

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

12(4)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2016

Comparative analysis of all-cause and cardiovascular mortality in Moscow and Irkutsk
Сравнительный анализ общей и сердечно-сосудистой смертности населения в Москве и Иркутске

Высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии

Реализация медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака

Органопротективные эффекты серелаксина при тяжелой сердечной недостаточности

Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска

Приверженность к посещению ЛПУ и исходы острого коронарного синдрома

Диастолическая функция левого желудочка при кардиомиопатиях: роль скручивания сердца

Борьба с ожирением: «золотой стандарт» и новые горизонты

Применение антиаритмических средств у пожилых пациентов

**Теперь
в Web of Science**

Представлен в Web of Science, EMBASE, DOAJ, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования

www.rpcardio.com

**Р
Ф
К**

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2016; т.12, №4 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2016; v.12, N 4

Журнал зарегистрирован Роскомнадзором 12.04.2016
(ПИ №ФС 77-65339)

Соучредители – ФГБУ «ГНИЦ ПМ» МЗ РФ и физические лица

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы:

Каталог агентства «Роспечать» - 20168

Объединенный каталог «Пресса России», Интернет-каталог
агентства «Книга-Сервис», каталоги стран СНГ - 81306

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций
в печатном или электронном виде из журнала «Рациональная
Фармакотерапия в Кардиологии» допускается только с письменного
разрешения Издателя ООО «Столичная Издательская Компания»

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и
изданий ВАК

Представлен в Web of Science, EMBASE, DOAJ, Index Copernicus, Ulrich's
Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного
цитирования

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте
журнала www.rpcardio.com и на сайте Научной Электронной
Библиотеки www.elibrary.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая
может не совпадать с мнением редакции журнала

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 332
Тел. +7 (499) 553-68-47. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 332. Moscow 101990
Ph. +7 (499) 553-68-47. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

ООО «Технология ЦД»
119606, г. Москва, Проспект Вернадского, д.84. корп.2



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная
Издательская Компания»
107076, Москва, Стромынка, 19-2
Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)
E-mail: rpc@sticom.ru
URL: www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам Marketing and Sales Manager

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка Design, desktop publishing

Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Создание и поддержка сайта Web site is

NEICON (лаборатория Elpub) supported by NEICON (Elpub lab)
На платформе PKP OJS powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 24 августа 2016 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2016

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2016

Главный редактор

Бойцов С.А.

Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Заместители главного редактора

Драпкина О. М.

Марцевич С. Ю.

Оганов Р.Г.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Oganov R.G.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Смирнова М. И.

Executive Editor

Smirnova M.I.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Голоikov А. П. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Довгалевский П. Я. (Саратов)

Дошчичин В. Л. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Закирова А. Н. (Уфа)

Калинина А. М. (Москва)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Латфуллин И. А. (Казань)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Лукьянов М. М. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Никитин Ю. П. (Новосибирск)

Перова Н. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Ткачева О. Н. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Golikov A. P. (Moscow)

Gorbunov V.M (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zakirova A. N. (Ufa)

Kalinina A. M. (Moscow)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Latfullin I. A. (Kazan)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Loukianov M. M. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)

Perova N. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shalaev S. V. (Tyumen)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Международный редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджейрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джусипов А. К. (Алматы, Казахстан)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Коваленко В.Н. (Киев, Украина)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Цинамдзгвривили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

International Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Tsinamdzhvrihvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

С Правилами публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» можно ознакомиться на сайте www.rpcardio.com (раздел «Для авторов»). Все статьи, поступающие в редакцию для публикации, проверяются на плагиат

СОДЕРЖАНИЕ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- Сравнительный анализ общей и сердечно-сосудистой смертности населения в Москве и Иркутске**
Ф.И. Белялов, И.В. Самородская, С.В. Погодаева.....366
- Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования**
О.В. Гайсенюк, А.С. Леонов376
- Фильтрационная способность почек у больных подагрой**
Н.Н. Кушнаренко, Т.А. Медведева,
А.В. Говорин, М.Ю. Мишко380
- Высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии, выявленная методом оптической агрегометрии, и частота развития атеротромботических осложнений после стентирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике**
Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман,
П.В. Долотовская, Л.И. Малинова385
- Связь аритмий со структурными изменениями сердца и нарушениями его функции по данным эхокардиографии у взрослого населения Заполярья**
Е.В. Затонская, Г.В. Матюшин,
Н.Г. Гоголашвили, Н.Я. Новгородцева391
- Морфометрические изменения левого желудочка и особенности периферической гемодинамики у пациентов с резистентной артериальной гипертензией**
Р.Р. Кушхова, А.Г. Автандилов396
- ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ**
- Реализация медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака в Российской Федерации**
С.А. Бойцов, П.К. Яблонский, М.Г. Гамбарян,
О.А. Суховская, О.М. Драпкина403
- КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ**
- Органопротективные эффекты серелаксина у пациента с тяжелой декомпенсацией сердечной недостаточности**
Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде,
А.Е. Соловьёва, И.А. Мерай414
- СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ**
- Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска**
О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева424

CONTENTS**ORIGINAL STUDIES**

- Comparative analysis of all-cause and cardiovascular mortality in Moscow and Irkutsk**
F.I. Belyalov, I.V. Samorodskaya, S.V. Pogodaeva366
- The use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: cohort study data**
O.V. Gaisenyok, A.S. Leonov376
- Renal filtration function in patients with gout**
N.N. Kushnarenko, T.A. Medvedeva,
A.V. Govorin, M.Yu. Mishko380
- High residual platelet reactivity during dual antiplatelet therapy, found by optical aggregometry and the rate of atherothrombotic complications after coronary artery stenting in patients with ischemic heart disease in clinical practice**
N.F. Puchinyan, N.V. Furman,
P.V. Dolotovskaya, L.I. Malinova385
- The relationship of arrhythmias with structural and functional heart changes according to the echocardiography data in the adult population of the Arctic**
E. V. Zatonskaya, G.V. Matyushin,
N.G. Gogolashvili, N.Ya. Novgorodtseva391
- Morphometric changes of the left ventricle and characteristics of peripheral hemodynamics in patients with drug resistant hypertension**
R.R. Kushkhova, A.G. Avtandilov396
- PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH**
- The implementation of health care aimed at the cessation of tobacco use, treatment of tobacco dependence and consequences of tobacco consumption in the Russian Federation**
S.A. Boytsov, P.K. Yablonskiy, M.G. Gambaryan,
O.A. Sukhovskaya, O.M. Drapkina403
- NOTES FROM PRACTICE**
- Organoprotective effects of serelaxin in patients with severe decompensated heart failure**
Z.D. Kobalava, S.V. Villevalde,
A.E. Solov'jova, I.A. Merai414
- ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY**
- Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk**
O.M. Drapkina, O.N. Korneeva424

**СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений, качество терапии и ближайшие исходы острого коронарного синдрома: исследование в рамках регистра ЛИС-3
Ю.В. Семенова, Н.П. Кутишенко, А.В. Загребельный,
А.Д. Деев, М.Л. Гинзбург, С.Ю. Марцевич430

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Диастолическая функция левого желудочка при кардиомиопатиях с низкой фракцией выброса: роль скручивания при блокаде левой ножки пучка Гиса
Е.Н. Павлюкова, Д.А. Кужель,
Г.В. Матюшин, В.С. Лыткина435

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Применение ривароксана в реальной клинической практике: результаты проспективного наблюдательного исследования XANTUS у больных с фибрилляцией предсердий
С.Г. Канорский443

Борьба с ожирением: «золотой стандарт» и новые горизонты
О.М. Драпкина, Ю.В. Дуболазова, С.А. Бойцов450

Резистентная артериальная гипертензия: эпидемиология и факторы риска
И.Э. Денека, А.А. Светанкова, А.В. Родионов459

Клиническое значение новых оральных антикоагулянтов в профилактике тромботических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий: не все мечты сбываются
Ю.А. Бунин, С.В. Миклишанская465

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Применение антиаритмических средств у пожилых пациентов. Препараты I и II класса по классификации Вогана-Вильямса
Е.А. Ушкалова, С.К. Зырянов, К.Э. Затолочина,
А.П. Переверзев, Н.А. Чухарева471

ЮБИЛЕИ

К юбилею Алексея Петровича Голикова479

Поздравляем Аляру Нурмухаметовну Закирову!481

К юбилею Юрия Михайловича Позднякова483

ИНФОРМАЦИЯ

VI Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа 25-26 октября 2016 г.
Информационное письмо485

Новые данные реальной клинической практики вновь подтвердили высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата Ксарелто® у пациентов с фибрилляцией предсердий
Пресс-релиз компании Bayer487

Подписка на журнал489

**PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY
OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY**

Adherence to attendance at outpatient clinic, quality of prehospital therapy, and direct outcome of acute coronary syndrome: analysis within LIS-3 registry
Yu.V. Semenova, N.P. Kutishenko, A.V. Zagebelnyy,
A.D. Deev, M.L. Ginzburg, S.Yu. Martsevich430

INNOVATIVE CARDIOLOGY

Diastolic function of the left ventricle in patients with cardiomyopathy and low ejection fraction: the role of torsion in left bundle branch block
E.N. Pavlyukova, D.A. Kuzhel,
G.V. Matyushin, V.S. Lytkina435

POINT OF VIEW

Application of rivaroxaban in clinical practice: results of a prospective observational study XANTUS in patients with atrial fibrillation
S.G. Kanorskii443

Fighting with obesity: the "gold standard" and new horizons
O.M. Drapkina, Yu.V. Dubolazova, S.A. Boytsov450

Resistant hypertension: epidemiology and risk factors
I.E. Deneka, A.A. Svetankova, A.V. Rodionov459

Clinical significance of new oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation: not all dreams come true
Yu.A. Bunin, S.V. Miklishanskaya465

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Antiarrhythmic drugs use in elderly patients. Vaughan Williams class I and II drugs
E.A. Ushkalova, S.K. Zyryanov, K.E. Zatolochina,
A.P. Pereverzev, N.A. Chukhareva471

ANNIVERSARIES

On the anniversary of Alexei P. Golikov479

Alara N. Zakirova congratulations!481

On the anniversary of Yuri M. Pozdnyakov483

INFORMATION

VI Caucasus scientific and educational conference of cardiology and internal medicine, 25-26 October, 2016
Information letter485

New data from clinical practice again confirmed the high efficacy and a favorable safety profile of the drug Xarelto® in patients with atrial fibrillation
Press release of the company Bayer487

Subscription to the journal489

ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЕРЕЛАКСИНА У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ж.Д. Кобалава¹, С.В. Виллевалде^{1*}, А.Е. Соловьева¹, И.А. Мерай^{1,2}

¹ Российский университет дружбы народов. 117292, Москва, ул. Вавилова, 61

² Городская клиническая больница №64. 117292, Москва, ул. Вавилова, 61

Серелаксин – рекомбинантная молекула человеческого релаксина-2 – является инновационным препаратом для лечения острой сердечной недостаточности. Доклинические и клинические исследования серелаксина продемонстрировали способность препарата улучшать симптомы сердечной недостаточности, обеспечивать существенное уменьшение застоя, а также оказывать кардио-, рено- и гепатопротективное воздействие. У пациента с ишемической кардиомиопатией и тяжелой декомпенсацией сердечной недостаточности с развитием сердечно-печеночного синдрома 48-часовая инфузия серелаксина сопровождалась значимым регрессом системного застоя (оцененного по физическим признакам и данным биоимпедансного векторного анализа), улучшением структурно-функционального состояния миокарда при стандартной эхокардиографии и глобальной систолической продольной деформации левого желудочка при спекл-трекинг эхокардиографии, регрессом сердечно-печеночного синдрома, улучшением функции почек. Терапия серелаксином хорошо переносилась и была безопасной. Представленное наблюдение демонстрирует благоприятные эффекты серелаксина как в отношении признаков и симптомов сердечной недостаточности, так и органопротекции.

Ключевые слова: декомпенсация сердечной недостаточности, серелаксин, сердечно-печеночный синдром, органопротекция.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):414–423

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-414-423>

Organoprotective effects of serelaxin in patients with severe decompensated heart failure

Z.D. Kobalava¹, S.V. Villevalde^{1*}, A.E. Solov'jova¹, I.A. Merai^{1,2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia. Vavilova ul. 61, Moscow, 117292 Russia

² City Clinical Hospital №64. Vavilova ul. 61, Moscow, 117292 Russia

Serelaxin (recombinant molecule of the human relaxin-2) is an innovative drug for the treatment of acute heart failure. Preclinical and clinical studies demonstrated the ability of serelaxin to relieve the symptoms of heart failure, provide a significant reduction in congestion and have a protective effect on the heart, kidneys, liver. 48-hour serelaxin infusion in patient with ischemic cardiomyopathy and severe decompensated heart failure with cardio-hepatic syndrome led to significant regression of systemic congestion (evaluated by physical signs and by bioimpedance vector analysis), the improvement of structural and functional state of the myocardium (evaluated by standard echocardiography and global systolic longitudinal deformation of the left ventricle with speckle tracking echocardiography), regression of cardio-hepatic syndrome, improvement of renal function. Serelaxin therapy was well tolerated and was safe. Presented case report demonstrates beneficial effects of serelaxin on the heart failure symptoms and the organoprotective effects.

Keywords: heart failure decompensation, serelaxin, cardio-hepatic syndrome, organoprotective effects.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):414–423

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-414-423>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): villevalde_sv@pfur.ru

Введение

Инновационным препаратом для лечения острой сердечной недостаточности (ОСН) является серелаксин, рекомбинантная молекула человеческого релаксина-2 [1–3]. В доклинических и клинических исследованиях показана способность серелаксина улучшать симптомы СН, существенно уменьшать застой, а также оказывать кардио-, рено- и гепатопротективное действие за счет ингибирования воспаления, окислительного

стресса, апоптоза, фиброза и стимуляции ангиогенеза [2, 3]. В клиническом исследовании III фазы RELAX-AHF (Efficacy and Safety of Relaxin for the Treatment of Acute Heart Failure) [4, 5] у пациентов с ОСН, получавших серелаксин в дозе 30 мкг/кг/сут в добавление к стандартной терапии, отмечалось существенное уменьшение одышки, значительно реже наблюдалось ухудшение СН в течение первых 5 дней госпитализации. Терапия серелаксином ассоциировалась со снижением сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в течение 180 дней на 37% ($p=0,02$) [4]. Серелаксин зарегистрирован в Российской Федерации для лечения ОСН у пациентов с нормальным или повышенным АД одновременно со стандартной терапией ОСН, в том числе – петлевыми диуретиками, однако опыт применения препарата в российской популяции ограничен [6–9].

Приводится описание успешного использования серелаксина у пациента с тяжелой декомпенсацией СН с признаками повреждения почек и печени.

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета РУДН; зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института РУДН

Виллевалде Светлана Вадимовна – д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН

Соловьева Анжела Евгеньевна – ассистент той же кафедры

Мерай Имад Ахмадович – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии РУДН; зав. I отделением реанимации и интенсивной терапии кардиологического профиля ГКБ №64

Клинический случай

Пациент К., 54 года, без вредных привычек, с семейным анамнезом ранних сердечно-сосудистых осложнений (мать умерла в 56 лет от инфаркта миокарда), имеет 10-летний анамнез артериальной гипертонии (с максимальными значениями АД 180/100 мм рт.ст.). Дважды перенес инфаркт миокарда (сентябрь 2014 г. и март 2015 г.). По данным коронарной ангиографии выявлено грубое трехсосудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла, от неоднократно рекомендованного аорто-коронарного шунтирования пациент отказался. Течение второго инфаркта миокарда осложнилось тяжелой СН по обоим кругам кровообращения (быстрое появление и нарастание отеков, одышки до сердечной астмы, кровохарканья), гипотонией, острым повреждением почек 1 стадии. При эхокардиографическом исследовании (ЭХО-КГ) отмечалось формирование аневризмы левого желудочка (ЛЖ) верхушечной локализации со снижением фракции выброса (ФВ) до

28%, тяжелой относительной митральной регургитацией 4 степени. Дважды регистрировались пароксизмы фибрилляции предсердий с успешной кардиоверсией амиодароном. На фоне терапии добутамином, увеличения дозы фуросемида внутривенно до 160 мг/сут явления СН регрессировали. Спустя 2 мес после выписки из стационара на фоне регулярной терапии (метопролол 25 мг/сут, изосорбида динитрат 40 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, фуросемид 40 мг/сут, ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут) выросла одышка, появился кашель со светлой слизистой мокротой в горизонтальном положении, затем кровохарканье, субфебрилитет 37,5°C, пациент отметил увеличение живота в объеме, отечность нижних конечностей и мошонки. Прием фуросемида 80 мг/сут в течение 3 дней был неэффективен. В связи с выявленной рентгенологически инфильтрацией легочной ткани госпитализирован в терапевтическое отделение (рис. 1).

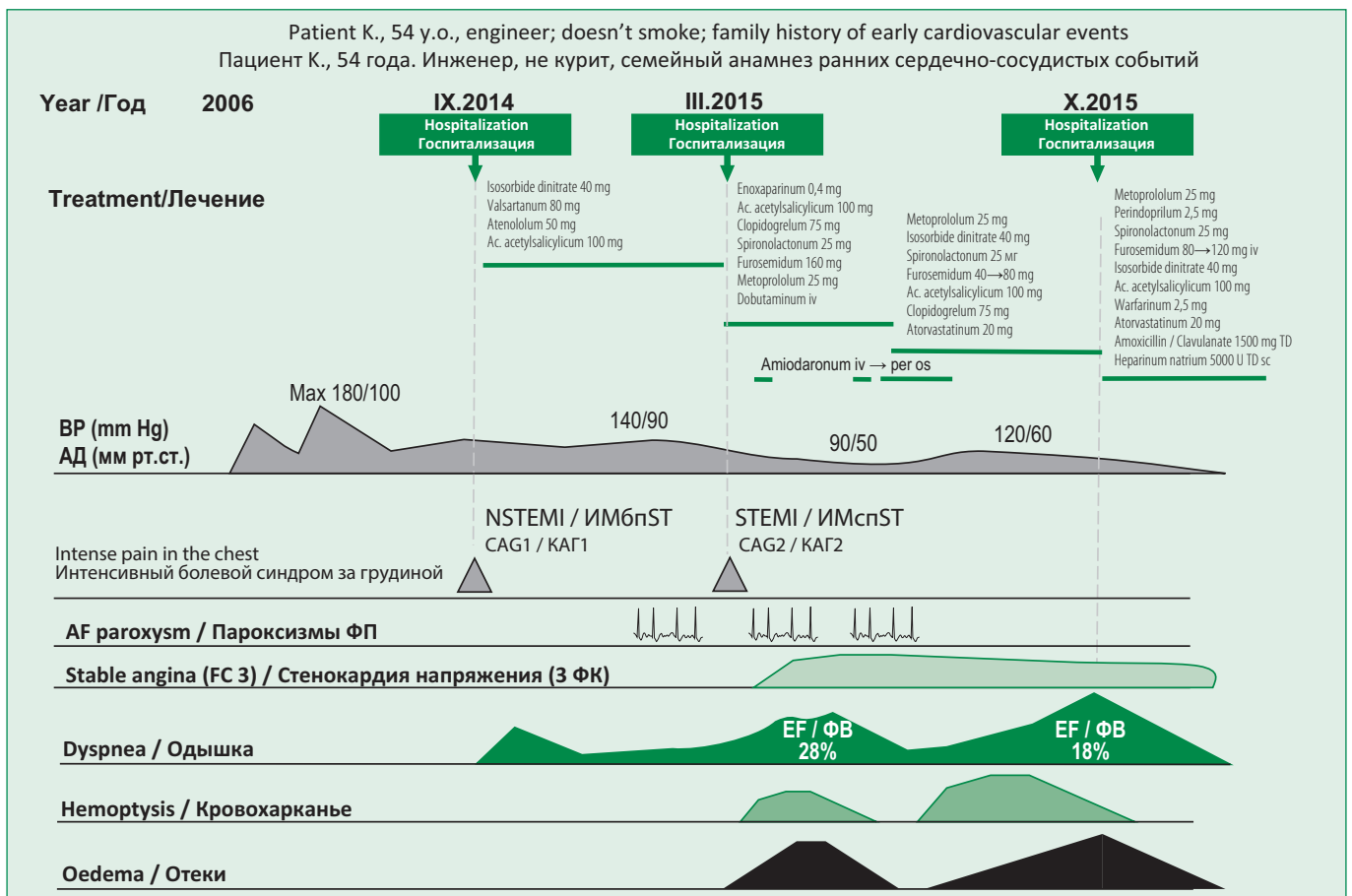


Figure 1. Schematic medical history of the patient K

Рисунок 1. Схема истории болезни пациента К

CAG1 - coronary angiography: severe three-vessel coronary atherosclerosis; CAG2 - coronary angiography: a chronic occlusion of the LAD, RCA, 80% stenosis of LCA, 75% stenosis of OMA

BP - blood pressure, AF - atrial fibrillation, FC - functional class, NSTEMI - non ST-segment elevation myocardial infarction,

STEMI - ST-segment elevation myocardial infarction, EF - ejection fraction

КАГ1 – коронарография: грубое трехсосудистое поражение коронарного русла; КАГ2 – коронарография: хроническая окклюзия ПМЖВ, ПКА, 80% стеноз ствола ЛКА, 75% стеноз ВТК; АД – артериальное давление; ФП – фибрилляция предсердий; ФК – функциональный класс; ИМ6nST – инфаркт миокарда без подъема ST; ИМcпST – инфаркт миокарда с подъемом ST; ФВ – фракция выброса

При поступлении в октябре 2015 г. состояние пациента средней тяжести, в сознании, положение ортопноэ (30°). Кожные покровы обычного цвета и влажности. Цианоз губ, кончика носа. Язык влажный, чистый. Набухшие яремные вены 13 см. Массивные симметричные отеки ног до бедер. Вес 103 кг. Окружность живота 107 см. Отмечалось усиление одышки в горизонтальном положении, одышка при разговоре. Частота дыхательных движений (ЧДД) 24/мин. Резкое ослабление дыхания ниже углов лопаток с обеих сторон, там же притупление перкуторного звука, ослабление голосового дрожания. От нижних отделов легких до уровня межлопаточных пространств выслушиваются незвучные влажные мелкопузырчатые хрипы. Сатурация кислорода (SpO₂) на воздухе 94%. Перкуторное расширение границ сердца влево и вниз на 2 см, вправо на 1 см. Тоны сердца приглушены, ритмичны, дующий систолический шум на верхушке с проведением в подмышечную область. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 уд/мин. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения, симметричный. АД 130/86 мм рт.ст. Увеличение живота в объеме за счет ненапряженного асцита. Размеры печени по Курлову 16/9×15×7 см.

На электрокардиограмме определялся синусовый ритм, неполная блокада левой ножки пучка Гиса. (QRS 128 мс), признаки гипертрофии левого предсердия, ле-

вого желудочка (ЛЖ) с субэндокардиальной ишемией передне-боковой, нижней стенки ЛЖ (рис. 2).

По данным рентгенографии легких отмечалось увеличение тени сердца, гиповентиляция нижних отделов левого легкого, двусторонний гидроторакс (рис. 3).

По данным ЭХО-КГ (рис. 4) выявлены дилатация всех полостей сердца [левое предсердие (ЛП) 5,4 см, конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) 6,5 см, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ 6,0 см, правый желудочек (ПЖ) 3,3 см, правое предсердие (ПП) 4,3×6,6 см], признаки эксцентрической гипертрофии ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) 145 г/м², относительная толщина стенок (ОТС) 0,29], снижение ФВ ЛЖ до 18% на фоне диффузного снижения сократимости ЛЖ, а также признаки тромба в проекции верхушки ЛЖ (3,0×1,3 см). Определялись расширение нижней полой вены (НПВ) до 2,8 см (реакция на фазы дыхания <50%), легочная гипертензия 1 степени (систолическое давление в легочной артерии 52 мм рт.ст.), недостаточность митрального клапана 3 степени, недостаточность трикуспидального клапана 2 степени.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости имелись признаки гепатомегалии, расширения нижней полой, селезеночной и внутрипеченочных вен, асцита (до 10 литров).

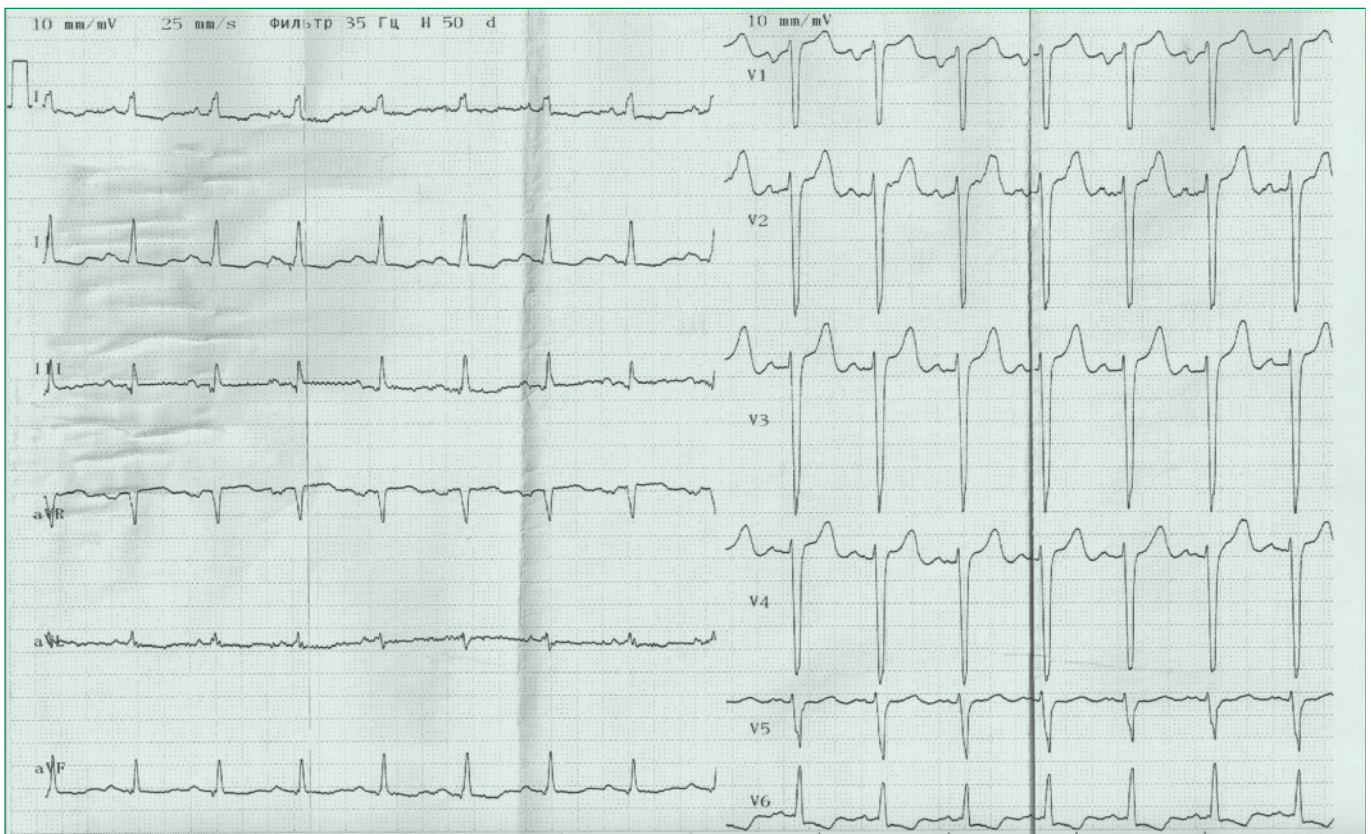


Figure 2. ECG of the patient at admission (described in text)

Рисунок 2. Электрокардиограмма при поступлении (объяснение в тексте)

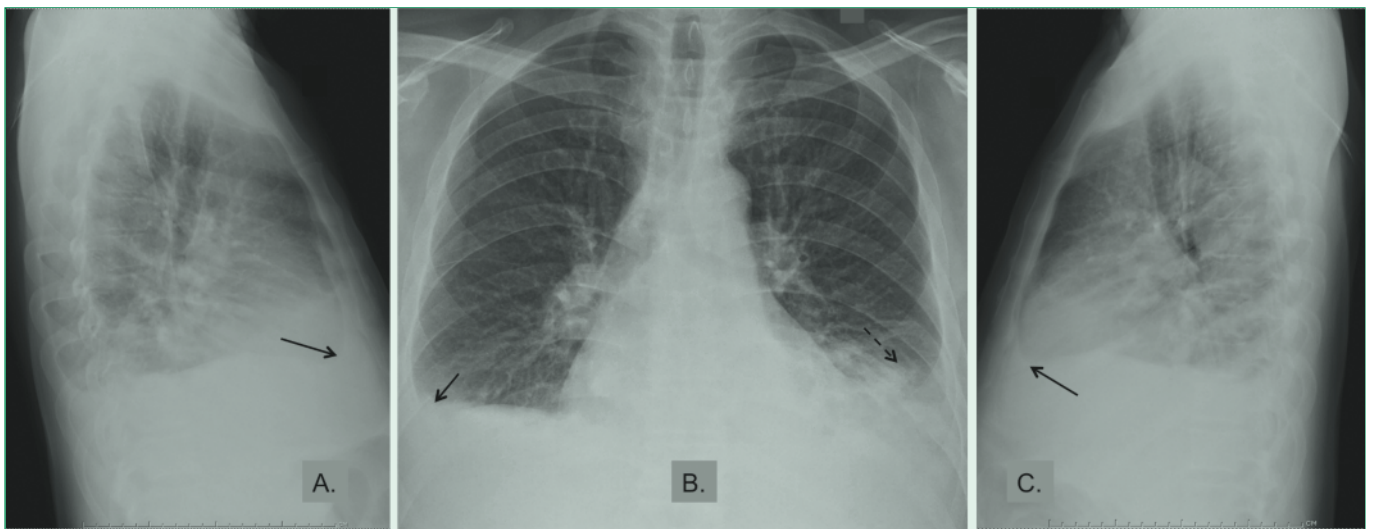


Figure 3. Chest X-ray of the patient at admission (described in text)

Рисунок 3. Рентгенограмма при поступлении (объяснение в тексте)

A - left lateral position, B - frontal projection, C - right lateral position

Solid arrows - fluid levels in the pleural cavities on both sides. Dotted arrows - signs of hypoventilation

A – левая боковая проекция; В – прямая проекция; С – правая боковая проекция

Сплошные стрелки – уровни жидкости в плевральных полостях с обеих сторон. Пунктирные стрелки – признаки гиповентиляции

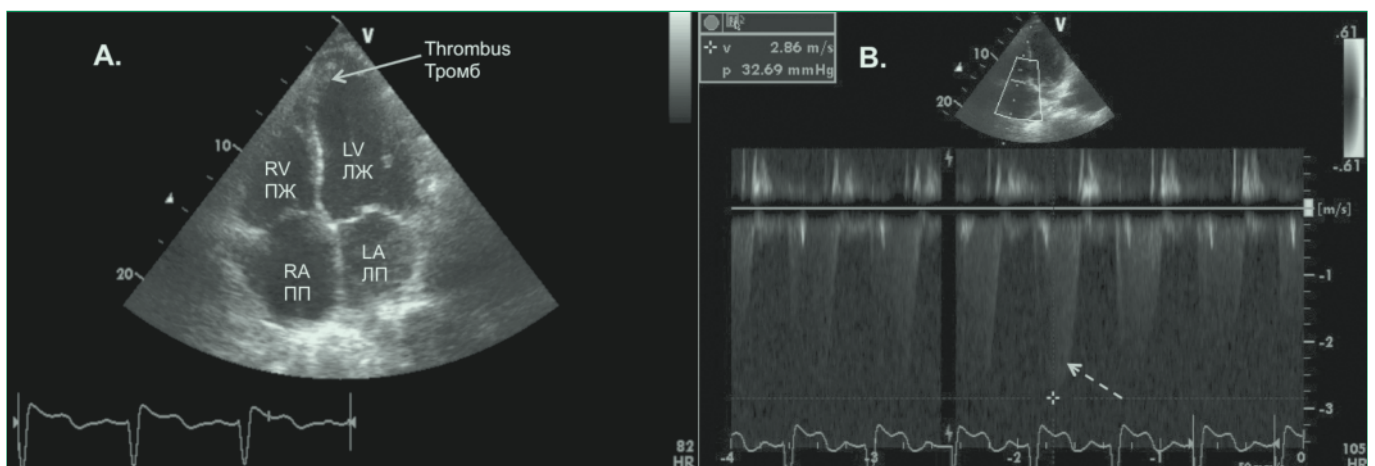


Figure 4. Echocardiography at admission (described in text)

Рисунок 4. Эхокардиография при поступлении (описание в тексте)

A. Dilatation of the heart chambers in the apical four-chamber position; solid arrow - thrombus in the projection of left ventricular apex

B. Assessment of the degree of tricuspid regurgitation on a peak pressure gradient across the valve; broken arrow - maximum flow velocity

LV - left ventricle, RV - right ventricle, LA - left atrium, RA - right atrium

A. Дилатация всех камер сердца в апикальной четырехкамерной позиции; стрелка – тромб в проекции верхушки ЛЖ

B. Оценка степени трикуспидальной регургитации по пиковому градиенту давления на клапане; пунктирная стрелка – максимальная скорость потока

ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие

В общем анализе крови выявлены нейтрофильный лейкоцитоз $12,7 \times 10^9/\text{л}$ без палочкоядерного сдвига, эритроциты $4,79 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 134 г/л, СОЭ 34 мм/ч.

Общий анализ мочи: эритроциты 12-15 в поле зрения, белок 0,44 г/л, гиалиновые цилиндры 2-3 в поле зрения.

Коагулограмма: гипокоагуляция со снижением протромбинового индекса (ПИ) до 53%, повышение МНО до 1,68, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) в норме.

В биохимическом анализе крови отмечены гипоальбуминемия (31,4 г/л), гипонатриемия (133 ммоль/л), гипербилирубинемия (30,2 мкмоль/л), признаки синдрома цитолиза [повышение активности аланиновой (АЛТ 148,2 Ед/л; 3 верхних границы нормы – ВГН), аспарагиновой трансаминаз (АСТ 170,9 Ед/л; 3,5 ВГН), лактат-дегидрогеназы до 412 Ед/л (1,7 ВГН) с соотношением АЛТ/ЛДГ 0,4], синдром холестаза [прямой билирубин 13 мкмоль/л (3,8 ВГН), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) 116 Ед/л (2 ВГН)], мочевины 9,8 ммоль/л, гиперурикемия (781,7

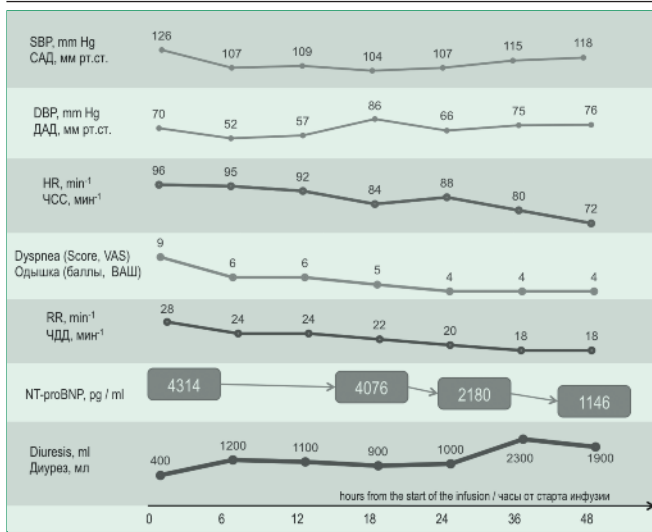


Figure 5. Changes of clinical and laboratory parameters during serelaxin infusion

Рисунок 5. Динамика клиничко-лабораторных параметров во время инфузии серелаксина

SBP - systolic blood pressure, DBP - diastolic blood pressure, VAS - visual analogue scale, HR - heart rate, RR - respiratory rate
САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений

мкмоль/л), сывороточный креатинин (СКр) 104 мкмоль/л [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) EPI 69,8 мл/мин/1,73 м²], умеренное снижение активности холинэстеразы до 3,36 Ед/л. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) была в норме (88 Ед/л). Учитывая отсутствие анамнестических, лабораторных и клиничко-инструментальных данных о первичной патологии печени, лабораторное повышение печеночных показателей рассматривалось в рамках сердечно-печеночного синдрома.

Пациенту была назначена стандартная терапия СН (рис. 1). Учитывая анамнез пароксизмов фибрилляции предсердий с высоким риском тромбоэмболических событий (3 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc) и внутрисполостной тромбоз у пациента с перенесенным 7 мес назад инфарктом миокарда без стентирования коронарных артерий, была начата двойная терапия – АСК в комбинации с варфарином в дозе 2,5 мг/сут (с учетом признаков нарушения функции печени), отменен клопидогрел. В связи с выраженностью венозного застоя по малому кругу кровообращения, гиповентиляцией нижних сегментов левого легкого с признаками инфильтрации при отсутствии клиничко-лабораторных признаков, полностью исключить наличие пневмонии не представлялось возможным, была назначена терапия амоксициллином/клавуланатом 1,5 г 3 р/сут внутривенно капельно. Несмотря на интенсификацию терапии СН (фуросемид внутривенно с 80 до 120 мг/сут, нитраты внутривенно, начиная с третьего дня стационарного лечения), к 6 суткам госпитализации сохранялся

отечно-асцитический синдром, одышка при минимальной физической нагрузке и в покое, ортопноэ увеличилось до 45°, ЧДД до 28 в минуту (SpO₂ 93% на фоне инсуффляции кислорода через назальный катетер 3 л/мин), сохранялись лабораторные маркеры дисфункции печени (АЛТ 203 Ед/л, АСТ 144 Ед/л, гипербилирубинемия 28 мкмоль/л, МНО 1,82, ПИ 45%), функция почек без значимой динамики, сохранялась протеинурия 0,14 г/л.

Таким образом, у пациента с ишемической кардиомиопатией и вероятной внебольничной пневмонией в клинической картине превалировал синдром тяжелой застойной СН со сниженной ФВ с признаками нарушения функции печени (цитоллиз, холестаза, гипокоагуляция), что послужило основанием для перевода пациента в отделение кардиореанимации и начала инфузии серелаксина по стандартной схеме 48-часового введения в дозе 30 мкг/кг/сут с учетом массы тела (3,5 мл). Перед введением препарата у пациента была стабильная гемодинамика (САД на уровне 130 мм рт.ст.). Субъективная оценка одышки пациентом составляла 9 баллов по 10-бальной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Выявлено значимое повышение уровня NT-proBNP до 4314 пг/мл. По данным биоимпедансного векторного анализа (БИВА) выявлена тяжелая гипергидратация (активное сопротивление (Xc/h) – 185,3 Ом/м, реактивное (R/h) – 10,2 Ом/м).

Инфузия серелаксина сопровождалась существенным снижением субъективных симптомов и признаков СН, систолического АД, ЧСС, ЧДД и уровня NT-proBNP (рис. 5), увеличением диуреза, активного и реактивного сопротивлений по данным БИВА (рис. 6), что свидетельствовало об уменьшении гидратации. Уже через 6 час после начала инфузии препарата пациент отметил значимое уменьшение одышки до 6 баллов по ВАШ. Спустя 24 час значительно уменьшились одышка (4 балла), ортопноэ (2 подушки), набухание шейных вен (10 см), снизился вес на 3 кг (до 101 кг), NT-proBNP до 2180 пг/мл. За период 24-часовой инфузии диурез составил 4900 мл (по сравнению с 1600 мл в предыдущие сутки при одинаковой дозе петлевых диуретиков). После 48 час инфузии состояние пациента стабилизировалось, сохранялись одышка при умеренной нагрузке (4 балла) и ЧДД до 20/мин (SpO₂ 96% на фоне инсуффляции кислорода через назальный катетер 3 л/мин), ортопноэ (1 подушка), умеренные отеки голеней и стоп. Диурез за вторые сутки инфузии составил 4200 мл, NT-proBNP снизился до 1146 пг/мл, вес составил 99 кг.

Инфузия серелаксина сопровождалась снижением ЧСС с 96 до 86 за первые 24 час, и до 72 уд/мин за 48 час, ЧДД уменьшилась с 28 до 18/мин, увеличилась SpO₂ до 97% на фоне инсуффляции кислорода 3 л/мин. При клиническом измерении АД не зарегистрировано снижения САД, требующего отмены или снижения дозы препарата согласно инструкции к применению.

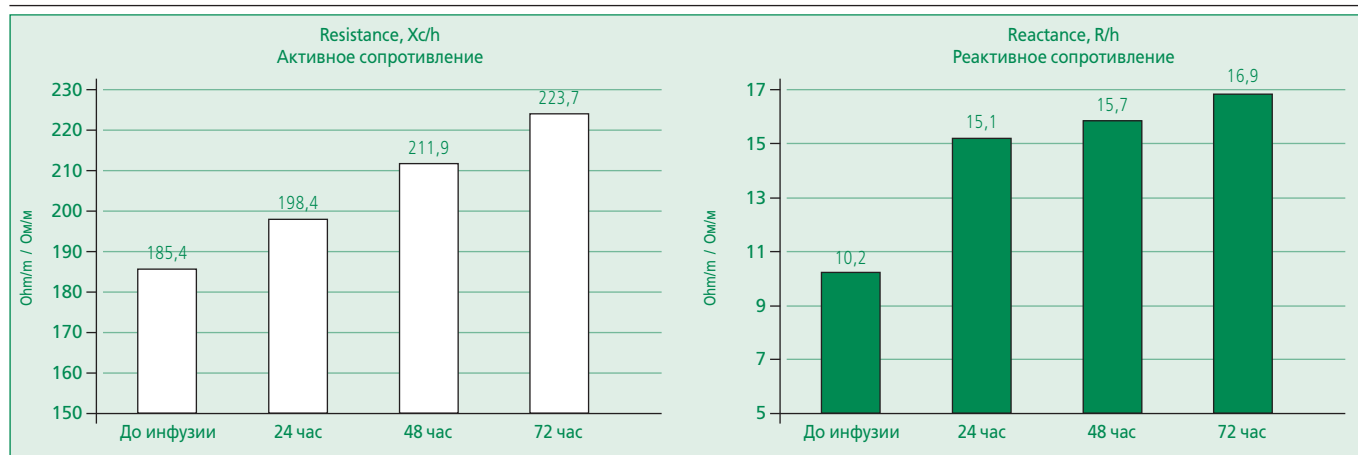


Figure 6. Changes in congestion according bioimpedance vector analysis during serelaxin infusion
Рисунок 6. Динамика застоя по данным БИВА во время инфузии серелаксина

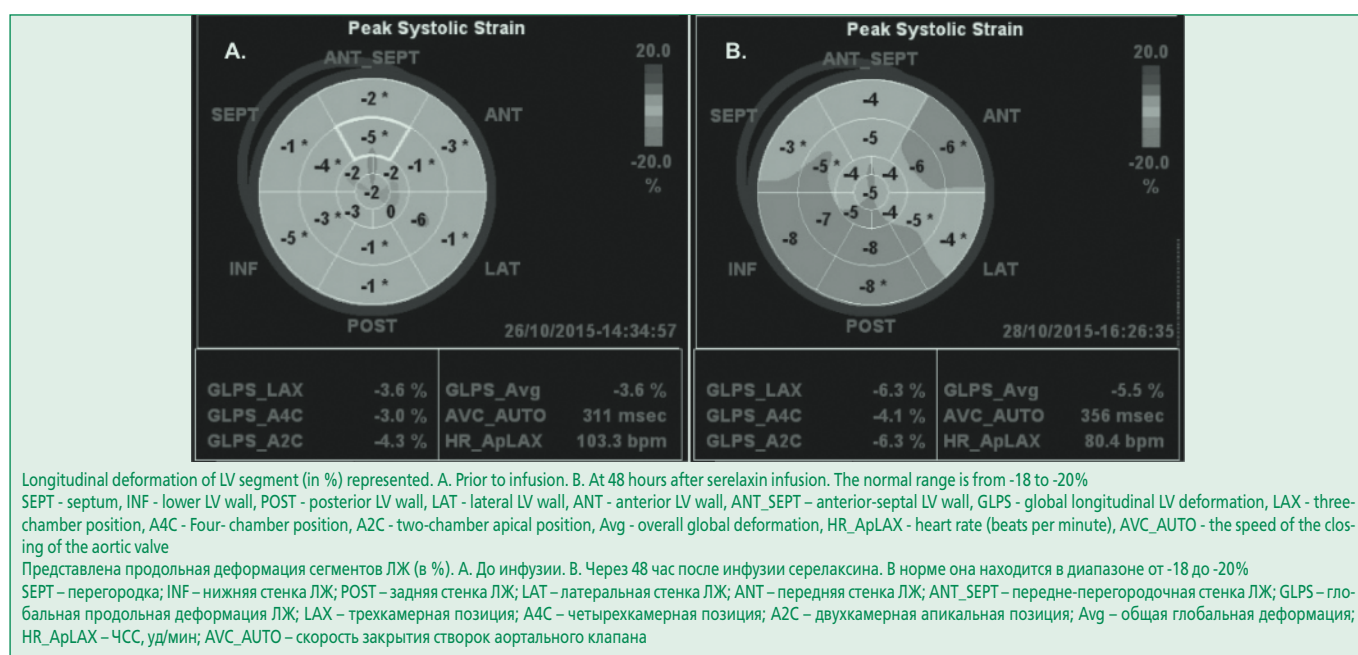


Figure 7. Changes in parameters of global longitudinal LV systolic strain 48 hours after the start of serelaxin infusion
Рисунок 7. Динамика параметров глобальной продольной систолической деформации ЛЖ через 48 ч после начала инфузии серелаксина

На фоне инфузии серелаксина отмечалось быстрое снижение маркеров дисфункции печени. Существенное снижение уровня СКр в течение 48 час введения препарата рассматривалось как признак раннего (внебольничного) острого повреждения почек. Уже через 24 час наблюдался регресс протеинурии и цилиндрурии.

По данным ЭХО-КГ спустя 48 час отмечалось увеличение ударного объема (УО) ЛЖ, нарастание ФВ ЛЖ до 22%, уменьшение размеров полостей сердца (табл. 1), сохранялся тромб в области верхушки ЛЖ (3,0x1,1 см). Выявлено уменьшение степени трикуспидальной регургитации, легочной гипертензии и застоя по большому кругу кровообращения (снижение диаметра НПВ с 2,8 до 2,2 см, появление коллабирова- ния на вдохе).

При спекл-трекинг-ЭХОКГ отмечалось улучшение глобальной систолической деформации ЛЖ (рис. 7).

Терапия серелаксином сопровождалась снижением индекса левожелудочково-артериального сопряжения (ЛЖАС) как за счет снижения артериального эластанса (Ea), так и за счет увеличения желудочкового эластанса (Ees), уменьшением потенциальной энергии (PE), увеличением эффективной механической работы ЛЖ, что является благоприятным при СН со сниженной ФВ (табл. 2).

Несмотря на отсутствие гипотонии при клиническом измерении АД, при суточном мониторинговании АД в плечевой артерии и в аорте спустя 12 час от начала инфузии зарегистрировано снижение САД как в плечевой артерии, так и в аорте до уровня <100 мм рт.ст. В це-

Table 1. Changes in echocardiography parameters during the serelaxin infusion

Таблица 1. Динамика ЭХО-КГ параметров на фоне инфузии серелаксина

Параметр	До инфузии	Через 48 ч	17 день госпитализации
ФВ ЛЖ, %	18	22	24
УО ЛЖ, мл	39	42	51
КСО ЛЖ, мл	180	145	162
КДО ЛЖ, мл	219	187	213
КСД ЛЖ, см	6,0	5,5	5,7
КДД ЛЖ, см	6,6	6,1	6,5
ПЖ, см	2,4×3,7	2,3×3,6	2,2
ПП, см	6,6×4,3	6,2×4,7	6,6×5,0
ТР - пиковый градиент давления, мм рт.ст. (скорость потока, м/с)	32,7 (2,86)	25,5 (2,53)	20,68 (2,27)
Диаметр НПВ, см	2,8	2,2	2,2

ФВ – фракция выброса; УО – ударный объем; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; КСД – конечный систолический диаметр; КДД – конечный диастолический диаметр; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; ТР – трикуспидальная регургитация; НПВ – нижняя полая вена

Table 2. Changes in parameters of left ventricular-arterial coupling and efficiency of the left ventricle work during the serelaxin infusion

Таблица 2. Изменение параметров левожелудочково-артериального сопряжения и эффективности работы левого желудочка на фоне инфузии серелаксина

Параметры	До инфузии	48 ч	17 день госпитализации
Артериальный эластанс (Ea), мм рт.ст./мл/м ²	2,91	2,53	1,87
Левожелудочковый эластанс (Ees), мм рт.ст./мл/м ²	0,63	0,73	0,59
Индекс ЛЖАС (Ea/Ees)	4,62	3,47	3,17
Потенциальная энергия (PE), мм рт.ст.·мл/м ²	248	178	199
Область давление-объем (PVA), мм рт.ст.·мл/м ²	5162	5134	5605
Внешняя работа (SW), мм рт.ст.·мл/м ²	4914	4956	5406
Механическая эффективность работы ЛЖ (SW/PVA)	0,952	0,965	0,965

ЛЖАС – левожелудочково-артериальное сопряжение

лом отмечался устойчивый тренд к снижению систолического, диастолического, пульсового АД и ЧСС на фоне инфузии серелаксина (табл. 3). Согласно инструкции к применению препарата снижение АД – наиболее частое нежелательное явление, в связи с чем во время введения серелаксина необходимо регулярно контролировать АД. В клинических исследованиях на фоне введения серелаксина отмечались случаи снижения АД, в большинстве своем бессимптомные, однако несколько раз была зарегистрирована клинически значимая гипотония, в связи с чем предусмотрен алгоритм коррекции дозы препарата при снижении АД. Также следует с осторожностью применять серелаксин одновременно с другими вазодилататорами и/или гипотензивными средствами.

На следующие сутки после прекращения инфузии серелаксина пациент был переведен в терапевтическое отделение, где продолжил получать эналаприл 2,5 мг 2 р/сут, метопролола сукцинат 25 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, фуросемид 80 мг/сут (внутривенно, затем внутрь), варфарин 5 мг/сут, АСК 100 мг/сут. Сохранялся стабильный суточный диурез (около 2000-

3000 мл) при отсутствии признаков ухудшения функции почек.

Пациент был выписан на 17 сутки стационарного лечения на терапии эналаприл 5 мг 2 р/сут, метопролола сукцинат 50 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, фуросемид 80 мг/сут, варфарин 5,652 мг/сут, АСК 100 мг/сут, аторвастатин 20 мг. К моменту выписки при БИВА активное сопротивление (Xc/h) увеличилось с 185 до 237 Ом/м, реактивное (R/h) – с 10,2 до 19,8 Ом/м, что соответствовало легкому застою. Показатели функции печени нормализовались (табл. 4). При электрокардиографии не наблюдалось значимой динамики, при ЭХО-КГ отмечалось увеличение ФВ до 24% (табл. 1), тромб в проекции верхушки ЛЖ не определялся. Симптомы СН были стабилизированы на уровне II ФК NYHA. Пациенту рекомендована установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора для профилактики внезапной сердечной смерти.

Таким образом, применение серелаксина у пациента К. с декомпенсацией СН ассоциировалось с рядом положительных эффектов – существенным увеличением диуреза и уменьшением симптомов застоя по сравне-

Table 3. Changes in blood pressure and indicators of arterial stiffness with daily monitoring of blood pressure in the brachial artery and the aorta (BPlab Vasotens) during the serelaxin infusion

Таблица 3. Динамика артериального давления и показателей ригидности артерий при суточном мониторинговании АД в плечевой артерии и аорте (BPlab Vasotens) на фоне инфузии серелаксина

Параметр	Интервал времени по отношению к инфузии серелаксина					
	3 ч до инфузии	0–12 ч	12–24 ч	24–36 ч	36–48 ч	48–72 ч
В плечевой артерии: САД, мм рт.ст. Среднее АД, мм рт.ст. ДАД, мм рт.ст. ПАД, мм рт.ст.	127	110	95	102	108	103
	104	86	73	78	80	75
	90	73	63	69	68	63
	37	37	32	33	40	41
ЧСС, в мин	101	95	83	81	80	82
СРПВ, м/с	20	19	20	17	20	17
Центральное САД, мм рт.ст.	115	97	85	92	97	92
Индекс аугментации, %	-7	-7	-12	-10	-3	-3
Амплификация пульсового давления, %	162	161	153	153	151	150

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

Table 4. Organoprotective effects of serelaxin

Таблица 4. Органопротективные эффекты серелаксина

Параметр	При поступлении	Инфузия серелаксина				17 день
		0 ч	24 ч	48 ч	72 ч	
Сердце						
ФВ ЛЖ, %	-	18	-	22	-	24
Продольная деформация ЛЖ, %	-	-3,6	-	-5,5	-	-5,4
УО ЛЖ, мл	-	39	-	42	-	51
Печень						
Общий билирубин, мкмоль/л	30,2	28	-	-	-	21
Прямой билирубин, мкмоль/л	-	13	11	-	8	5
АЛТ, Ед/л	148	203	182	152	119	40
АСТ, Ед/л	171	144	111	67	55	25
ЛДГ, Ед/л	-	412	299	-	262	249
ЩФ, Ед/л	-	88	-	-	81	98
ГГТ, Ед/л	-	116	-	-	113	72
Почки						
Мочевина, ммоль/л	9,8	10,6	8,8	7,2	7,6	6,4
Креатинин, мкмоль/л	104	97	79	64	79	91
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	70	76	97	106	97	82
Диурез, мл/сут	1100	1600	5500	4200	3800	4000

ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; УО – ударный объем; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ – гаммаглутамилтранспептидаза; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

нию со стандартной терапией, улучшением структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ по данным стандартной и спекл-трекинг ЭХО-КГ, быстрым регрессом маркеров нарушения функции печени в сочетании с отсутствием отрицательного влияния на функцию почек.

Обсуждение

Полученные данные об эффектах серелаксина объясняются его уникальным механизмом действия. В экспериментах было показано, что прямые сосудистые

эффекты релаксина связаны с синтезом оксида азота, простаноидов и эндотелиального фактора гиперполяризации. Они характеризуются как прямой кратко- и долгосрочной вазодилатацией, так и снижением сосудистого ответа на действие вазоконстрикторных стимулов [1]. Установлено регион-зависимое распределение специфических рецепторов релаксина RXFP1 во многих артериях и венах с преимущественной локализацией в эндотелии или на гладкомышечных клетках артерий [6]. В экспериментах релаксин не влиял на тонус бедренных, мелких церебральных и легочных артерий, од-

нако способствовал пролонгированной эндотелий-зависимой релаксации аорты и брыжеечных артерий и снижал миогенную активность почечных артерий даже после прекращения инфузии в отсутствие циркулирующего гормона в крови [10].

Серелаксин увеличивает почечный плазматок за счет стимуляции специфических почечных рецепторов, ослабляет вазоконстрикторные эффекты ангиотензина II, способствует натриурезу и экскреции Кр и мочевины [11]. В наблюдательном исследовании у 11 здоровых добровольцев 4-час инфузия серелаксина сопровождалась повышением почечного плазматока на 43% без влияния на СКФ и среднее АД [12]. Также получены данные об антифибротическом эффекте серелаксина в почках за счет тесных взаимосвязей с рецепторами ангиотензина II 2 типа [13]. В плацебо-контролируемом исследовании 2 фазы RELAX-Repeat [14] у 320 пациентов со стабильной хронической СН, получавших трехкратную инфузию препарата, в группе серелаксина после каждого 48-часового введения отмечалось достоверно более выраженное снижение плазменного уровня цистатина С и увеличение СКФ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. У пациента К., несмотря на существенное увеличение суточного диуреза, терапия серелаксином не ассоциировалась с ухудшением функции почек, а напротив, наблюдалось снижение уровня СКр, мочевины, регресс протеинурии, цилиндрурии.

Гепатопротекторные свойства серелаксина показаны на экспериментальных моделях по ишемически-реперфузионному повреждению печени у мышей [15], подтверждены у пациентов с ОЧН. В исследовании RELAX-AHF лечение серелаксином сопровождалось более выраженным снижением уровней АСТ и АЛТ по сравнению с плацебо [16]. У пациента К. также отмечалось быстрое снижение уровней печеночных показателей на фоне инфузии препарата.

Известно, что ОЧН приводит к повреждению кардиомиоцитов и их гибели и усугублению дисфункции ЛЖ, определяемому по повышению уровней тропонина Т (который повышается при СН) и нарастанию уровня NT-proBNP, который отражает напряжение стенок желудочков. Положительное влияние серелаксина на сократимость миокарда может быть также связано с антиишемическими свойствами препарата. Введение серелаксина в экспериментальной модели инфаркта миокарда ассоциировалось с повышением уровня

фактора роста фибробластов, играющего центральную роль в ангиогенезе, пролиферацией миоцитов, фибробластов в периинфарктной зоне и усилением коллатерального кровоснабжения в зоне ишемического повреждения [17]. In vitro терапия серелаксином ассоциировалась со снижением маркеров повреждения кардиомиоцитов, в том числе тропонина Т, MB-фракции креатин-фосфокиназы, миоглобина [18, 19]. Аналогичные данные получены при ОЧН в исследовании RELAX-AHF: серелаксин значительно снижал уровни тропонина Т и NT-proBNP по сравнению с плацебо [16]. В недавно опубликованном исследовании у мышей с индуцированной изопротеренолом систолической СН изолированно или в сочетании с генетически обусловленной избыточной экспрессией альдостеронсинтазы продленная инфузия серелаксина в течение 28 дней ассоциировалась с улучшением сократительной способности миокарда, снижением миокардиального фиброза и гиперпродукции провоспалительного фактора-хемоаттрактанта моноцитов-1 [20]. В другом эксперименте показано, что серелаксин модулирует работу ионных каналов в кардиомиоцитах и, возможно, обладает мембранопротективными и антиаритмогенными свойствами [21]. У пациента К. отмечалось существенное снижение уровня NT-proBNP и улучшение глобальной продольной деформации ЛЖ, что не может быть объяснено лишь гемодинамическими эффектами препарата, поскольку ко вторым суткам инфузии не было достигнуто эуволемии. Полученные результаты подкрепляют данные о потенциальных кардиопротективных эффектах серелаксина.

Заключение

Таким образом, в представленной клинической ситуации применение серелаксина у пациента с ишемической кардиомиопатией, тяжелой декомпенсацией СН с сердечно-печеночным синдромом было эффективным и безопасным. Представленное наблюдение демонстрирует положительные эффекты серелаксина как в отношении признаков и симптомов СН, так и в отношении органопротекции.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Moin D.S., Bloom M.W., Papadimitriou L., Butler J. Serelaxin for the treatment of heart failure. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2016;14(6):667-75
2. Tietjens J., Teerlink J.R. Serelaxin and acute heart failure *Heart* 2016;102:95-99.
3. Raleigh J.M., Toldo S., Das A., Abbate A., Salloum F. Relaxin' the Heart: A Novel Therapeutic Modality. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21(4):353-62.
4. Teerlink J.R., Cotter G., Davison B.A. et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:29-39.
5. Cotter G., Milo O., Davison B.A. Increased mortality after an acute heart failure episode: new pathophysiological insights from the RELAX-AHF study and beyond. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11(1):19-30.
6. Kovaleva G.V., Sutygina T.Yu., Koroleva L.Yu., Mironov N.N. Case report of post-MI recurrent left ventricular failure management with Serelaxine-recombinant human relaxin-2 (Reasanz, Novartis) *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija*, 2015;8(5):92-94. Russian (Ковалева Г.В., Сутыгина Т.Ю., Королёва Л.Ю., Миронов Н.Н. Клинический случай лечения рецидивирующей острой левожелудочковой недостаточности на фоне острого инфаркта миокарда серелаксином — рекомбинантным препаратом человеческого релаксина-2 (Реасанз, NOVARTIS) *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2015;8(5):92-94.7.
7. Shpagina L.A., Surovenko T.N., Panacheva L.A., Loktin E.M., Kohno V.N., Elizarova N.L., Kotova O.S., Rukavitsina A.A., Rogovskih W.Yu. Experience With the Use of Serelaxin for Acute Right Ventricular Failure Due to Pulmonary Embolism in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Kardiologija* 2016;56(2):68-72. Russian. (Шпагина Л.Д., Суровенко Т.Н., Паначева Л.А., Локтин Е.М., Кохно В.Н., Елизарьева Н.Л., Котова О.С., Рукавицына А.А., Роговских В.Ю. Опыт применения серелаксина для лечения острой правожелудочковой недостаточности при тромбозомболии легочной артерии в условиях остро нарушения мозгового кровообращения *Кардиология*. 2016;56(2):68-72)
8. Zhironov I.V., Nasonova S.N., Tereshchenko S.N., Nikolaeva O.A., Uskach T.M. Clinical case of usage of serelaxin in the patient with acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology* 2016;132(4):83-88. Russian (Жиров И.В., Насонова С.Н., Терещенко С.Н., Николаева О.А., Ускач Т.М. Клинический опыт применения серелаксина у пациента с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности *Российский кардиологический журнал* 2016;132(4):83-88))
9. Shpagina L.A., Panacheva L.A., Loktin E.M., Pospelova T.I., Kotova O.S., Kohno V.N., Rukavitsina A.A. An experience of serelaxin use for acute heart failure in patients with oncohematological diseases *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015;14(3):35-38. Russian (Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Локтин Е.М., Поспелова Т.И., Котова О.С., Кохно В.Н., Рукавицына А.А. опыт применения серелаксина при острой сердечной недостаточности у больных с онкогематологическими заболеваниями *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(3):35-38)
10. Jelinic M., Leo C.H., Post Uiterweer E.D. et al. Localization of relaxin receptors in arteries and veins, and region-specific increases in compliance and bradykinin-mediated relaxation after in vivo serelaxin treatment. *FASEB J.* 2014;28:275-287
11. Danielson L.A., Sherwood O.D., Conrad K.P. Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats. *J Clin Invest.* 1999;103(4):525-533
12. Smith M.C., Danielson L.A., Conrad K.P., Davison J.M. Influence of recombinant human relaxin on renal hemodynamics in healthy volunteers. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):3192-3197
13. Chow B.S. et al. Relaxin requires the angiotensin II type 2 receptor to abrogate renal interstitial fibrosis. *Kidney Int.* 2014;86:75-85
14. [Http://www.medscape.com/viewarticle/863962#vp_1](http://www.medscape.com/viewarticle/863962#vp_1)
15. Boehnert M.U., Armbruster F.P., Hilbig H. Relaxin as a protective substance in the preserving solution for liver transplantation: spectrophotometric in vivo imaging of local oxygen supply in an isolated perfused rat liver model. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1160:320-321
16. Metra M, Cotter G, Davison BA et al. RELAX-AHF Investigators. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:196-206
17. Samuel CS, Cendrawan S, Gao XM, Ming Z, Zhao C, Kiriazis H, Xu Q, Tregear GW, Bathgate RA, Du XJ. Relaxin remodels fibrotic healing following myocardial infarction. *Lab Invest* 2011;91:675-690.
18. Perna AM, Masini E, Nistri S, Briganti V, Chiappini L, Stefano P, Bigazzi M, Pieroni C, Bani Sacchi T, Bani D. Novel drug development opportunity for relaxin in acute myocardial infarction: evidences from a swine model. *FASEB J* 2005;19:1525-1527.
19. Nistri S, Cinci L, Perna AM, Masini E, Mastroianni R, Bani D. Relaxin induces mast cell inhibition and reduces ventricular arrhythmias in a swine model of acute myocardial infarction. *Pharmacol Res* 2008;57:43-48.
20. Billebeau G, Prud'homme M, Sadoune M. et al. Effects of serelaxin on a systolic cardiac dysfunction induced by isoproterenol in mice with increased cardiac aldosterone. *European Journal of Heart Failure* 2016,18(Suppl. 1),8
21. Parikh A, Patel D, Mctiernan CF, et al. Relaxin suppresses atrial fibrillation by reversing fibrosis and myocyte hypertrophy and increasing conduction velocity and sodium current in spontaneously hypertensive rat hearts. *Circ Res* 2013;113:313-321

Поступила: 08.08.2016
Принята в печать: 15.08.2016