Three-year survival of different clinical forms of NCCM

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании представлен анализ данных 211 пациентов с НКМП в виде изолированного типа у 94 (44,5%) или в сочетании с ДКМП у 103 (48,8%) и ГКМП у 14 (6,6%) пациентов. Наши данные показывают, что 24 (11,4%) пациента перенесли неблагоприятные исходы, в том числе у 1 (0,5%) — ВСС, у 10 (4,7%) — ВСС с успешной реанимацией и установкой ИКД, 13 (6,2 %) пациентам выполнена ОТС в первые 30 месяцев после постановки диагноза.

Полученные нами данные согласуются с данными других когортных исследований. В недавно опубликованном метаанализе [19], включающем 28 исследований и 2501 пациентов с НКМП

(средний возраст 46 ± 7 лет, медиана наблюдения 2,9 лет) данные о частоте ОТС были доступны в 14 исследованиях, включавших 1576 пациентов, медиана наблюдения 2,8 (92,4–4,9) года. Общая частота ОТС составляла 1,24 (95% ДИ, 0,98–1,5) на 100 человеко-лет. Данные по желудочковым аритмиям и имплантации ИКД были представлены в 19 исследованиях, включающих 1445 пациентов (медиана [IQR] наблюдения 2,8 [2,4–3,8] года). Общая частота событий составила 2,17 (95% ДИ, 1,78–2,56) на 100 человеко-лет.

Сравнение данные двух крупнейших исследований [20, 21], опубликованных на сегодняшний день с данными исследуемой когорты обобщены в таблице 4.

Таблица 2. Исходы в зависимости от клинических форм НКМП
Table 2. Outcomes depending on the clinical forms of NCCM

Характеристика	Stollberger et al.	Waning et al.	Исследуемая когорта
Число пациентов, n	273	275	211
Мужчин, n (%)	193 (70,7)	148 (53,8)	139 (65,9)
Возраст при постановке диагноза, лет	53 ± 16	45 [33; 56]	37 [28; 50]
Медиана наблюдения, лет/месяцы	7.4 ± 5.7 *	25 [4; 58] #	36 [6; 211] #
Наличие желудочковой аритмии, n (%)	39 (14,3)	16 (5,8)	15 (7,1)
Симптомы ХСНII-III NYHA, n (%)	110 (40,3)	59 (21,5)	138 (65,4)
ВСС, n (%)	13 (4,8)	-	1 (0,5)
Имплантация КД, n (%)	35 (12,8)	12 (4,4)	10 (4,7)
ОТС, n (%)	6 (2,2)	6 (2,2)	13 (6,2)
Смерть от кардиальных причин, n (%)	39 (14,3)	16 (5,8)	2 (0,9)

Примечание: * – медиана представлена в годах; # – медиана представлена в месяцах; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ВСС – внезапная сердечная смерть; КД – кардиовертер-дефибриллятор; ОТС – ортотопическая трансплантация сердца

Notes: * – median is presented in years; # – median is presented in months; CHF – chronic heart failure; SCD – sudden cardiac death; CD – cardioverter-defibrillator; OHT – orthotopic heart transplantation

Основными отличиями в рассматриваемых когортах были случаи ВСС – 13 (4,8%) в исследовании Stollberger et al. против 1 (0,5%) в исследуемой когорте, а также в смертности от кардиальных причин – 39 (14,3%) в исследовании Stollberger et al., 16 (5,8) в исследовании Waning et al. против 2 (0,9%) в исследуемой когорте. Длительное наблюдение показало более высокую частоту прогрессирования ХСН до ФК II-III NYHA и частоту выполнения ОТС в исследуемой когорте по сравнению с данными Stollberger et al. и Waning et al. Второй по частоте была ВСС, составившая 4,8% в других когортах, в нашей когорте составила лишь 1 (0,5%) пациентов, 13 (6,2%) пациентам были имплантированы ИКД.

Анализ 3-летней выживаемости пациентов с НКМП в зависимости от клинической формы показал, что 3-летняя выживаемость в группе пациентов с изолированной формой составила 98,9 (96,7-100) %, и значимо различалась с группой пациентов с сочетанием НКМП с ДКМП 86,5 (79,6-94) %, и с группой пациентов с сочетанием НКМП с ГКМП 72,9 (50,7-100) %, $p < 0,001$. Тогда как 3-летняя выживаемость в группе с сочетанием НКМП с ДКМП и НКМП с ГКМП между собой значимо не различались.

Важно отметить факт, что в данной когорте пациентов сочетанием НКМП с ГКМП выживаемость составила 72,9 (50,7-100) %, и была ниже, чем у пациентов с изолированной НКМП (98,9 [96,7-100] %), $p = 0,001$. Основной причиной неблагоприятных исходов в этой группе пациентов были жизнеугрожающие аритмии, с развитием ВСС и имплантацией ИКД ($n = 3$, [21,4%]), что отмечалось и в других исследованиях [22]. Точно также выживаемость пациентов с НКМП в сочетании с ДКМП была ниже (86,5 [79,6-94] %), чем у пациентов с изолированной НКМП (98,9 [96,7-100] %), $p = 0,001$. Основной причиной неблагоприятных исходов в этой группе пациентов были жизнеугрожающие аритмии с развитием ВСС и имплантацией ИКД ($n = 6$, [5,8%]), а также прогрессирование ХСН до терминальной стадии с необходимостью выполнения ОТС ($n = 13$, [12,6%]) пациентов. Мы пришли к выводу, что наличие сочетания НКМП с другими кардиомиопатиями предсказывает риск неблагоприятных клинических исходов.

Таким образом, прогноз изолированной формы НКМП в целом благоприятный и 3-летняя выживаемость в нашем исследовании составила 98,9 (96,7-100) %. Наличие сочетания НКМП с другими кардиомиопатиями предсказывает риск неблагоприятных клинических исходов и 3-х летняя выживаемость сочетания НКМП с ДКМП составила 86,5 (79,6-94) %, а при сочетании НКМП с ГКМП 72,9 (50,7-100) %, что может быть полезным при выборе стратегии ведения пациентов с НКМП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113:1807-16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287>
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
- Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2046-72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1644>
- Arbustini E, Weidemann F, Hall J. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1840-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.030>
- Arbustini E, Favalli V, Narula N, Serio A, Grasso M. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(9):949-66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.096>
- Bharucha T, Lee KJ, Daubeney PE, et al. NACCS (National Australian Childhood Cardiomyopathy Study) Investigators. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(21):2302-10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.552>
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;386:813-25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61282-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61282-4)
- Sandhu R, Finkelhor RS, Gunawardena DR, Bahler RC. Prevalence and Characteristics of Left Ventricular Noncompaction in a Community Hospital Cohort of Patients with Systolic Dysfunction. *Echocardiography*. 2008; 25, 8–12. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2007.00560.x>
- Samantha B Ross, Katherine Jones, Bianca Blanch, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of left ventricular non-compaction in adults, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 14, 7 April 2020, Pages 1428–1436. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz317>
- Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;386(9995):813-25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61282-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61282-4)
- Vaidya VR, Lyle M, Miranda WR, et al. Long-Term Survival of patients with left ventricular noncompaction. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(2):e015563. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015563>
- Zemrak F, Raisi-Estabragh Z, Khanji MY, et al. Left ventricular hypertrabeculation is not associated with cardiovascular morbidity or mortality: insights from the Eurocmr Registry. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:158. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00158>
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathological characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001; 86 (6): 666–71. <https://doi.org/10.1136/heart.86.6.666>
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):101–5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.045>
- Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *European Heart Journal*. 2010;31(9):1098–104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp595>
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108. <https://doi.org/10.1016/j.euje.2005.12.014>
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.r-project.org/index.html>
- Aung N, Doimo S, Ricci F, et al. Prognostic Significance of Left Ventricular Noncompaction: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1):e009712. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009712>
- Stollberger C, Wegner C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction, cardiac phenotype, and neuromuscular disorders. *Herz*. 2019;44(7):659-665. English. <https://doi.org/10.1007/s00059-018-4695-1>
- van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):711-722. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.019>
- Комиссарова С.М., Ринейская Н.М., Чакова Н.Н., Ниязова С.С. Смешанный фенотип: некомпактный миокард левого желудочка и гипертрофическая кардиомиопатия. *Кардиология*. 2020;60(4):137-145. [Komissarova S.M., Rineiska N.M., Chakova N.N., Niyazova S.S. Overlapping Phenotype: Left Ventricular non-Compaction and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Kardiologiya*. 2020;60(4):137-145. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n728>



*Тазина С.Я.¹, Беляев И.А.², Федорова Т.А.¹, Семенов Н.А.¹, Тазин С.А.¹

ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ: ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ИНДАПАМИД/ПЕРИНДОПРИЛА И АМЛОДИПИН/ПЕРИНДОПРИЛА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

¹ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва 119991, Российская Федерация

²Медицинский центр (преморбидных и неотложных состояний) ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка», ул. Большая Оленья, д. 8 А, г. Москва 107014, Российская Федерация

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за связь с редакцией: Тазина Серафима Яковлевна, д.м.н., профессор кафедры терапии Института профессионального образования, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва 119991, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-5369-987X>

Беляев Игорь Александрович, старший врач-специалист медицинского отдела, <https://orcid.org/0000-0002-4371-0550>

Федорова Татьяна Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры терапии Института профессионального образования, <https://orcid.org/0000-0003-1762-6934>

Семенов Наталья Александровна, к.м.н., доцент кафедры терапии Института профессионального образования, <https://orcid.org/0000-0002-7884-8955>

Тазин Святослав Алексеевич, студент 4 курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, <https://orcid.org/0000-0002-5386-2443>

РЕЗЮМЕ

В статье, на примере двух клинических случаев, рассматриваются вопросы тяжести течения COVID-19 в зависимости от наличия заболеваний сердечно-сосудистой системы и эффективности их лечения. Рандомизированные клинические исследования и метаанализы, посвященные коронавирусной инфекции, свидетельствуют о большей вероятности развития тяжелых форм COVID-19 у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, старших возрастных групп, с коморбидной патологией, среди которой важное место занимают артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД). В тоже время, адекватно подобранная терапия сопутствующих заболеваний с учетом ее эффективности, безопасности и влияния на прогноз может уменьшить число неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции. Ключевую роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), поэтому блокаторы РААС остаются препаратами первого ряда в лечении кардиологических больных. Эксперты Европейского общества кардиологов, Американской коллегии кардиологов, Российского кардиологического общества подтверждают важность продолжения терапии этим классом препаратов у пациентов, уже получающих

их по показаниям (АГ, ИБС, ХСН), в период COVID-19 и подчеркивают опасность их отмены у пациентов высокого риска. При этом большинство больных нуждается в назначении нескольких групп лекарственных средств, воздействующих на взаимодополняющие патогенетические механизмы. В рамках обсуждения клинических случаев показано, что причина отсутствия достижения контроля АД в реальной клинической практике — это монотерапия или не оптимальная комбинированная терапия с доминирующим назначением свободных допустимых, но не рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов. Оптимизация терапевтического режима с использованием фиксированных комбинаций индапамид/периндоприла или амлодипин/периндоприла позволила достичь эффективного снижения АД по данным рутинного измерения и суточного мониторинга АД, уменьшения его межвидной вариабельности, повысить приверженность пациентов к проводимому лечению и соблюдению режимов терапии. В период пандемии COVID-19 использование таких препаратов становится наиболее актуальным.

Ключевые слова: артериальная гипертония, вариабельность артериального давления, сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19, фиксированная комбинация индапамид/периндоприла (Нолипрел), фиксированная комбинация амлодипин/периндоприла (Престанс), клинический случай.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов и финансирование статьи. Публикация подготовлена при информационной и финансовой поддержке фармацевтической компании Сервье, что не повлияло на мнение авторов.

✉ TAZIN.RE@YANDEX.RU

Для цитирования: Тазина С.Я., Беляев И.А., Федорова Т.А., Семенов Н.А., Тазин С.А. Два клинических случая: опыт клинического применения фиксированных комбинаций индапамид/периндоприла и амлодипин/периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией во время пандемии COVID-19. Евразийский кардиологический журнал. 2022;(2):118-122, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-118-122>

Рукопись получена: 01.03.2022 | Принята к публикации: 13.04.2022



© ООО «ИнтерМедсервис», 2022

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Serafima Ia. Tazina¹, Igor A. Belyaev², Tatyana A. Fedorova¹, Natalya A. Semenenko¹,
Svyatoslav A. Tazin¹

TWO CASE REPORTS: CLINICAL EXPERIENCE WITH FIXED COMBINATIONS OF INDAPAMIDE/PERINDOPRIL AND AMLODIPINE/PERINDOPRIL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DURING THE COVID-19 PANDEMIC

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya st., Moscow 119991, Russian Federation

² P.V. Mandryka central military hospital, Medical Center (Premorbid and Emergency Conditions), 8 A Bolshaya Olenya st., Moscow 107014, Russian Federation

Information about authors:

*Corresponding author: Serafima Ia. Tazina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, Institute of Professional Education, 8/2 Trubetskaya st., Moscow 119991, Russian Federation, tazin.re@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5369-987X>

Igor A. Belyaev, Senior Medical Specialist, <https://orcid.org/0000-0002-4371-0550>

Tatyana A. Fedorova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, Institute of Professional Education, <https://orcid.org/0000-0003-1762-6934>

Natalya A. Semenenko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Professional Education, <https://orcid.org/0000-0002-7884-8955>

Svyatoslav A. Tazin, 4th year student of the Institute of Clinical Medicine. N.V. Sklifosovsky, <https://orcid.org/0000-0002-5386-2443>

SUMMARY

The article, using the example of two clinical cases, discusses the severity of the course of COVID-19 depending on the presence of cardiovascular diseases and the effectiveness of their treatment. Randomized clinical trials and meta-analyses of the coronavirus infection indicate a greater likelihood of developing severe forms of COVID-19 in patients with high and very high cardiovascular risk, in older age groups, with comorbid pathology, especially with arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF), diabetes mellitus (DM). Considering effectiveness, safety and influence on the prognosis, an adequately selected therapy for concomitant diseases can reduce the number of adverse outcomes of the coronavirus infection. A key role in the development and progression of cardiovascular pathology is played by the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), so RAAS blockers remain the first-line medicine in the treatment of cardiac patients. The experts of the European Society of Cardiology, the American College of Cardiology and the Russian Society of Cardiology confirm the im-

portance of continuing therapy with this class of medicine in patients having already received RAAS blockers according to such indications as AH, CHD and CHF during COVID-19 and emphasize the danger of their cancellation in high-risk patients. Most patients need to take several groups of medicine which affect complementary pathogenetic mechanisms. It is shown that the reason for the lack of achieving blood pressure control in clinical practice is monotherapy or non-optimally combined therapy of free acceptable but not rational combinations of antihypertensive medicine. Optimization of the therapeutic regimen using fixed combinations of indapamide/perindopril and amlodipine/perindopril has made it possible to achieve an effective reduction in blood pressure according to routine measurement and ambulatory blood pressure monitoring, to reduce blood pressure variability, to increase patients' adherence to the treatment. The use of such medicine is becoming the most relevant during the COVID-19 pandemic.

Key words: psoriasis, cardiovascular risk, cardiovascular disease, myocardial infarction, stroke, hypertension, case report.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship.

Conflict of Interest and funding for the article. Manuscript was prepared with the Servier pharmaceutical company informational and financial support that didn't impact on authors' opinion.

✉ TAZIN.RE@YANDEX.RU

For citation: Serafima Ia. Tazina, Igor A. Belyaev, Tatyana A. Fedorova, Natalya A. Semenenko, Svyatoslav A. Tazin. Two case reports: clinical experience with fixed combinations of indapamide/perindopril and amlodipine/perindopril in patients with arterial hypertension during the COVID-19 pandemic. Eurasian heart journal. 2022;(2):118-122 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-118-122>

Received: 01.03.2022 | **Accepted:** 13.04.2022



© LLC «InterMedservis», 2022

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

В феврале 2020 года в терминологии заболеваний появилась новая нозология — COVID-19. Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, быстро распространилась по всему земному шару и превратилась в глобальную пандемию. На 20 февраля 2022 года в мире зарегистрировано более 400 миллионов заболевших и почти 6 миллионов летальных исходов [1]. К факторам, способствующим тяжелому течению заболевания, относят сочетание артериальной гипертензии (АГ) с пожилым возрастом, ожирением и/или сахарным диабетом [2]. Высокое систолическое АД (САД) и пульсовое АД, а также нестабильный контроль САД/ДАД (вариабельность АД) независимо связаны с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая смертность, госпитализацию в отделения интенсивной терапии и сердечную недостаточность (СН) у пациентов с COVID-19 [3].

Взгляды на патогенез АГ в последние годы претерпели существенные изменения. В настоящее время заболевание рассматривается не только как болезнь хронического повышения АД, но и как сложный комплекс взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений [4]. Большинство исследователей указывает на важную роль неспецифического воспаления в развитии и прогрессировании заболевания [5]. По-видимому, АГ может усиливать воспалительный профиль у пациентов с COVID-19, что в сочетании с другими факторами риска приведет к ее более тяжелому течению.

Особенности SARS-CoV-2 инфекции у пациентов с АГ представлены в работе G. Yang et al. (2020) [6]. Ретроспективное, сравнительное исследование показало, что при наличии АГ, тяжелое течение COVID-19 наблюдается почти у четверти пациентов, а смертность составляет 10,3%, что почти в 2 раза больше, чем при нормотензии (6,4%). Проведенный анализ концентрации интерлейкинов и С-реактивного белка (СРБ) выявил значительное нарастание величины маркеров у пациентов с повышенными цифрами АД и снижение показателей на фоне терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Препараты, влияющие на РААС, являются основными в лечении АГ. Данные мета-анализа проф. Y. Wang et al (2021) [7], где анализировались пациенты с АГ и COVID-19, принимающие и не принимающие ИАПФ/БРА подтвердили, что терапия ИАПФ/БРА была связана с более низким риском смертности и респираторной поддержки. На фоне использования этой группы препаратов не выявлено существенного увеличения АПФ2, белка, который SARS-CoV-2 использует для входа в клетки-мишени [8], а снижение концентрации ангиотензина II обеспечивает хорошую органопroteкцию [9].

Эксперты Европейского общества кардиологов, Американской коллегии кардиологов, Российского кардиологического общества подтверждают важность продолжения терапии блокаторами РААС у пациентов, уже получающих их по показаниям (АГ, ИБС, ХСН), в период COVID-19 инфекции и подчеркивают опасность отмены указанных классов препаратов у пациентов высокого риска [2, 10, 12].

Приводим клинические наблюдения, демонстрирующие, что в период пандемии COVID-19 своевременное назначение оптимальной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, приверженность пациентов к лечению приобретают особую важность и актуальность, а использование комбинированной терапии, включающей фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, является эффективным и безопасным.

Пациент К., 69 лет, наблюдается в Медицинском центре ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» с 2008 г.

Более 15 лет страдает эссенциальной АГ с максимальными подъемами АД до 160/100 мм рт. ст. В 2011 г. заболевание осложнилось острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК)

по ишемическому типу с бульбарными нарушениями. С этого момента начал принимать периндоприл 5 мг и ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг. АД не контролировал. Пациент длительное время имел избыточную массу тела (ИМТ = 35,92 кг/м²), нарушение толерантности к глюкозе, гиперхолестеринемию. В начале 2021 г. диагностирован сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП) 3Б и сердечная недостаточность (СН) IIA стадии.

27.02.2021 г. у пациента выявлена коронавирусная инфекция. Проводилась амбулаторная терапия, однако сохранялась фебрильная лихорадка, прогрессировала одышка, в связи с чем 03.03.2021 г. был госпитализирован. При поступлении выявлено массивное поражение легочной ткани на уровне КТ-4 (90%). В реанимационном отделении проводились неинвазивная кислородная поддержка, биологическая и антикоагулянтная терапия, пульс-терапия метилпреднизолоном. В дальнейшем лечение глюкокортикостероидами и антикоагулянтами было продолжено в условиях инфекционного отделения. Достигнута положительная динамика коронавирусной инфекции, но наблюдались частые подьёмы АД до 190/110 мм рт. ст., декомпенсация сердечной недостаточности. Назначена терапия фиксированной комбинацией индапамид/периндоприл 1,25/5 мг, бисопрололом 2,5 мг утром, спиронолактоном 25 мг утром, розувастатином 5 мг вечером, на фоне которой состояние больного улучшилось, и он был переведен в стационар медицинской реабилитации.

В реабилитационном центре проведены дополнительные лабораторные и инструментальные обследования.

ЭКГ: ритм синусовый 64 в мин., признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

ЭХО-КГ: дилатация левого предсердия (46,3 мл/м²) и левого желудочка (КСР — 44 мм, КДР 62 мм), умеренная симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка, ФВ 58%. СДЛА — 32 мм рт. ст. Поражение клапанного аппарата, зоны акинезии отсутствуют.

По данным лабораторных исследований в динамике достигнута позитивная коррекция нефропатии (повышение СКФ с 38,26 мл/мин/1,73м² до 58,93 мл/мин/1,73м² по СКД-EPI), зафиксированы целевые уровни гликированного гемоглобина (8,0%), снижение ЛПНП менее 1,8 ммоль/л.

На компьютерной томограмме органов грудной клетки выявлено сохранение зон консолидации легочной ткани до 75%, в связи с чем проведен повторный курс терапии системными глюкокортикостероидами и антикоагулянтами с положительным эффектом. Также проводились лечебная физкультура, гипербарическая оксигенация, терапия, назначенная в инфекционном стационаре, которая оставалась в прежнем объеме.

При выписке отмечено уменьшение одышки, отсутствие периферических отеков, стабилизация АД на уровне 120–130/80 мм рт. ст.

В дальнейшем пациент регулярно принимал индапамид/периндоприл 1,25/5 мг, бисопролол 2,5 мг утром, спиронолактон 25 мг утром, розувастатин 5 мг вечером, АСК 75 мг вечером, пероральные гипогликемические препараты (эмпаглифлозин 10 мг, ситаглиптин 100 мг). Во время планового осмотра терапевтом в декабре 2021 г. у пациента отмечалось удовлетворительное самочувствие, отсутствие признаков декомпенсации кровообращения. Зафиксированы нормальные цифры АД (130/80 мм рт. ст.) и ЧСС (68 в мин). Антигипертензивная терапия, включающая фиксированную комбинацию индапамид/периндоприл, обеспечила стойкую нормотензию по данным СМАД: в период бодрствования показатели систолического, диастолического и пульсового АД составили 125,6, 83,3 и 42,2 мм рт. ст., соответственно, во время сна — 109,6, 70,8 и 38,9 мм рт. ст., соответственно. Значимых изменений ЧСС не выявлено.

Представленный клинический случай показывает важность своевременного назначения антигипертензивной терапии с учетом ее эффективности, безопасности и влияния на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Залогом успешного лечения является также приверженность пациента к проводимой терапии. У наблюдавшегося больного позднее обращение за медицинской помощью, несоблюдение рекомендаций по изменению образа жизни, отсутствие контроля углеводного обмена и течения АГ способствовали прогрессированию заболевания и развитию ассоциированных клинических состояний (ОНМК, СН, ХБП). Выявленные патологические изменения явились факторами риска крайне тяжелого течения коронавирусной инфекции, которая в свою очередь привела к декомпенсации кардиоваскулярной патологии. Нестабильному течению АГ и нарастанию симптомов недостаточности кровообращения способствовало также длительное использование высоких доз системных глюкокортикостероидов. Правильно подобранная терапия COVID-19, СН, сахарного диабета 2 типа, начало приема высокоэффективной фиксированной комбинации индапамид/периндоприла (Нолипрел А Форте, ООО Сервье РУС, Российская Федерация), позволили уменьшить проявления недостаточности кровообращения, нефропатии и стойко нормализовать показатели АД.

Пациентка М., 70 лет, наблюдается в Медицинском центре ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» с 2000 г.

С 52-летнего возраста страдает гипертонической болезнью, сопровождающейся периодическим повышением АД до 170/100 мм рт. ст. Привычные цифры АД — 100–110/60 мм рт. ст. В 2008 году диагностирована ИБС в форме стабильной стенокардии II ФК, в 2012 г. — постоянная форма фибрилляции предсердий (CHA2DS2-Vasc — 5 баллов, HAS-BLED — 3 балла) и СН IIБ стадии. Также в анамнезе хронический вирусный гепатит С, достигнута стойкая ремиссия заболевания. Длительное время принимала периндоприл 5 мг в сутки, небиволол 2,5 мг утром, аписабан 5 мг 2 раза в сутки, спиронолактон 25 мг утром, периодически — торасемид 10 мг. Проведенные плановые обследования подтверждали эффективность назначенной терапии, однако в 2020 году больная начала принимать препараты нерегулярно и за медицинской помощью не обращалась.

В январе 2021 г. на фоне повышения АД до 180/100 мм рт. ст. возникли головная боль, кратковременная потеря сознания, диэнцефальная, выраженное головокружение, в связи с чем экстренно госпитализирована в реанимационное отделение. Клиническая картина заболевания и результаты МРТ головного мозга позволили диагностировать ОНМК по ишемическому типу в вертебробазилярном бассейне. Терапия сосудистыми, ноотропными, антикоагулянтными и гипотензивными препаратами привела к обратному развитию неврологической симптоматики, однако обращала на себя внимание сохраняющаяся АГ с выраженной вариабельностью показателей. По данным СМАД: сидя среднесуточное систолическое АД составило 147,2±14,5 мм рт. ст., диастолическое — 85,1±8,9 мм рт. ст., ЧСС — 81,4±8,3 уд/мин; стоя — 147,7±15,1 мм рт. ст., 85,4±9,2 мм рт. ст., 86,4±8,3 уд/мин., соответственно. Назначена фиксированная комбинация амлодипин/периндоприла 5/5 мг 1 раз в сутки, продолжена терапия небивололом, аписабаном, спиронолактоном, торасемидом в прежних дозировках.

В апреле 2021 г. госпитализирована в кардиологическое отделение для обследования. При осмотре: состояние удовлетворительное, признаков декомпенсации ИБС и СН нет, АД 100/70 мм рт. ст. ЧСС 68 в мин.

Лабораторные исследования, включавшие общий анализ крови, мочи, гликемический профиль, гормоны щитовидной железы — в пределах нормальных показателей. В биохимиче-

ском анализе крови отмечалось повышение уровня АЛТ и АСТ до 74 ЕД.

ЭХО-КГ: дилатация левого (50,2 мл/м²) и правого (38,4 мл/м²) предсердий, концентрическая гипертрофия и диастолическая дисфункция левого желудочка, ФВ сохранена — 58%, СДЛА = 27 мм рт. ст. Незначительные фиброзные изменения створок митрального и аортального клапанов, зон нарушения сократимости не выявлено.

ХМ-ЭКГ: постоянная форма фибрилляции предсердий с ЧСС 65 в мин.

СМАД: сидя среднесуточное систолическое АД составило 109,2±7,1 мм рт. ст., диастолическое — 73,1±5,7 мм рт. ст., ЧСС — 72,1±5,3 уд/мин, стоя — 110,1±7,9 мм рт. ст., 78,2±6,0 мм рт. ст., ЧСС — 78,1±5,3 уд/мин, соответственно.

УЗДГ периферических сосудов: гемодинамически незначимые стенозы подключичной артерии (30%) и устьев обеих сонных артерий (30%).

Больной рекомендовано продолжить ранее назначенную терапию.

С 02.11.2021 по 16.11.2021 г. пациентка находилась на амбулаторном лечении в связи с подтвержденной коронавирусной инфекцией. Заболевание характеризовалось легкой формой течения с умеренным интоксикационным синдромом (эпизоды лихорадки до 37,8 °С в течение первых 3 суток болезни), скудной респираторной симптоматикой и не требовало коррекции терапии. Обращали на себя внимание стойко нормальные показатели АД, компенсация недостаточности кровообращения, отсутствие приступов стенокардии, нарастания неврологической симптоматики.

Таким образом, своевременно назначенная и правильно подобранная терапия сопутствующих заболеваний может уменьшить тяжесть течения коронавирусной инфекции. Необходим тщательный контроль течения кардиоваскулярной патологии с целью оценки эффективности и безопасности проводимой терапии. Особого внимания заслуживают пациенты высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, оптимизация терапевтического режима у которых улучшает прогноз и создает предпосылки для высокой приверженности пациента к проводимому лечению. Перевод больной на фиксированную комбинацию амлодипин/периндоприла (Престанс, ООО Сервье РУС, Российская Федерация) обеспечил выраженный антигипертензивный эффект, регулярный прием препарата, снижение межвизитной вариабельности АД, что имело важное значение в период коронавирусной инфекции.

Обширные данные многочисленных рандомизированных контролируемых исследований показали, что для достижения целевых показателей АД, снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности большинству пациентов требуется прием, по меньшей мере, двух антигипертензивных средств, воздействующих на взаимодополняющие патогенетические механизмы [4]. Привлечено внимание к проблеме различий АД между визитами как на этапе скрининга/диагностики АГ, так и на этапе длительного наблюдения за больными. Значительная вариабельность АД у пациентов с COVID-19 является фактором риска госпитальной летальности и должна учитываться при подборе терапии [11]. Фиксированные комбинации индапамид/периндоприла (Нолипрел А форте) и амлодипин/периндоприла (Престанс) в полной мере отвечают этим требованиям. Каждый из компонентов комбинации имеет широкую доказательную базу, а ее антигипертензивная эффективность подтверждена в крупных международных исследованиях. В период пандемии COVID-19 использование таких препаратов становится наиболее актуальным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. COVID-19 coronavirus pandemic statistic. Электронный ресурс, <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2—care pathways, treatment, and follow-up, 2021 Dec 2; cvab343. <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvab343>
3. Ran J., Song Y., Zhuang Z., Han L., Zhao S., Cao P. et al. Blood pressure control and adverse outcomes of COVID-19 infection in patients with concomitant hypertension in Wuhan, China. *Hypertens Res.* 2020;43(11):1267-1276. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-00541-w>
4. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. [Arterial hypertension in adults. *Clinical Guidelines* 2020. *Russian Journal of Cardiology* 2020;25(3):3786 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
5. Barbaro N.R., Fontana V., Modolo R., De Faria A.P., Sabbatini A.R., Fonseca F. et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press.* 2015;24:7-13. <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.940710>
6. Yang G., Tan Z., Zhou L., Yang M., Peng L., Liu J. et al. Effects of angiotensin II receptor blockers and ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: a single-center retrospective study. *Hypertension.* 2020;76:51-58. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143>
7. Wang Y., Chen B., Li Y., Zhang L., Wang Y., Yang S. et al. The use of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors is associated with a lower risk of mortality in hypertensive COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2021;93:1370-1377. <https://doi.org/10.1002/jmv.26625>
8. Sriram K., Insel P.A. Risk of ACE inhibitor and ARB usage in COVID19: Evaluating the evidence. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020;108:236-241. <https://doi.org/10.1002/cpt.1863>
9. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46:586-590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
10. Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П. и соавт. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801. [Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3801. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
11. Nam Jong-Ho, Park Jong Il, Kim Byung-Jun, Kim Hun-Tae, Lee Jung-Hee et al. Clinical impact of blood pressure variability in patients with COVID-19 and hypertension. *Blood Pressure Monitoring.* 2021; 26(5):348-356 <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000544>
12. Bozkurt B., Kovacs R., Harrington B. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. *J Card Fail.* 2020 May; 26(5): 370. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.013>



Бейшенкулов М.Т., *Чазымова З.М., Калиев К.Р., Токтосунова А.К., Мадярова Ы. М., Дадабаев М.Х.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТА С КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Национальный Центр Кардиологии и Терапии им. академика Мирсаида Миррахимова,
ул. Тоголок Молдо 3, г. Бишкек 720040, Кыргызстан

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за связь с редакцией: Чазымова Залина Магамедовна, старший научный сотрудник отделения ургентной кардиологии и реанимации, Национальный Центр Кардиологии и Терапии им. академика Мирсаида Миррахимова, ул. Тоголок Молдо 3, г. Бишкек 720040, Кыргызстан, chzalina88@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4979-2286>

Бейшенкулов Медет Таштанович, профессор, д.м.н., заведующий отделением ургентной кардиологии и реанимации НЦКиТ им. академика Мирсаида Миррахимова, urgcard@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3005-8145>

Калиев Каныбек Рысбекович, научный сотрудник отделения ургентной кардиологии и реанимации НЦКиТ им. академика Мирсаида Миррахимова, dissmed@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5329-452X>

Токтосунова Айпери Камильевна, научный сотрудник отделения ургентной кардиологии и реанимации НЦКиТ им. академика Мирсаида Миррахимова, aiperi1771@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2979-3126>

Мадярова Ырыскуль Мысыровна, младший научный сотрудник отделения ургентной кардиологии и реанимации НЦКиТ им. академика Мирсаида Миррахимова, yrys2002@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2121-8669>

Дадабаев Мурат Хасанович, профессор, д.м.н., заведующий отделением рентгенхирургии сердца и сосудов НЦКиТ им. академика Мирсаида Миррахимова, dadmed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5825-2866>

РЕЗЮМЕ

Развитие сердечной недостаточности у любого пациента вызывает множество опасений в виду резкого ухудшения качества жизни последнего. Приводится описание клинического случая пациента с тяжелой сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Уникальность продемонстрированного случая заключалась в появлении возможности не только в сохранении оставшихся ресурсов сердечной мышцы, но и в значительном восстановлении систолической функции сердца на фоне адекватной консервативной терапии. В статье представлен клинический случай успешного восстановления сократительной функции сердца при ишемической кардиомиопатии на фоне адекватной консервативной терапии без применения механической реваскуляризации миокарда. Установка диагноза не сопровождалась затруднениями. Пациенту проведены электрокардиография, эхокардиография, коронароангиография, лабораторные исследования. По результатам обследования установлен диагноз коронарной болезни сердца с развитием тяжелой декомпенсированной сердечной недостаточности на фоне резко сниженной фракции выброса левого желудочка с уровнем

мозгового натрийуретического пептида 286 пг/мл. Результаты коронароангиографии не выявили критических стенозов коронарных артерий, в связи с чем пациенту была проведена только медикаментозная терапия. Современное лечение хронической сердечной недостаточности (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, антагонист альдостерона, петлевые диуретики, бета-блокаторы, глифлазины) позволило достичь хорошего клинического результата. По данным контрольного обследования спустя 12 месяцев от установки диагноза и начала терапии показатели ЭХОКГ демонстрировали значительное уменьшение объемных показателей левого желудочка (КДО ЛЖ уменьшился с 220 мл³ до 94 мл³; КСО ЛЖ — с 162 мл³ до 50 мл³), восстановление фракции выброса ЛЖ с 17% (Simpson) до 42% (Simpson). Результаты 6-минутного теста ходьбы, проведенного пациенту, соответствовали третьему функциональному классу сердечной недостаточности (по классификации NYHA). Безусловно, лечение и наблюдение будут продолжены и дальше, но полученные уже на этом этапе результаты могут позволить рассчитывать на достаточно благоприятный прогноз в судьбе пациента.

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, эхокардиография, клинический случай.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование статьи не осуществлялось.

✉ URG CARD@GMAIL.COM

Для цитирования: Бейшенкулов М.Т., Чазымова З.М., Калиев К.Р., Токтосунова А.К., Мадярова Ы. М., Дадабаев М.Х. Случай успешной консервативной терапии тяжелой сердечной недостаточности у пациента с коронарной болезнью сердца: клинический случай. Евразийский кардиологический журнал. 2022;(2):124-128, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-124-128>

Рукопись получена: 14.02.2022 | Принята к публикации: 11.04.2022



© Бейшенкулов М.Т., Чазымова З.М., Калиев К.Р., Токтосунова А.К., Мадярова Ы. М., Дадабаев М.Х., 2022

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Medet T. Beishenkulov, *Zalina M. Chazymova, Kanybek R. Kaliev, Aiperi K. Toktosunova, Yryskul M. Madyarova, Murat Kh. Dadabaev

A CASE OF SUCCESSFUL CONSERVATIVE THERAPY OF PATIENT WITH SEVERE HEART FAILURE CAUSED BY ISCHEMIC HEART DISEASE: CASE REPORT

Mirsaid Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, 3 Togolok Moldo st., Bishkek 720040, Kyrgyzstan

Information about authors:

*Corresponding author: **Zalina M. Chazymova**, researcher of the department of Urgent cardiology and reanimation, Mirsaid Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, 3 Togolok Moldo st., Bishkek 720040, Kyrgyzstan, chzalina88@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4979-2286>

Medet T. Beishenkulov, Dr. of Sci. (Med.), professor, the head of the department of Urgent cardiology and reanimation, Mirsaid Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, urgcard@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3005-8145>

Kanybek R. Kaliev, researcher of the department of Urgent cardiology and reanimation, Mirsaid Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, dissmed@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5329-452X>

Aiperi K. Toktosunova, junior researcher of the department of Urgent cardiology and reanimation, Mirsaid Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, aiperi1771@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2979-3126>

Yryskul M. Madyarova, junior researcher of the department of Urgent cardiology and reanimation, Mirsaid Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, yrys2002@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2121-8669>

Murat Kh. Dadabaev, Dr. of Sci. (Med.), professor, the head of the Department of Heart and Vascular Radiology, Mirsaid Mirrakhimov National Center for Cardiology and Therapy, dadmed@mail.com.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5825-2866>

SUMMARY

The development of heart failure in any patient causes a lot of concerns in view of the deterioration of quality of life of the latter. A clinical case of a patient with severe heart failure with a low left ventricular ejection fraction is described. The uniqueness of the demonstrated case consisted in the possibility of not only preserving the remaining resources of the heart muscle, but also in a significant restoration of systolic heart function due to adequate conservative therapy. The article presents a clinical case of successful restoration of contractile function of the heart in ischemic cardiomyopathy against the background of adequate conservative therapy. The diagnosis was not accompanied by difficulties. The patient underwent electrocardiography, echocardiography, coronary angiography, laboratory tests. According to the results patient was diagnosed with severe decompensated heart failure with reduced ejec-

tion fraction caused by coronary heart disease with NT-proBNP level of 286 ng/L. The results of coronary angiography did not reveal critical stenosis of the coronary arteries, and therefore the patient underwent drug treatment. Guideline-directed medical therapy treatment of chronic heart failure (angiotensin converting enzyme inhibitors, aldosterone antagonist, loop diuretics, beta-blockers, SGLT2 inhibitors) has allowed to achieve a good clinical result. Twelve months after beginning of the treatment left ventricular volume dimensions had changed significantly (LVEDV decreased from 220ml³ to 94ml³; LVESV from 162ml³ to 50 ml³), improvement of left ventricular ejection fraction from 17% to 42% (by Simson). The assessed 6-minute walk test showed functional class III according to the NYHA classification.

Key words: ischemic cardiomyopathy, chronic heart failure, echocardiography, case report.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship.

Conflict of Interest. No conflict of interest to declare.
Funding for the article: none.

✉ URG CARD@GMAIL.COM

For citation: Medet T. Beishenkulov, *Zalina M. Chazymova, Kanybek R. Kaliev, Aiperi K. Toktosunova, Yryskul M. Madyarova, Murat Kh. Dadabaev. A case of successful conservative therapy of patient with severe heart failure caused by ischemic heart disease: case report. Eurasian heart journal. 2022;(2):124-128 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-124-128>

Received: 14.02.2022 | **Accepted:** 11.04.2022



© Medet T. Beishenkulov, Zalina M. Chazymova, Kanybek R. Kaliev, Aiperi K. Toktosunova, Yryskul M. Madyarova, Murat Kh. Dadabaev, 2022

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Наличие сердечной недостаточности (СН) зачастую связано с уменьшением продолжительности жизни пациента, повышенным риском повторных госпитализаций и незапланированных визитов к врачу, а также ухудшением его качества жизни [1]. Данные обстоятельства становятся все более важной проблемой общественного здравоохранения, а также серьезным и постоянно растущим социально-экономическим бременем государства [2]. СН диагностируется у каждого второго пациента из 100 взрослых в общей популяции, и более чем у одного из десяти лиц в возрасте 70 лет и старше [3]. Истинная распространенность СН, вероятно, ближе к 4%, поскольку она часто не распознается или диагностируется неправильно, особенно у пожилых людей. Абсолютное число пациентов, живущих с СН, увеличивается из-за общего старения населения, глобального роста населения, улучшения выживаемости после коронарных событий и диагностики СН, а также увеличения распространенности факторов риска сердечной недостаточности [4].

Термин «болезнь сердца» относится к нескольким типам сердечных заболеваний. В Европе сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смерти населения, примерно четыре миллиона смертей в год (47% всех смертных случаев), что обходится экономике Евросоюза примерно в 196 миллиардов евро в год, данная проблема столь же распространена во всем мире [5,6]. Тем не менее, благодаря значительным достижениям в диагностике и лечении сердечной недостаточности, появились новые возможности, когда можно предотвратить и вылечить последнюю.

В качестве примера приводим следующий клинический случай: пациент К., 59 лет, обратился в отделение urgentной кардиологии НЦКиТ имени академика Мирсаида Миррахимова с жалобами на появление одышки при минимальных физических нагрузках. Из анамнеза выяснено: опрос по опроснику Роузе ранее отрицательный. Пациент ведет щадящий образ жизни, большие физические нагрузки не выполняет. В течение последнего месяца стал замечать появление и нарастание усталости, одышки. Последнюю неделю одышка стала беспокоить в покое,

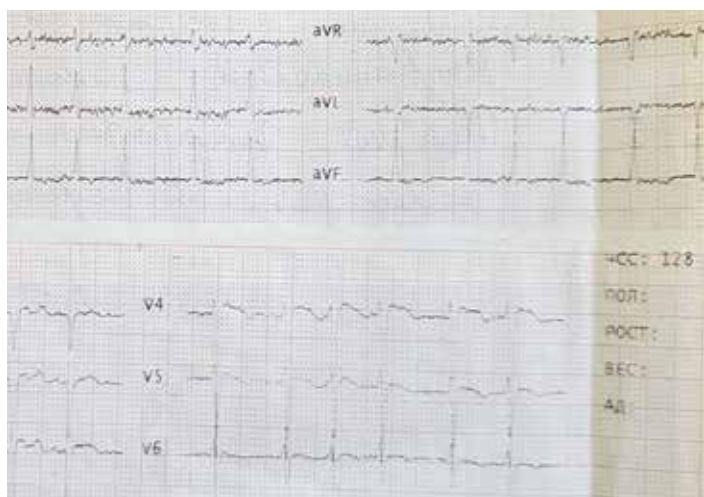
часто в ночные часы. В связи с чем нарастала постоянная слабость, утомляемость, снижение интеллектуальной работоспособности. При объективном осмотре: состояние пациента тяжелое, сознание ясное. Отмечаются симметричные, плотные отеки нижних конечностей до уровня колен. Аускультативно – в легких влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких, частота дыхания 24 в минуту, сатурация кислорода 91%. Сердечные тоны приглушены, неритмичные, ЧСС 118 ударов в минуту, дефицит пульса 12 ударов в минуту, артериальное давление 115/70 мм рт. ст. На снятой ЭКГ: фибрилляция предсердий, ЧСС 128 в минуту (рис. 1).

Факторы риска коронарной болезни сердца: мужской пол, возраст, курение (стаж более 30 лет). С учетом наличия у пациента признаков декомпенсированной сердечной недостаточности, пациент госпитализирован в отделение urgentной кардиологии. В ходе обследования больному проведена ЭХОкардиография (ЭХОКГ) (табл. 1), где выявлены признаки дилатации желудочков и предсердий, значительное снижение сократительной способности левого желудочка.

Лабораторные показатели крови: гемоглобин 155 г/л, скорость клубочковой фильтрации 74 мл/мин/1,73 м², глюкоза крови натощак 5,0 ммоль/л, спектр липидов: общий холестерин 3,5 ммоль/л, триглицериды 0,97 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 0,83 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 2,2 ммоль/л, тропонин крови 0,0 нг/мл, мозговой натрийуретический пептид 286 пг/мл.

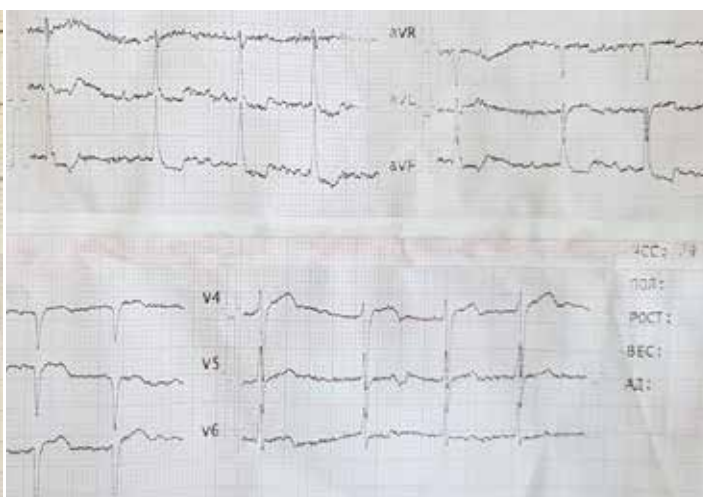
Больному выставлен предварительный диагноз: Коронарная болезнь сердца. Ишемическая кардиомиопатия. Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность. Пароксизмальная ночная одышка. Фибрилляция предсердий, постоянная тахисистолическая форма. Хроническая болезнь почек С2. Расчет шкал CHA2DS2-VASc 1,8% (2 балла), HAS-BLED 3% (1 балл).

Ультразвуковая диагностика сосудов шеи выявила наличие атеросклеротического поражения общей сонной артерии, брахиоцефального ствола, сонных артерий со стенозированием просвета от 28 до 32%.



ЭКГ при поступлении: фибрилляция предсердий, ЧСС 118 ударов в минуту. Полувертикальное положение электрической оси сердца. Сочетанная гипертрофия обоих желудочков с нарушением процессов реполяризации.

Electrocardiogram upon admission: atrial fibrillation, Heart Rate 118 beats per minute. Semi-vertical position of the electrical axis of the heart. Combined hypertrophy of both ventricles with violation of repolarization processes.



ЭКГ при выписке: фибрилляция предсердий, ЧСС 78 ударов в минуту. Полувертикальное положение электрической оси сердца. Признаки гипертрофии обоих желудочков с нарушением процессов реполяризации.

Electrocardiogram at discharge: atrial fibrillation, Heart Rate 78 beats per minute. Semi-vertical position of the electrical axis of the heart. Signs of hypertrophy of both ventricles with violation of repolarization processes.

Рисунок 1. Электрокардиограмма пациента К
Figure 1. Electrocardiogram of patient K

Таблица 1. Данные ЭХОКГ пациента К.
Table 1. Patient K's ECHO Cardiogram data

Параметр	Показатель		
	исходно	при выписке	спустя 12 месяцев
Левое предсердие, см	4,5	4,1	3,6
Объем левого предсердия, мл/м ²	50	68,5	40
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл ³	220	204	94
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл ³	162	155	50
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,9	6,0	5,0
Конечно-систолический размер ЛЖ, см	5,1	4,8	4,6
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,0	1,0	1,0
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,0	1,0	1,0
Фракция выброса ЛЖ, % (Simpson)	17	24	42
Переднезадний размер ПЖ, см	3,2	3,2	3,0
Правое предсердие, см	5,2x5,0	5,0x4,6	3,6x2,8
Среднее легочное артериальное давление, мм рт. ст.	38	30	28
Дополнительные особенности	Диффузный гипокинез стенок ЛЖ	Диффузный гипокинез стенок ЛЖ	Умеренный диффузный гипокинез стенок ЛЖ

Коронароангиография (КАГ) пациента показала: правый тип кровообращения, ствол без поражений, передняя нисходящая артерия — кальциноз, тандем стеноз в проксимальной трети 50–75%, стеноз в средней трети 50%, TIMI III; огибающая ветвь — стеноз в устье 30%, TIMI III; правая коронарная артерия — стеноз в средней трети до 50%, TIMI III. (рис. 2). С учетом сохранения достаточного кровотока по передней нисходящей артерии (TIMI III), решено оставить пациента на медикаментозной терапии.

Пациенту подключена терапия соответственно международным рекомендациям лечения коронарной болезни сердца, осложненной сердечной недостаточностью: антиагрегант (ацетил-

салициловая кислота 75 мг/сут), антикоагулянт (ривароксабан 15 мг/сут), дигоксин, статин (аторвастатин 40 мг/сут), диуретик (торасемид 20 мг/сут, фуросемид 20 мг/сут), ингибитор ангиотензин превращающего фермента (рамиприл 2,5 мг/сут), бета-блокатор (карведилол 6,25 мг/сут), антагонист альдостерона (спиронолактон 25 мг/сут). В связи с кардиомегалией, длительностью фибрилляции предсердий, нежеланием пациента от различных методов восстановления синусового ритма воздержались. В результате проведенного лечения в течение 12 дней, удалось достигнуть компенсации признаков сердечной недостаточности, пациент был активизирован до ходьбы по коридору до 50 метров. С улучшением состояния и рекомендациями выписан домой.



Передняя нисходящая артерия
Anterior descending artery

Правая коронарная артерия
Right coronary artery

Рисунок 2. Коронароангиография пациента К. исходно
Figure 2. Coronary angiography of patient K. the original



Передняя нисходящая артерия
Anterior descending artery

Правая коронарная артерия
Right coronary artery

Рисунок 3. Коронароангиография пациента К. спустя 12 месяцев
Figure 3. Coronary angiography of patient K. after 12 months

Спустя 12 месяцев пациенту проведено контрольное обследование, которое демонстрировало значительное улучшение эхокардиографических показателей: уменьшение объемных показателей ЛП – с 68,5 мл/м² до 40 мл/м², ЛЖ – КДО ЛЖ с 220 мл³ до 94 мл³; КСО ЛЖ с 162 мл³ до 50 мл³; в итоге улучшение сократительной способности ЛЖ, так фракция выброса ЛЖ с 17% (Simpson) спустя 12 месяцев достигла 42% (Simpson) (табл. 1).

Контроль КАГ через 12 месяцев показала: правый тип кровообращения, ствол – кальциноз, стеноз в проксимальной трети 30%; передняя нисходящая артерия – выраженный кальциноз, тандем стеноз в проксимальной трети 50-75%, стеноз в средней трети 50%, TIMI III; огибающая ветвь – стенозы в устье и проксимальной трети 30%, TIMI III; правая коронарная артерия – неровность контуров, TIMI III. (рис. 3). С учетом сохранения достаточного кровотока по передней нисходящей артерии (TIMI III), решено оставить пациента на медикаментозной терапии.

Лабораторные данные: гемоглобин 137 г/л, скорость клубочковой фильтрации 78 мл/мин/1,73 м², глюкоза крови натощак 5,2 ммоль/л, спектр липидов: общий холестерин 3,8 ммоль/л, триглицериды 1,2 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,0 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 2,2 ммоль/л, мозговой натрийуретический пептид 95 пг/мл, гормоны щитовидной железы в пределах нормы. С учетом отсутствия достижения целевых уровней липопротеидов низкой плотности к лечению добавлен эзетимиб 10 мг, а также к его стандартной терапии дополнительно подключен эмпаглитазин. Клинический статус сердечной недостаточности пациента соответствует третьему функциональному классу сердечной недостаточности (NYHA).

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный клинический случай интересен по нескольким причинам. Во-первых, это развитие тяжелой сердечной недостаточности на фоне сохраненного коронарного кровотока TIMI

III по данным коронароангиографии, при наличии тахисистолической формы фибрилляции предсердий. Последняя (фибрилляция предсердий), скорее всего, вложила большой вклад в поддержание и прогрессирование этого осложнения. Во-вторых, интересно, что при оптимальной медикаментозной терапии стандартными методами, при условии контроля частоты сердечных сокращений на фоне фибрилляции предсердий, удалось достижение компенсации клинического состояния, улучшения функционального статуса левого и правого желудочков по данным ЭХОКГ. Естественно, что при гемодинамически значимых стенозах коронарных артерий достичь таких результатов было бы невозможно. Приведенный случай демонстрирует, что придерживаясь международных рекомендаций по оптимальной медикаментозной терапии можно достичь достаточно хороших результатов в компенсации тяжелой сердечной недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Bohm M. et al. ESC 2021 guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42 (36): 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>
2. Groenewegen A., Rutten F.H., Hoes A.W. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22:1342-1356. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1858>
3. Hessel F.P. A review of the socioeconomic consequences of heart failure. *Cardiovasc Diagn. Ther.* 2021; 11(1): 254-262. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-291>
4. Jones N.R., Roalf A.K., Adoki I., Hobbs R.D., Taylor S.J. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2019; 21:1306-1325. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1594>
5. Sidney S., Gou A.S., Jaffe M.G., Solomon M.D., Ambrosi A.P., Rana J.S. et al. Association between US population aging and heart disease mortality since 2011 to 2017 *JAMA Cardiol* 2019; 4: 1280-1286. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4187>
6. Sabbah H.N. Silent disease progression in clinically stable heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(4):469-478. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.705>

ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АПИКСАБАНА И РИВАРОКСАБАНА В ЛЕЧЕНИИ ВТЭО

Ретроспективное когортное исследование

Венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО), включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболию легочной артерии (ТЭЛА), – распространенная патология сердечно-сосудистой системы. От 20% до 28% пациентов сталкиваются с рецидивами ВТЭО в течение 5 лет после первоначальной постановки диагноза. Международные клинические рекомендации по лечению ВТЭО предписывают назначение пероральных антикоагулянтов для снижения риска рецидивов ВТЭО. К пероральным антикоагулянтам относятся прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) и антагонисты витамина К (АВК). ПОАК по сравнению с варфарином обладают такими преимуществами, как минимальное взаимодействие с другими лекарственными средствами, более низкая частота кровотечений, фиксированная дозировка, отсутствие необходимости регулярного лабораторного мониторинга. В связи с вышесказанным ПОАК становятся препаратами выбора для антикоагулянтной терапии. В отсутствие прямых сравнений интересны данные наблюдательных исследований. Представляем Вам результаты масштабного ретроспективного исследования, в котором оценивалась эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с ривароксабаном у пациентов с ВТЭО (Dawwas, G. K. et al., 2021).

REAL CLINICAL PRACTICE DATA: COMPARISON OF THE EFFICACY AND SAFETY OF APIXABAN AND RIVAROXABAN IN THE TREATMENT OF VTE

Retrospective cohort study

Venous thromboembolic complications (VTEC), including deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), are common pathologies of the cardiovascular system. Between 20% and 28% of patients experience recurrent VTE within 5 years of initial diagnosis. International clinical guidelines for the treatment of VTE prescribe oral anticoagulants to reduce the risk of recurrent VTE. Oral anticoagulants include direct oral anticoagulants (DOACs) and vitamin K antagonists (VKAs). DOACs have advantages over warfarin such as minimal interaction with other drugs, lower bleeding rate, fixed dosage, no need for regular laboratory monitoring. In connection with the above, DOACs are becoming the drugs of choice for anticoagulant therapy. In the absence of direct comparisons, data from observational studies are of interest. We present you the results of a large retrospective study evaluating the efficacy and safety of apixaban versus rivaroxaban in patients with VTEC (Dawwas, G. K. et al., 2021).

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

- У взрослых пациентов с ВТЭО, которые впервые принимали апиксабан, частота рецидивов ВТЭО, а также внутричерепных и желудочно-кишечных кровотечений была ниже, чем у пациентов, которые впервые принимали ривароксабан.
- Эти данные дают основания для предположений о том, что апиксабан обладает более высокой эффективностью и более благоприятным профилем безопасности по сравнению с ривароксабаном и может рассматриваться как препарат выбора для антикоагулянтной терапии ВТЭО.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективное когортное исследование были включены сведения медицинского обслуживания, полученные из базы данных медицинского страхования в США. Исследование проводилось среди взрослых пациентов с ВТЭО, которым впервые был назначен апиксабан или ривароксабан в период с 1 января 2015 года по 30 июня 2020 года. Первичной конечной точкой эффективности были выбраны рецидивы ВТЭО, определяемые как сочетание ТГВ и ТЭЛА. Первичной конечной точкой безопасности было выбрано сочетание желудочно-кишечного и внутричерепного кровотечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены данные о 49 900 пациентах с ВТЭО, среди которых 28 287 пациентов впервые получали апик-

сабан, 21 613 — ривароксабан. Для проведения статистического анализа с использованием метода Propensity score matching (PSM, метод корректировки исходных данных для получения более достоверных результатов сравнения) были отобраны две сопоставимые группы: 18 618 пациентов в группе апиксабана и 18 618 пациентов в группе ривароксабана. Медиана наблюдения составила 102 дня (25-й, 75-й процентиля: 30, 128 дней) в группе апиксабана и 105 дней (25-й, 75-й процентиля: 30, 140 дней) в группе ривароксабана.

Клинические исходы эффективности

В сопоставимой выборке рецидивы ВТЭО наблюдались у 475 из 18 618 пациентов, получавших апиксабан (8,9 случая на 100 человеко-лет) и у 595 из 18 618 пациентов, получавших ривароксабан (11,4 случая на 100 человеко-лет). С помощью статистического метода псевдорандомизации PSM было показано, что применение апиксабана по сравнению с применением ривароксабана ассоциировалось с более низкой частотой рецидивов ВТЭО (отношение рисков [ОР] 0,77, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,69–0,87) (рис. 1).

Абсолютное снижение вероятности повторного эпизода ВТЭО при применении апиксабана по сравнению с применением ривароксабана составило 0,006 (95% ДИ 0,005–0,011) в течение 2 месяцев и 0,011 (95% ДИ 0,011–0,013) в течение 6 месяцев после начала лечения. Риски рецидива ВТЭО при приеме апиксабана по сравнению с ривароксабаном были сопоставимы как для случаев ТГВ (ОР 0,85, 95% ДИ 0,74–0,97), так и для случаев ТЭЛА (ОР 0,59, 95% ДИ 0,39–0,91).

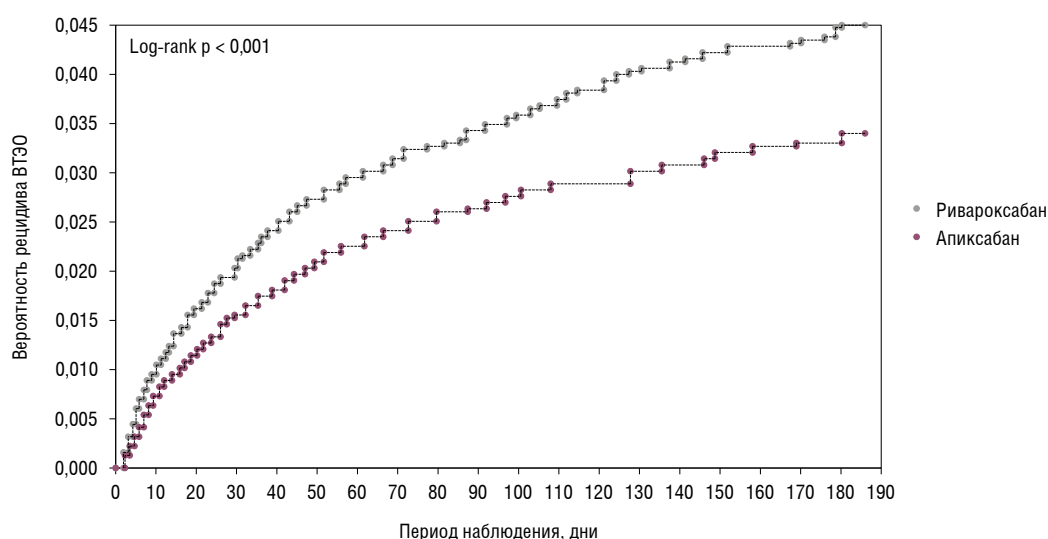


Рисунок 1. Накопительный риск рецидива ВТЭО при приёме аписабана или ривароксабана
Figure 1. Cumulative risk of recurrent VTE with apixaban and rivaroxaban

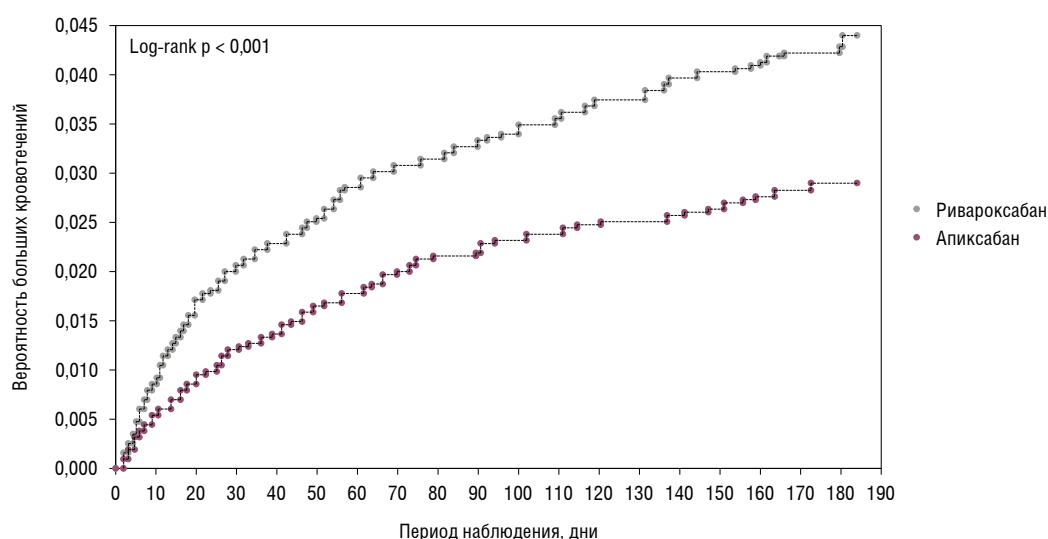


Рисунок 2. Накопительный риск кровотечений при приёме аписабана или ривароксабана
Figure 2. Cumulative risk of bleeding with apixaban and rivaroxaban

Клинические исходы безопасности

В сопоставимой выборке желудочно-кишечные и внутричерепные кровотечения наблюдались у 386 из 18 618 пациентов в группе аписабана (7,2 случаев на 100 человеко-лет) и у 577 из 18 618 пациентов в группе ривароксабана (11,0 случаев на 100 человеко-лет). Применение аписабана ассоциировалось с более низкой частотой кровотечений по сравнению с применением ривароксабана (ОР 0,60, 95% ДИ 0,53–0,69) (рис. 2).

Абсолютное снижение вероятности желудочно-кишечного и внутричерепного кровотечения при применении аписабана по сравнению с ривароксабаном составило 0,011 (95% ДИ 0,010–0,011) в течение 2 месяцев и 0,015 (95% ДИ 0,013–0,015) в течение 6 месяцев после начала лечения. Риски кровотечений при приёме аписабана по сравнению с ривароксабаном были сопоставимы для желудочно-кишечных (ОР 0,60, 95% ДИ 0,53–0,69) и внутричерепных (ОР 0,54, 95% ДИ 0,14–1,20) кровотечений.

БОЛЕЕ ПОДРОБНО ВЫ МОЖЕТЕ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНФОРМАЦИЕЙ ПО ССЫЛКЕ

Dawwas G.K., Leonard C.E., Lewis J.D., Cuker A. Risk for Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding With Apixaban Compared

With Rivaroxaban: An Analysis of Real-World Data. *Annals of Internal Medicine* 2022 Jan;175(1):20-28, <https://doi.org/10.7326/m21-0717>, Epub 2021 Dec 7. PMID: 34871048.

Служба Медицинской Информации: Medinfo.Russia@Pfizer.com.
 Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer в России: www.pfizermedinfo.ru

Copyright 2022 Пфайзер Россия. Все права защищены. Информация предназначена только для специалистов здравоохранения Российской Федерации.
 ООО «Пфайзер Инновации»
 123112, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С), 22 этаж
 Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00
 PP-ELI-RUS-1705 04.04.2022



КАЛЕНДАРЬ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

June 2022			
31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection	Athens, Greece	17.06.2022-20.06.2022	https://esh2022.eu/
July 2022			
Bridging Basic and Translational Science in Cardiovascular Disease	Chicago, Illinois	25.07.2022-28.07.2022	https://professional.heart.org/en/meetings/basic-cardiovascular-sciences
August 2022			
ESC Congress 2022	Barcelona, Spain + On-line	26.08.2022-29.08.2022	https://digital-congress.escardio.org/esc-congress?_ga=2.197440294.801348448.1652136207-992869232.1652136207
September 2022			
Hypertension Scientific Sessions 2022	San Diego, California	07.09.2022-10.09.2022	https://professional.heart.org/en/meetings/hypertension
British and Irish Hypertension Society Annual Meeting	York, UK	12.09.2022-14.09.2022	https://bihsoc.org/events/2022-annual-scientific-meeting/
I International Conference "Cardioreumatology"	On-line	22.09.2022	http://cardio-eur.asia/conferences/23_sep_2021
October 2022			
ISH 2022 Scientific Meeting	Kyoto, Japan	12.10.2022-16.10.2022	https://www.ish2022.org/
International Conference of the Eurasian Association of Cardiologists "Controversial and unresolved issues of cardiology 2022"	Moscow, Russia + On-line	19.10.2022-20.10.2022	http://cardio-eur.asia/
November 2022			
III All-Russian Conference "Cardioneurology 2022"	On-line	17.11.2022	http://cardio-eur.asia/
December 2022			
X All-Russian Anniversary Congress "Pulmonary Hypertension – 2022"	Moscow, Russia + On-line	06.12.2022-16.12.2022	http://www.gipertonik.ru/kongress-5-dec-6-dec-2022