



# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

### В НОМЕРЕ:

МРТ с парамагнитным контрастным усилением  
в оценке атеросклеротического поражения аорты

Низкодозная КТ органов грудной клетки  
для расчета кальциевого индекса

Эффективность сердечной ресинхронизирующей  
терапии у пациентов с хронической сердечной  
недостаточностью различной этиологии

Нагрузочная динамическая однофотонная  
эмиссионная КТ и определение  
резерва миокардиального кровотока

КТ ангиография для оценки эластических  
характеристик стенки восходящего отдела аорты

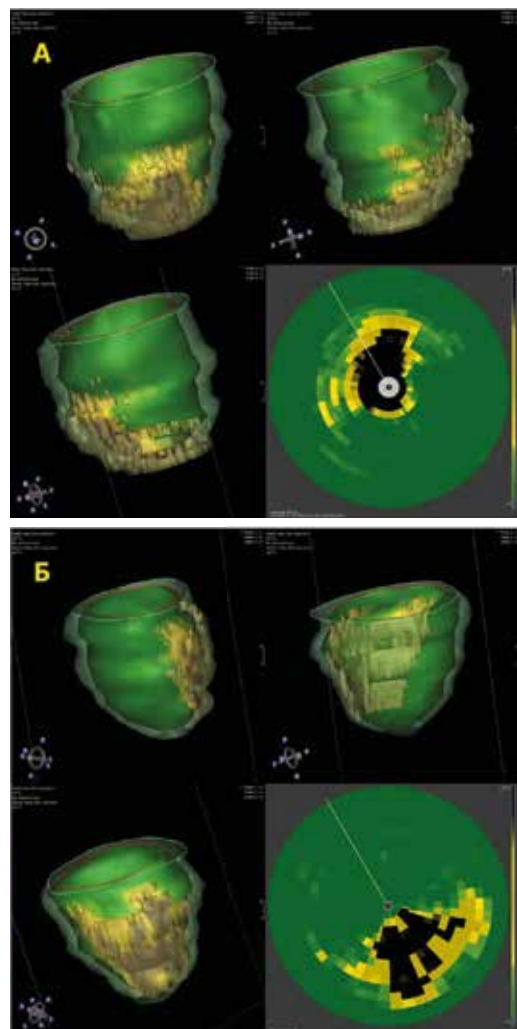
Индекс электрической нестабильности миокарда:  
клиническое и прогностическое значение

УЗИ сонных артерий с контрастным усилением:  
современное состояние вопроса

Новые подходы к оценке изменений коронарных  
артерий при мультиспиральной КТ

### В ФОКУСЕ:

Методы исследования в кардиологии



**Рис. 3 (А).** Модель левого желудочка пациента с постинфарктным кардиосклерозом передне-перегородочной локализации и хорошим эффектом сердечной ресинхронизирующей терапии. См. на стр. 30.

## РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



В НОМЕРЕ:

2019

### Официальный сайт журнала:

[https:// russjcardiol.elpub.ru/jour](https://russjcardiol.elpub.ru/jour)

### Официальный сайт издательства

<http://roscardio.ru/ru/russian-journal-of-cardiology.html>

### Присоединяйтесь к нам в Фэйсбук:

<https://www.facebook.com/RossijskijKardiologiceskijZurnal/>

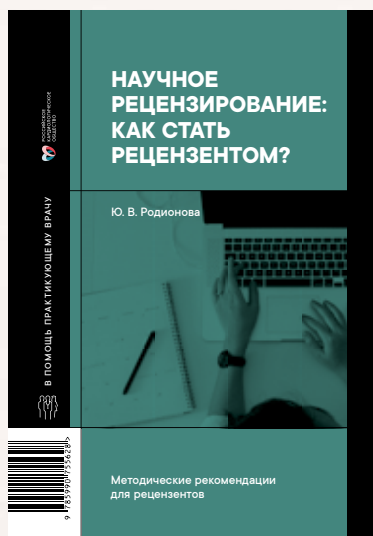
### Правила для авторов:

<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

### Политика журнала:

[https:// russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope)

## НАУЧНОЕ РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ: КАК СТАТЬ РЕЦЕНЗЕНТОМ?



Качественное рецензирование научных статей в настоящее время становится очень важным признаком тщательного подбора материалов для публикации в профильных журналах. Например, Научная электронная библиотека рекомендует издания, которые хотят получить Российский индекс цитирования и считаться в научном мире высокорейтинговыми, представлять вместе с выгружаемыми статьями рецензии, чтобы показать серьёзность своего подхода к работе с научной информацией. Поэтому обучение экспертов правильному составлению отчета (рецензии) выходит на первый план. При поддержке Российского кардиологического общества были созданы методические рекомендации для рецензентов, которые будут, несомненно, интересны всем специалистам, кто непосредственно уже является рецензентами или планирует писать рецензии.

Методические рекомендации «Научное рецензирование: как стать рецензентом?» являются практическим пособием, которое поможет исследователям при написании рукописи для публикации в научном рецензируемом журнале. Основное внимание направлено на обучение правильному подходу к рассмотрению и экспертной оценке будущих публикаций.

Книга является незаменимым справочником для рецензента на всех этапах создания подробного отчёта: от выбора издания и принятия приглашения редактора до окончательного оформления письменной рекомендации.

Подробно рассмотрены части исследовательской статьи, даны советы, на что обратить пристальное внимание, в какой форме делать замечания, отражены этические нормы для рецензентов, предложен алгоритм работы редактора с рецензентом и автором.

[https://scardio.ru/content/publication/Rodionova\\_Metod\\_Rek.pdf](https://scardio.ru/content/publication/Rodionova_Metod_Rek.pdf)



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый  
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати  
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

**Периодичность:** 12 номеров в год  
**Установочный тираж** — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих  
научных журналов и изданий ВАК**

**Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ**

**Российский индекс научного цитирования:**  
**SCIENCE INDEX (2017) 3,152**  
**импакт-фактор (2017) 0,690**

**Полнотекстовые версии** всех номеров  
размещены на сайте Научной Электронной  
Библиотеки: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Архив номеров:** [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru),  
[cardio.medi.ru/66.htm](http://cardio.medi.ru/66.htm)

**Правила публикации авторских материалов:**  
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/  
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

**Прием статей в журнал:**  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Информация о подписке:**  
[www.roscardio.ru/ru/subscription.html](http://www.roscardio.ru/ru/subscription.html)

**Открытый доступ к архивам и текущим  
номерам**

**Перепечатка статей возможна только  
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных  
публикаций несет рекламодатель**

**Отпечатано:** типография “OneBook”,  
ООО “Сам Полиграфист”,  
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 24 (12) 2019**

издается с 1996 г.

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

*Шляхто Е. В.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

*Алекян Б. Г.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Беленков Ю. Н.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Бойцов С. А.* (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

*Васюк Ю. А.* (Москва) д.м.н., профессор

*Воевода М. И.* (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

*Галявич А. С.* (Казань) д.м.н., профессор

*Карпов Р. С.* (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

*Карпов Ю. А.* (Москва) д.м.н., профессор

*Каишалап В. В.* (Кемерово) д.м.н.

*Козилова Н. А.* (Пермь) д.м.н., профессор

*Конради А. О.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

*Лопатин Ю. М.* (Волгоград) д.м.н., профессор

*Мареев В. Ю.* (Москва) д.м.н., профессор

*Михайлов Е. Н.* (Санкт-Петербург) д.м.н.

*Недошивин А. О.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

*Овчинников Д. А.* (Санкт-Петербург)

*Оганов Р. Г.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Ревишвили А. Ш.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Скибицкий В. В.* (Краснодар) д.м.н., профессор

*Таратухин Е. О.* (Москва) доцент

*Чазова И. Е.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

*Чернова А. А.* (Красноярск) д.м.н.

*Чумакова Г. А.* (Барнаул) д.м.н., профессор

*Шальнова С. А.* (Москва) д.м.н., профессор

*Якушин С. С.* (Рязань) д.м.н., профессор

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

*Таратухин Е. О.* (Москва)

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

*Синицын В. Е.* (Москва)

### Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

Тел. +7 (985) 768 43 18

### Издательство:

ООО “Силиacea-Полиграф”

e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

---

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Абдуллаев А. А. (Махачкала)*

*Атьков О. Ю. (Москва)*

*Арутюнов Г. П. (Москва)*

*Габинский Я. Л. (Екатеринбург)*

*Гафаров В. В. (Новосибирск)*

*Говорин А. В. (Чита)*

*Дземешкевич С. Л. (Москва)*

*Дупляков Д. В. (Самара)*

*Караськов А. М. (Новосибирск)*

*Концевая А. В. (Москва)*

*Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)*

*Либис Р. А. (Оренбург)*

*Недбайкин А. М. (Брянск)*

*Недогода С. В. (Волгоград)*

*Олейников В. Э. (Пенза)*

*Палеев Ф. Н. (Москва)*

*Покровский С. Н. (Москва)*

*Першуков И. В. (Воронеж)*

*Протасов К. В. (Иркутск)*

*Тюрина Т. В. (Ленинградская область)*

*Хлудеева Е. А. (Владивосток)*

*Шульман В. А. (Красноярск)*

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Карлен Адамян (Армения)*

*Стефан Анкер (Германия)*

*Салим Беркинбаев (Казахстан)*

*Рихард Чешка (Чешская республика)*

*Франческо Косентино (Италия)*

*Роберто Феррари (Италия)*

*Жан Шарль Фрушар (Франция)*

*Владимир Габинский (США)*

*Владимир Коваленко (Украина)*

*Мишель Комаджа (Франция)*

*Равшанбек Курбанов (Узбекистан)*

*Стивен Ленц (США)*

*Жильбер Массад (Франция)*

*Маркку Ниеминен (Финляндия)*

*Питер Нильсон (Швеция)*

*Джанфранко Парати (Италия)*

*Михаил Поповичи (Молдова)*

*Фаусто Дж. Пунто (Португалия)*

*Адам Торбицки (Польша)*

*Ярле Вааге (Норвегия)*

*Панос Вардас (Греция)*

*Маргус Виигимаа (Эстония)*

*Хосе-Луис Заморано (Испания)*

## РЕДАКЦИЯ

**Шеф-редактор** *Родионова Ю. В.*

**Выпускающий редактор** *Рыжова Е. В.*

**Научный редактор** *Морозова Е. Ю.*

**Ответственный переводчик** *Клещеногов А. С.*

**Дизайн, верстка** *Андреева В. Ю., Морозова Е. Ю.*

**Отдел распространения** *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

**Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов** *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

---





РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

**Russian Society of Cardiology**

**Scientific peer-reviewed medical journal**

Mass media registration certificate № 017388  
dated 06.04.1998

**Periodicity** — 12 issues per year

**Circulation** — 7 000 copies

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

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

**Russian Citation Index:**  
**SCIENCE INDEX (2017) 3,152**  
**Impact-factor (2017) 0,690**

**Complete versions** of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Instructions for authors:**  
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/  
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

**Submit a manuscript:**  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Subscription:** [www.roscardio.ru/ru/subscription.html](http://www.roscardio.ru/ru/subscription.html)

**Open Access**

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

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

**Printed:** OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.  
129090, Moscow, Protopyopovskiy per., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 от 21.03.2018

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

**№ 24 (12) 2019**

*founded in 1996*

## EDITOR-IN-CHIEF

*Evgeny V. Shlyachto* (St-Petersburg) Professor, Academician RAS

## ASSOCIATE EDITORS

*Bagrat G. Alekryan* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Yuri N. Belenkov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Sergey A. Boytsov* (Moscow) Professor, Corresponding member of RAS

*Yury A. Vasyuk* (Moscow) Professor

*Mikhail I. Voevoda* (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

*Albert S. Galyavich* (Kazan) Professor

*Rostislav S. Karpov* (Tomsk) Professor, Academician RAS

*Yuri A. Karpov* (Moscow) Professor

*Vasily V. Kashtalov* (Kemerovo) MScD

*Natalya A. Koziova* (Perm) Professor

*Aleksandra O. Konradi* (St-Petersburg) Professor, Corresponding  
member of RAS

*Yury M. Lopatin* (Volgograd) Professor

*Viacheslav Yu. Mareev* (Moscow) Professor

*Eugeny N. Mikhaylov* (St-Petersburg) MScD

*Alexandr O. Nedoshivin* (St-Petersburg) Professor

*Dmitry A. Ovchinnikov* (St-Petersburg)

*Rafael G. Oganov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Amiran Sh. Revishvili* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Vitalii V. Skibitskiy* (Krasnodar) Professor

*Evgeny O. Taratukhin* (Moscow) Associate Professor

*Irina E. Chazova* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Anna A. Chernova* (Krasnoyarsk) MScD

*Galina A. Chumakova* (Barnaul) Professor

*Svetlana A. Shalnova* (Moscow) Professor

*Sergey S. Yakushin* (Ryazan) Professor

## EXECUTIVE SECRETARY

*Taratukhin E. O.* (Moscow)

## EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

*Sinityn V. E.* (Moscow)

## Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509

e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

Tel. +7 (985) 768 43 18

## Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

---

## ADVISORY BOARD

*Aligadzhi A. Abdullaev* (Makhachkala)

*Oleg Yu. Atkov* (Moscow)

*Grigory P. Arutyunov* (Moscow)

*Yan L. Gabinsky* (Ekaterinburg)

*Valery V. Gafarov* (Novosibirsk)

*Anatoly V. Govorin* (Chita)

*Sergei L. Dzemeshevich* (Moscow)

*Dmitry V. Duplyakov* (Samara)

*Alexandr M. Karaskov* (Novosibirsk)

*Anna V. Kontsevaya* (Moscow)

*Dmitry S. Lebedev* (St-Petersburg)

*Roman A. Libis* (Orenburg)

*Andrei M. Nedbaikin* (Bryansk)

*Sergey V. Nedogoda* (Volgograd)

*Valentin E. Oleynikov* (Penza)

*Philip N. Paleev* (Moscow)

*Sergey N. Pokrovskiy* (Moscow)

*Igor V. Pershukov* (Voronezh)

*Konstantin V. Protasov* (Irkutsk)

*Tatiana V. Tyurina* (Leningradskaya oblast)

*Elena A. Khludeeva* (Vladivostok)

*Vladimir A. Shulman* (Krasnoyarsk)

## INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

*Karlen Adamyan* (Armenia)

*Stefan Anker* (Germany)

*Salim Berkinbayev* (Kazakhstan)

*Richard Ceska* (Czech Republic)

*Francesco Cosentino* (Italy)

*Roberto Ferrari* (Italy)

*Jean Charles Fruchart* (France)

*Vladimir Gabinsky* (USA)

*Vladimir Kovalenko* (Ukraine)

*Michel Komajda* (France)

*Ravshanbek Kurbanov* (Uzbekistan)

*Steven Lentz* (USA)

*Gilbert Massard* (France)

*Markku Nieminen* (Finland)

*Peter Nilsson* (Sweden)

*Gianfranco Parati* (Italy)

*Mihail Popovici* (Moldova)

*Fausto J. Pinto* (Portugal)

*Adam Torbicki* (Poland)

*Jarle Vaage* (Norway)

*Panos Vardas* (Greece)

*Margus Viigimaa* (Estonia)

*Jose-Luis Zamorano* (Spain)

## EDITORIAL OFFICE

**Managing Editor** *Yulia V. Rodionova*

**Assistant Managing Editor** *Elena V. Ryzhova*

**Science Editor** *Elena Yu. Morosova*

**Senior translator** *Anton S. Kleschenogov*

**Design, desktop publishing** *Vladislava Yu. Andreeva, Elena Yu. Morosova*

**Distribution department** *Anna Guseva*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

**Advertising department** *Alina Abrosimova*

Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

---

# СОДЕРЖАНИЕ

# CONTENTS

## НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

Обращение к читателям

8

## CLINICAL MEDICINE NEWS

Clinical medicine updates: a review of international news

9

Address to the readers

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Максимова А. С., Синицын В. Е., Лишманов Ю. Б.,  
Усов В. Ю.

Магнитно-резонансная томография с парамагнитным  
контрастным усилением в оценке атеросклеротического  
поражения аорты и его взаимосвязи с тяжестью  
повреждения миокарда при инфаркте

Журавлев К. Н., Стяжкина О. В., Васильева Е. Ю.,  
Синицын В. Е., Шпектор А. В.

Диагностическая ценность низкодозной компьютерной  
томографии органов грудной клетки для расчета  
кальциевого индекса по сравнению со стандартной  
методикой и с результатами компьютерной томографии  
и селективной коронарографии

Стукалова О. В., Миронова Н. А., Уцумуева М. Д.,  
Каштанова С. Ю., Буторова Е. А., Шитов В. Н.,  
Тарасовский Г. С., Голицын С. П., Терновой С. К.

Эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии  
у пациентов с хронической сердечной недостаточностью  
различной этиологии в зависимости от структурного  
поражения миокарда по данным магнитно-резонансной  
томографии сердца с контрастированием

Муртазалиева П. М., Рыжкова Д. В., Иртыга О. Б.,  
Малев Э. Г., Кукушкина С. А., Жидулева Е. В.,  
Моисеева О. М.

Позитронная эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -фторидом  
натрия и  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой в оценке клапанного  
воспаления и кальцификации у пациентов с аортальным  
стенозом

Завадовский К. В., Мочула А. В., Врублевский А. В.,  
Баев А. Е., Мальцева А. Н., Бощенко А. А.

Роль нагрузочной динамической однофотонной  
эмиссионной компьютерной томографии с определением  
резерва миокардиального кровотока в оценке значимости  
стенозов коронарных артерий

Скрипник А. Ю., Фокин В. А., Мирончук Р. Р.,  
Успенский В. Е., Иртыга О. Б., Кушнарева Е. А., Рудь С. Д.,  
Лепёхина А. С., Моисеева О. М., Труфанов Г. Е.

Оценка эластических характеристик стенки  
восходящего отдела аорты при помощи компьютерно-  
томографической ангиографии в режиме  
электрокардиографической синхронизации  
с расширенной постпроцессорной обработкой данных

10

Maksimova A. S., Sinitsyn V. E., Lishmanov Yu. B.,  
Ussov W. Yu.

Contrast enhanced magnetic resonance imaging  
in assessment of aortic atherosclerosis and its relation  
to severity of myocardial injury due to infarction

16

Zhuravlev K. N., Styazhkina O. V., Vasilieva E. Yu.,  
Sinitsyn V. E., Shpektor A. V.

The diagnostic value of low-dose chest computed  
tomography for calcium score determining compared with  
the standard method and the results of computed tomography  
and selective coronary angiography

22

Stukalova O. V., Mironova N. A., Utsumueva M. D.,  
Kashtanova S. Yu., Butorova E. A., Shitov V. N.,  
Tarasovsky G. S., Golitsyn S. P., Ternovoy S. K.

The effectiveness of cardiac resynchronization therapy  
in patients with chronic heart failure of various origin  
depending on the structural myocardial injury in cardiac  
magnetic resonance imaging

33

Murtazaliev P. M., Ryzhkova D. V., Irtyuga O. B.,  
Malev E. G., Kukushkina S. A., Zhiduleva E. V.,  
Moiseeva O. M.

$^{18}\text{F}$ -sodium fluoride and  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron  
emission tomography for assessment of aortic valve  
inflammation and calcification in patients with aortic stenosis

40

Zavadovsky K. V., Mochula A. V., Vrublevsky A. V.,  
Baev A. E., Maltseva A. N., Boshchenko A. A.

Role of stress in dynamic single-photon emission computed  
tomography with myocardial perfusion reserve determination  
in assessing the severity of coronary artery stenosis

48

Skrupnik A. Yu., Fokin V. A., Mironchuk R. R.,  
Uspenskiy V. E., Irtyuga O. B., Kushnareva E. A., Rud S. D.,  
Lepekhina A. S., Moiseeva O. M., Trufanov G. E.

Assessment of the elastic properties of the ascending  
aorta using electrocardiographic synchronized computed  
tomography angiography with advanced data processing

Фролов А. В., Вайханская Т. Г., Мельникова О. П.,  
Воробьев А. П., Мрочек А. Г.

Индекс электрической нестабильности миокарда:  
клиническое и прогностическое значение

Усов В. Ю., Максимова А. С., Синицын В. Е., Карась С. И.,  
Бобрикова Е. Э., Ярошевский С. П., Беличенко О. И.,  
Федотов Н. М.

Градиент сужения просвета внутренней сонной артерии  
на атеросклеротической бляшке как фактор риска  
ишемических нарушений мозгового кровообращения

Зайцев Д. Е., Лепёхина А. С., Труфанов Г. Е.

Ультразвуковая семиотика признаков дестабилизации  
атеросклеротических бляшек сонных артерий

55 Frolov A. V., Vaykhanskaya T. G., Melnikova O. P.,  
Vorobev A. P., Mrochek A. G.

Myocardial electrical instability score: clinical and prognostic  
significance

62 Ussov W. Yu., Maksimova A. S., Sinitsyn V. E., Karas S. I.,  
Bobrikova E. E., Yaroshevsky S. P., Belichenko O. I.,  
Fedotov N. M.

Gradient of luminal narrowing of internal carotid artery  
on atherosclerotic plaque as risk factor for cerebral ischemic  
damage

70 Zaitsev D. E., Lepekhina A. S., Trufanov G. E.

Ultrasound signs of atherosclerotic plaques destabilization  
in carotid arteries

## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Погосова Н. В., Панов А. В., Куликов А. Ю., Серпик В. Г.,  
Куликов В. А.

Фармакоэкономическое исследование применения  
комбинированной терапии ривароксабаном  
с ацетилсалициловой кислотой у пациентов  
с ишемической болезнью сердца и/или заболеванием  
периферических артерий

Кобалава Ж. Д., Киреева В. В., Черноморец В. С.,  
Троицкая Е. А., Ставцева Ю. В.

Оценка эффектов фиксированной комбинации  
индапамида/периндоприла в отношении артериальной  
функции у пациентов с артериальной гипертонией  
и хронической болезнью почек: основные результаты  
программы КАМЕРТОН

76 Pogosova N. V., Panov A. V., Kulikov A. Yu., Serpik V. G.,  
Kulikov V. A.

Pharmacoeconomic study of rivaroxaban and acetylsalicylic  
acid combination use in patients with coronary  
artery disease and/or peripheral artery disease

87 Kobalava Zh. D., Kireeva V. V., Chernomorets V. S.,  
Troitskaya E. A., Stavtseva Yu. V.

Effects of fixed-dose indapamide/perindopril combination  
on arterial function in patients with hypertension and chronic  
kidney disease: key results of the CAMERTON program

## МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Ноздрачев Д. И., Замятин К. А., Таратухин Е. О.

Цифровые средства повышения приверженности  
к лечению

Аржаник М. Б., Карась С. И., Гракова Е. В.,  
Васильцева О. Я., Корнеева Т. Б., Кара-Сал Э. Э.

Методическое обеспечение дистанционного повышения  
квалификации врачей-кардиологов: опыт разработки

Natalia Grzebisz, Laura Piejko, Agnieszka Sulich

Детерминанты кардиореспираторной выносливости  
у мужчин, увлекающихся катанием на беговых лыжах

Погорелова О. А., Трипотень М. И., Балахонова Т. В.

Ультразвуковое исследование сонных артерий  
с контрастным усилением: современное состояние  
вопроса

96 Taratukhin E. O., Nozdrachev D. I., Zamyatin K. A.

Digital tools for improving medication adherence

104 Arzhanik M. B., Karas S. I., Grakova E. V.,  
Vasiltseva O. Ya., Korneeva T. B., Kara-Sal E. E.

Methodology in cardiologists' postgraduate education

109 Natalia Grzebisz, Laura Piejko, Agnieszka Sulich

Determinants of cardiorespiratory fitness in amateur male  
cross-country skiers

114 Pogorelova O. A., Tripoten M. I., Balakhonova T. V.

Contrast-enhanced carotid ultrasound: current status

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Николаев А. Е., Шапиев А. Н., Блохин И. А.,  
Рамазанова Д. М., Шапиева А. Н., Гомболевский В. А.,  
Низовцова Л. А.

Новые подходы к оценке изменений коронарных артерий  
при мультиспиральной компьютерной томографии

124 Nikolaev A. E., Shapiev A. N., Blokhin I. A.,  
Ramazanova D. M., Shapieva A. N., Gombolevsky V. A.,  
Nizovtsova L. A.

New approaches for assessing coronary changes  
in multi-layer spiral computed tomography



Шаяхметова С. В., Синицын В. Е., Афанасьев А. В.  
Магнитно-резонансная томография сердца  
при гипертрофической кардиомиопатии: диагностические  
возможности, применение в клинической практике,  
прогностическая значимость

Карпов Ю. А.

Анти тромботическая терапия у пациентов с ишемической  
болезнью сердца и фибрилляцией предсердий после  
чрескожного коронарного вмешательства: современная  
стратегия

Магрук М. А., Мосикян А. А., Бабенко А. Ю.

Биомаркеры, ассоциированные с атерогенезом:  
актуальный статус и перспективные направления

Журавлев К. Н., Васильева Е. Ю., Синицын В. Е.,  
Шпектор А. В.

Кальциевый индекс как скрининговый метод диагностики  
сердечно-сосудистых заболеваний

Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шаноян А. С.,  
Драпкина О. М., Концевая А. В., Гаврилова Н. Е.,  
Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К.

Легочная денервация в лечении легочной гипертензии:  
современное состояние метода и опыт клинического  
применения

Авагимян А. А., Мкртчян Л. Г., Навасардян Г. А.,  
Геворкян А. А., Ананян Э. А., Пашиный Н. Э.,  
Абгарян К. Г.

Роль *Helicobacter pylori* в механизмах  
кардио- и вазотоксичности

131 Shayakhmetova S. V., Sinitsyn V. E., Afanasyev A. V.  
Cardiac magnetic resonance imaging in patients  
with hypertrophic cardiomyopathy: diagnostic and prognostic  
value

137 Karpov Yu. A.  
Modern strategy of antithrombotic therapy in patients  
with coronary artery disease and atrial fibrillation after  
percutaneous coronary intervention

148 Magruk M. A., Mosikyan A. A., Babenko A. Yu.  
Biomarkers associated with atherogenesis: current status  
and promising areas

153 Zhuravlev K. N., Vasilieva E. Yu., Sinitsyn V. E.,  
Spector A. V.  
Calcium score as a screening method for cardiovascular  
disease diagnosis

162 Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Shanoyan A. S.,  
Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Gavrilova N. E.,  
Shukurov F. B., Vasiliev D. K.  
Pulmonary artery denervation in patients with pulmonary  
hypertension: present state and clinical experience

169 Avagimyan A. A., Mkrtchyan L. G., Navasardyan G. A.,  
Gevorkyan A. A., Ananyan E. A., Pashinyan N. E.,  
Abgaryan K. G.  
The role of *Helicobacter pylori* in cardiovascular toxicity  
mechanisms

## ИНФОРМАЦИЯ

Перечень материалов, опубликованных в Российском  
кардиологическом журнале в 2019 году

## INFORMATION

175 Russian Journal of Cardiology: contents for 2019



текст доступен в электронной версии  
text is available in electronic version

## ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Исследование терапии варфарином и антитромбоцитарными средствами проведено Christersson, et al. (2019). Включены все пациенты, в 2008-2014 гг. выписанные после протезирования биопротезом аортального клапана. Включено 9539 человек с медианой возраста 73 года; медиана наблюдения 3,13 года. При сравнении антитромбоцитарной терапии одним препаратом и терапии варфарином выяснилось, что тромботических и ишемических событий у варфарина меньше, кровотечений больше, а смертность в обеих группах одинаковая.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Авторы из США, Khera, et al. (2019), изучили связь низкой приверженности лекарственному лечению ввиду стоимости препаратов и исходов при атеросклеротической сердечно-сосудистой патологии. В национального масштаба репрезентативном исследовании (2013-2017) они изучили данные и опросили 14,3 тыс. пациентов с сердечно-сосудистой патологией атеросклеротического генеза. У 12,6% была низкая приверженность в связи с высокой стоимостью препаратов: пропуск доз для экономии, сокращение дозировки. С такого рода неприверженностью были независимо связаны возраст <65 лет, женский пол, низкий семейный доход, отсутствие медицинской страховки, высокая степень коморбидности. Авторы заключают, что среди больных сердечно-сосудистой патологией, связанной с атеросклерозом, один из восьми не соблюдает предписанный режим ввиду стоимости препаратов.

(По данным: *Circulation*, 2019)

Вопрос о влиянии антикоагулянтной терапии на течение фибрилляции предсердий при очень низком риске тромбоэмболий поднят исследователями в рамках протокола GARFIELD-AF. Авторы Verbrugge, et al. (2019), включили лиц с оценкой по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — мужчин (0) и женщин (1), всего 2224 участника. Выяснилось, что 44% получали пероральные антикоагулянты; повышение возраста и изменение статуса пароксизмальной фибрилляции на персистирующую и перманентную также повышало шанс получать антикоагулянты. Напротив, сопутствующая антитромбоцитарная терапия была связана с отказом от антикоагулянтов. Отмечено, что несмотря на приём антикоагулянтов риск кровотечений в этой популяции был низкий, собственно, подчёркивая её низкий риск по шкале.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Вопрос о применении системы CRISPR/Cas9 при атеросклерозе, связанном с семейной гиперхолестеринемией, подняли Zhao, et al. (2019). На мутантных мышцах с тяжёлым атеросклеротическим фенотипом, *in vivo*, они обнаружили возможность коррекции мутации Ldlr в гепатоцитах с частичным восстановлением экспрессии белка LDLR. Группа мышей AAV-CRISPR/Cas9 в сравнении с таргетной группой имели существенное снижение уровня общего холестерина, общих триглицеридов, холестерина ЛНП в сыворотке крови, а выраженность бляшек в аорте была меньше с меньшей инфильтрацией макрофагами.

(По данным: *Circulation*, 2019)

Исследуется проблема далеко зашедшей тяжёлой патологии сердца с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца. Stoevelaar, et al. (2019) провели пять фокус-групп с 41 пациентом в общей сложности. Транскрипты записей разговоров на фокус-группах были проанализированы тематически, константно-компаративным методом со сравнением всплывавших во время бесед тем. Отмечено, что нежелание иметь лишние шоки дефибриллятора позволяло пациентам задуматься о возможности его отключения — особенно, когда преимущества его работы не были очевидны. Отмечено также, что мнение родственников о том, стоит ли продолжать работу дефибриллятора в надежде на продление жизни, имело значение для выбора решения пациентом.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Sternfeld, et al. (2019) изучали риски развития сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии (АГ) 2 стадии и выше у лиц, занимавшихся физической активностью высокой интенсивности. Включён 2291 человек в возрасте 38-50 лет в рамках протокола CARDIA с наблюдением в течение 20 лет. Активность оценивалась при помощи акселерометра и по самостоятельно собираемым данным ("self-reported"). Далее определялась толерантность к глюкозе, уровень гликированного гемоглобина и другие показатели углеводного обмена. Показано, что с 37-67%-ным снижением риска развития диабета связаны показатели физической активности, связанные с измерением акселерометром, но не self-reported, в дозозависимом отношении. Предсказательная точность была выше после поправок на индекс массы тела.

(По данным: *Med Sci Sports Exerc*, 2019)

**Уважаемые коллеги!**

Перед вами двенадцатый, последний за этот год, номер Российского кардиологического журнала. Основная тема номера — применение современных методов лучевой диагностики в кардиологии.

Мне кажется, редколлегия журнала удалось собрать очень интересные и разнообразные работы отечественных авторов, посвященные самым разным аспектам использования компьютерной (КТ) и магнитной резонансной томографии (МРТ), а также методам ядерной медицины и гибридной визуализации (однофотонной эмиссионной томографии-КТ и позитронно-эмиссионной томографии-КТ) в диагностике болезней сердца и сосудов. Глядя на публикации в международной литературе и программы международных и отечественных конгрессов, нельзя не отметить, что рост значимости этих методов в кардиологии становится все более и более заметным. Например, многие из ведущих кардиологических журналов уже давно создали “дочерние” издания, посвященные “визуализирующим” методам диагностики. Достаточно назвать European Heart Journal — Cardiovascular Imaging, JACC: Cardiovascular Imaging и Circulation: Cardiovascular Imaging. Это показывает общую тенденцию к росту научных публикаций в данной области, которая отражает, в свою очередь, все более широкое применение рентгенологических и радиологических методов в практике.

Работы, представленные в данном номере, написаны группами авторов из ведущих российских научных и практических центров. При их отборе мы обращали внимание на оригинальность, новизну и научно-практическую значимость.

Можно отметить некоторые тенденции. Во-первых, очевиден рост интереса к применению КТ и МРТ для ранней диагностики атеросклероза и воспалительных изменений сосудистой стенки. В последние годы “новое дыхание” получила методика неинвазивной оценки коронарного кальциевого индекса, началось изучение признаков воспаления эпикардальной жировой клетчатки и стенок коронарных артерий при атеросклерозе (несколько статей по этим проблемам представлены в номере). Перфузионная сцинтиграфия, как показано в статье авторов из Томска, является одним из самых точных неинвазивных методов оценки резерва миокардиального кровотока,



которому в последние годы придается особое значение при выборе тактики лечения ишемической болезни сердца. Крайне интересными являются работы по применению позитронно-эмиссионной томографии-КТ для выявления воспаления, сопровождающего аортальные клапанные пороки, а также использованию КТ для изучения эластических свойств грудной аорты и ее ремоделированию. МРТ является важнейшим методом обнаружения поражений миокарда при самых разных заболеваниях, что иллюстрируют работы, посвященные ее применению при гипертрофической кардиомиопатии и для прогнозирования эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии. Разумеется, публикации этого номера захватывают только часть огромной сферы использования методов лучевой диагностики в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. В следующем году журнал продолжит практику формирования тематических номеров, посвященных важнейшим направлениям диагностики. Редколлегия благодарит всех авторов, представивших свои работы для публикации, а также приглашает всех врачей и ученых, работающих в этом направлении, к публикации своих трудов в нашем журнале, который уже давно стал одним из самых значимых научных изданий в области кардиологии, “вес” и известность которого постоянно растут.

С пожеланиями счастья и успехов в наступающем Новом Году!

Ответственный редактор номера,  
профессор Сеницын Валентин Евгеньевич

**Магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастным усилением в оценке атеросклеротического поражения аорты и его взаимосвязи с тяжестью повреждения миокарда при инфаркте**Максимова А. С.<sup>1</sup>, Синицын В. Е.<sup>2</sup>, Лишманов Ю. Б.<sup>1,3</sup>, Усов В. Ю.<sup>1,3</sup>

**Цель.** По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с парамагнитным контрастным усилением (ПМКУ) изучить взаимоотношения повреждения миокарда и контрастирования атеросклеротического поражения аорты у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и проходивших МРТ сердца перед операцией аортокоронарного шунтирования и пластикой по Дору или Мениканти.

**Материал и методы.** В исследование были включены 42 пациента (38 мужчин, 4 женщины), проходивших МРТ сердца с ПМКУ. Средний возраст составил 57,7±8,75 лет. Для анализа атеросклеротического поражения аорты оценивались T1-взвешенные сканы (TR=400-650 мс, TE=12-20 мс) в аксиальной плоскости до и спустя 10-15 мин после ПМКУ. Наряду с визуальным анализом картины определялись диаметр, толщина стенки аорты и индекс усиления (ИУ) T1-взвешенного спин-эхо изображения (T1-ВИ), как отношение интенсивностей области стенки аорты при ПМКУ и исходном изображении: ИУ=Инт. T1-ВИ(контраст)/Инт. T1-ВИ(исходное). У всех пациентов, по данным МРТ сердца с ПМКУ, оценивалась доля повреждения миокарда левого желудочка, как соотношение массы миокарда, поврежденного при перенесенном инфаркте, и массы левого желудочка:  $ДПМ_{ио\text{к}} = \frac{ММ_{оим}}{М_{л\text{ж}}}$ .

**Результаты.** В зависимости от значения ИУ аорты пациенты были разделены на три группы: 1 гр. (n=9) с ИУ ≤1,05; 2 гр. (n=15) с 1,05 < ИУ ≤1,15; 3 гр. (n=18) с ИУ >1,15. Мы сравнили значения толщины стенки и диаметра нисходящей аорты среди этих групп. Провели попарный анализ с введением поправки Бонферрони для выявления межгрупповых различий. Не выявлено значимых различий по диаметру аорты этих групп (F=0,15; p=0,86); значения составили 2,41±0,33; 2,54±0,63; 2,53±0,51 см, соответственно. Толщина стенки аорты в группах 1-3 составила 2,05±0,58; 3,34±0,68 и 3,80±0,46 мм (F=17,39; p<0,001). Различаются первая и вторая, первая и третья группы, а между второй и третьей статистически значимых различий не выявлено. Между группами 1, 2 и 3 отмечены также рост и различия по показателю  $ДПМ_{ио\text{к}}$ , который составил: при минимальном ИУ аорты (группа 1) — 0,11±0,03, при промежуточном ИУ (группа 2) — 0,19±0,08, а при высоком ИУ — 0,25±0,15.

**Заключение.** МРТ аортальной стенки с ПМКУ может использоваться в качестве средства визуализации атеросклероза и прогнозирования осложнений атеросклеротических поражений аорты, при этом оценка атеросклеротического поражения аорты легко комбинируется с исследованием сердца. Усиленное включение парамагнетика в стенку аорты при распространенном атеросклерозе как правило связано с большей тяжестью ишемического повреждения миокарда. При проведении МРТ сердца с ПМКУ целесообразно оценивать состояние нисходящей аорты с расче-

том ИУ T1-взвешенного изображения для уточнения тяжести атерогенеза и сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, парамагнитное контрастирование, атеросклероз аорты.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск;  
<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва;  
<sup>3</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия.

Максимова А.С. — к.м.н., н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-4871-3283, Синицын В.Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Лишманов Ю.Б. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель научного направления "Лучевая диагностика" НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0001-7324-504X, Усов В.Ю.\* — д.м.н., профессор, зав. отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7352-6068.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ussov1962@yandex.ru

ИУ — индекс усиления, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПМКУ — парамагнитное контрастное усиление.

Рукопись получена 04.11.2019

Рецензия получена 08.11.2019

Принята к публикации 15.11.2019



**Для цитирования:** Максимова А.С., Синицын В.Е., Лишманов Ю.Б., Усов В.Ю. Магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастным усилением в оценке атеросклеротического поражения аорты и его взаимосвязи с тяжестью повреждения миокарда при инфаркте. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):10-14  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-10-14

**Contrast enhanced magnetic resonance imaging in assessment of aortic atherosclerosis and its relation to severity of myocardial injury due to infarction**Maksimova A. S.<sup>1</sup>, Sinitsyn V. E.<sup>2</sup>, Lishmanov Yu. B.<sup>1,3</sup>, Usov W. Yu.<sup>1,3</sup>

**Aim.** To study the contrast enhanced magnetic resonance imaging (CE-MRI) role in assessment of aortic atherosclerosis and its relation to severity of myocardial injury in myocardial infarction (MI) patients which underwent cardiac MRI before coronary artery bypass grafting and Dor or Menicanti procedures.

**Material and methods.** The study included 42 patients (38 men, 4 women) who underwent CE-MRI (mean age 57,7±8,75 years). In order to analyze the aortic atherosclerosis, axial T1 weighted images before and after 10-15

minutes after CE was evaluated. Along with visual analysis, the diameter, thickness of the aortic wall, and index of enhancement (IE) of T1 weighted image (WI) (TR=400-650 ms, TE=12-20 ms), as the ratio of post- and pre-contrast intensities of the aortic wall:  $IE = \frac{\text{Intensity T1-WI post-contrast}}{\text{Intensity T1-WI pre-contrast}}$  were determined. According to the cardiac CE-MRI, the proportion of left ventricle (LV) injury as the ratio of the MI injury and the LV mass was estimated.



**Results.** Depending on aortic IE value, patients were divided into three groups: group 1 (9 people) with  $IE \leq 1,05$ ; group 2 (15 people) with  $1,05 < IE \leq 1,15$ ; group 3 (18 people) with  $IE > 1,15$ . We compared the descending aortic wall thickness and the diameter among these groups. To identify intergroup differences one-way ANOVA with Bonferroni correction was carried out. There were no significant differences in the descending aortic diameters ( $F=0,15$ ;  $p=0,86$ ): group 1 —  $2,41 \pm 0,33$ , group 2 —  $2,54 \pm 0,63$ , group 3 —  $2,53 \pm 0,51$  cm. The thickness of the aortic wall in groups was  $2,05 \pm 0,58$  mm,  $3,34 \pm 0,68$  mm and  $3,80 \pm 0,46$  mm ( $F=17,39$ ;  $p < 0,001$ ), respectively. The first and second, first and third groups were distinguished, and there was no significant difference between the second and third groups. Between groups 1, 2 and 3 were also noted the increase and differences in proportion of LV injury, which amounted to  $0,11 \pm 0,03$  with a minimum IE (group 1), with an intermediate IE (group 2) —  $0,19 \pm 0,08$ , and with high IE —  $0,25 \pm 0,15$ .

**Conclusion.** CE-MRI of the aortic wall can be used as a method of visualizing atherosclerosis and predicting the complications of aortic atherosclerosis. Moreover, the assessment of aortic atherosclerosis can be used in combination with conventional heart examination. The increased CE into the aortic wall in patients with advanced atherosclerosis is usually associated with a greater severity of myocardial injury. During cardiac CE-MRI it is advisable to assess the descending aorta state by calculation of IE T1-WI MRI to clarify the atherosclerosis severity and cardiovascular risk.

**Key words:** magnetic resonance imaging, paramagnetic enhancement, aortic atherosclerosis.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>2</sup>Moscow State University, Moscow; <sup>3</sup>Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia.

Maksimova A.S. ORCID: 0000-0002-4871-3283, Sinitsyn V.E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Lishmanov Yu. B. ORCID: 0000-0001-7324-504X, Ussov W. Yu. ORCID: 0000-0002-7352-6068.

**Received:** 04.11.2019 **Revision Received:** 08.11.2019 **Accepted:** 15.11.2019

**For citation:** Maksimova A.S., Sinitsyn V.E., Lishmanov Yu. B., Ussov W. Yu. Contrast enhanced magnetic resonance imaging in assessment of aortic atherosclerosis and its relation to severity of myocardial injury due to infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):10–14. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-12-10-14

Атеросклероз остается, несмотря на достижения в области его диагностики и лечения, одной из основных причин смертности трудоспособного населения [1, 2]. Тяжесть гемодинамически значимого коронарного и цереброваскулярного атеросклероза тесно связана с неблагоприятными сердечно-сосудистыми осложнениями, в то время как атеросклероз аорты как отдельный фактор риска поражения органов-мишеней, в первую очередь миокарда и мозга, изучен недостаточно. Атеросклероз аорты опасен своими осложнениями (расслоение, аневризма аорты), а до развития осложнений долгое время не проявляется клинически и может быть оценен только путем анализа состояния атеросклеротических бляшек и стенки аорты. Утолщение стенки сосуда является ранним видимым признаком атеросклероза и поэтому составляет один из наиболее важных диагностических показателей тяжести атеросклеротического поражения [3]. Неинвазивные методы визуализации играют важную роль в оценке различных типов бляшек, а также в своевременном контроле изменений, которые происходят на разных стадиях развития атеросклероза. Диагностика атеросклероза аорты как поражения аортальной стенки достаточно трудна и рутинно ультразвуковыми средствами не осуществляется.

В настоящее время магнитно-резонансная томография (МРТ) выступает в качестве ведущего неинвазивного метода визуализации атеросклероза. Исследование сосудистой стенки с помощью МРТ является мощным методом для характеристики атеросклероза в различных сосудистых бассейнах (сонные, коронарные артерии, аорта, периферические и внутричерепные артерии) [4–7]. С помощью МРТ с парамагнитным контрастным усилением

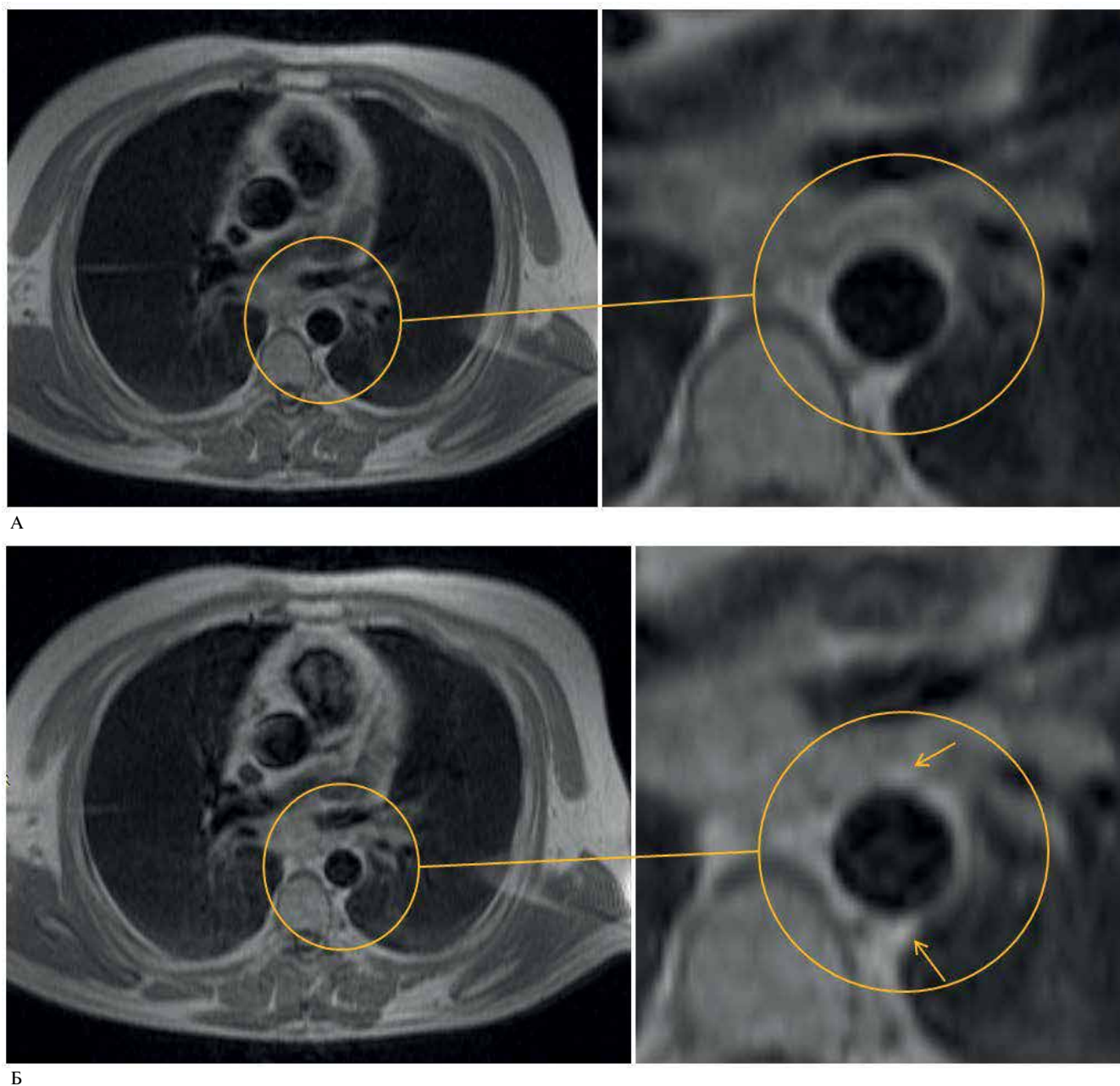
(ПМКУ) аорты возможно точно, неинвазивно, с высоким пространственным разрешением и с высокой воспроизводимостью оценить атеросклеротическое поражение бляшки и стенки [8]. У пациентов с перенесенным острым инфарктом миокарда взаимоотношения патологического неогенеза в стенке аорты и тяжести повреждения собственно миокарда парадоксальным образом остается неизученными.

Поэтому цель настоящей работы состояла в том, чтобы по данным МРТ с парамагнитным контрастным усилением изучить картину атеросклеротического поражения стенки аорты у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с формированием массивного повреждения, потребовавшего проведения аортокоронарного шунтирования и пластики левого желудочка по Дору или Мениканти.

### Материал и методы

В исследование были включены 42 пациента (38 мужчин, 4 женщины), проходивших МРТ сердца с ПМКУ. Средний возраст составил  $57,7 \pm 8,75$  лет. МРТ проводилась на магнитно-резонансном томографе Toshiba Vantage Titan с индукцией магнитного поля 1,5 Т. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали официальное информированное согласие.

Для анализа атеросклеротического поражения аорты оценивались T1-взвешенные изображения ( $TR=400-650$  мс,  $TE=12-20$  мс) в аксиальной плоскости, записанные в ЭКГ-синхронизированном режиме, на вдохе, при этом исследование выполнялось до и спустя 10–15 мин после ПМКУ. Наряду с визу-



**Рис. 1 (А, Б).** МРТ исследование сердца перед операцией (АКШ и пластика по Дору) у пациента, перенесшего острый инфаркт миокарда (область аорты, группа 3). **Примечание:** А — исходное T1-взвешенное изображение, Б — T1-взвешенное изображение после парамагнитного контрастного усиления. Стрелками указано накопление контраста парамагнетика в стенке аорты. ИУ=1,21, диаметр аорты — 2,56 см, толщина стенки аорты — 3,61 мм.

альным анализом картины определялись внутренний диаметр аорты, толщина стенки и для оценки степени накопления контрастного препарата в стенке аорты — индекс усиления (ИУ) T1-взвешенного спин-эхо изображения, как отношение интенсивностей области стенки аорты при ПМКУ и исходном изображении:

$$ИУ = \frac{Инт. T1-ВИ_{контраст}}{Инт. T1-ВИ_{исходное}}$$

На рисунке 1 представлен пример, описывающий картину накопления контраста парамагнетика в стенке аорты у пациента, проходившего МРТ сердца

с ПМКУ в порядке предоперационной подготовки, с интенсивным достоверным аортальным накоплением парамагнетика именно в стенке аорты.

Также у всех пациентов по данным МРТ сердца с ПМКУ, для оценки тяжести перенесенного повреждения миокарда в исходе острого инфаркта, оценивалась доля повреждения миокарда левого желудочка, как соотношение массы миокарда, поврежденного при перенесенном инфаркте, и массы левого желудочка, как представлено детально ранее [9]:

$$ДПМок_{лж} = \frac{ММ_{ОИМ}}{М_{лж}}$$

Таблица 1

**Показатели состояния аорты и обширности повреждения миокарда  
в группах исследования с различными величинами ИУ аортальной стенки при ПМКУ**

	Группа 1 (n=9)	Группа 2 (n=15)	Группа 3 (n=18)	р (1-2)	р (1-3)	р (2-3)
	ИУ $\leq 1,05$	$1,05 < \text{ИУ} \leq 1,15$	ИУ $> 1,15$			
Диаметр аорты, см	2,41 $\pm$ 0,33	2,54 $\pm$ 0,63	2,53 $\pm$ 0,51	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Толщина стенки аорты, мм	2,05 $\pm$ 0,58	3,34 $\pm$ 0,68	3,80 $\pm$ 0,46	p<0,001	p<0,001	p>0,05
ДПМиок <sub>лж</sub>	0,11 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,08	0,25 $\pm$ 0,15	p>0,05	p<0,05	p>0,05

**Примечание:** уровень статистической значимости различий р — сравнение между группами.

**Сокращения:** ИУ — индекс усиления T1-ВИ взвешенного изображения аорты, ДПМиок<sub>лж</sub> — доля повреждения миокарда левого желудочка.

Проверка выборок на соответствие нормальному закону распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Вилка. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (р) принимался равным 0,05. Для поиска межгрупповых различий использовался дисперсионный анализ. После анализа всех трех групп в совокупности, проводился попарный анализ с введением поправки Бонферрони.

### Результаты

В зависимости от значения ИУ аорты при ПМКУ пациенты были разделены на три интервальные группы: первая группа (9 человек) с ИУ  $\leq 1,05$ ; вторая группа (15 человек) с  $1,05 < \text{ИУ} \leq 1,15$ ; третья группа (18 человек) с ИУ  $> 1,15$ . Результаты определения исследованных нами показателей у этих групп представлены в таблице 1. Так, мы сравнили значения толщины стенки и диаметра нисходящей аорты среди этих групп. В результате не выявлено значимых различий по диаметру аорты для всех этих групп ( $F=0,15$ ;  $p=0,86$ ). Толщина стенки аорты в группах 1-3 прогрессивно возрастала от 2,05 $\pm$ 0,58 мм, до 3,80 $\pm$ 0,46 мм, при этом выявлены статистически значимые различия между данными показателями ( $F=17,39$ ;  $p<0,001$ ). Различаются первая и вторая, первая и третья группы на уровне значимости  $p<0,001$ , а между второй и третьей статистически значимых различий не выявлено.

Доля повреждения миокарда левого желудочка у представителей трех групп исследования составила прогрессивный рост от первой группы (0,11 $\pm$ 0,01) к третьей (0,25 $\pm$ 0,15). Статистически различаются первая и третья группы на уровне значимости  $p<0,05$  (табл. 1).

### Обсуждение

МРТ является безопасной неинвазивной методикой, позволяющей визуализировать просвет сосуда и его стенку [6, 10, 11]. С помощью МРТ можно визуализировать, а также количественно оценить все основные компоненты атеросклеротической бляшки, в том числе фиброзную ткань, кальцинированный и липидный компоненты бляшки [2]. Применение

контрастных агентов, которые избирательно повышают визуализацию различных областей, играет сегодня ключевую роль для МРТ и значительно расширяет ее диагностическую значимость. В настоящее время МРТ с контрастным усилением стала одним из наиболее информативных методов визуализации атеросклеротических бляшек, оценки их состояния и структуры [11]. В первую очередь эти исследования сконцентрированы на изучении каротидного атеросклероза как наиболее доступной и “удобной” для исследования модели. Появляется все больше данных свидетельствующих о том, что неоваскуляризация и геморрагии внутри бляшки являются важными факторами, способствующими её нестабильности и ухудшению прогноза для пациента [12]. Накопление контраста парамагнетика позволяет визуализировать процессы неоваскулогенеза в стенке, при этом большинство вновь образовавшихся *vasa vasorum* обладают тонкими стенками, имеют высокую проницаемость, сопровождающуюся воспалительной инфильтрацией.

МРТ с ПМКУ обеспечивает уникальные преимущества для визуализации компонентов атеросклеротической бляшки и определения нестабильности бляшки [13-16]. В частности, ИУ атеросклеротической бляшки при ПМКУ в T1-взвешенном спин-эхо режиме достоверно коррелирует со степенью патологического неоангиогенеза в толще бляшки [17].

Аорта, являясь самым крупным сосудом, испытывает максимальные гидродинамические нагрузки и больше других артерий подвержена повреждающим факторам. Поэтому использование методов контрастирования сосудистой стенки для исследований аорты логично и ранее уже удалось показать, что при атеросклерозе аорты повреждение может локализоваться как в отдельных участках стенки аорты, так и на большей части окружности и на большом или всем протяжении по длине [8]. Расчет ИУ T1-ВИ позволяет количественно охарактеризовать степень накопления контраста парамагнетика в стенке аорты.

В данной работе мы исследовали соотношения показателя патологического неоангиогенеза в стенке

аорты и тяжести сформировавшегося повреждения левого желудочка у этих перенесших острый инфаркт миокарда лиц. Оказалось, что тяжесть повреждения, оцениваемого как доля миокарда левого желудочка, утраченного в результате острого инфаркта, тесно и достоверно связана с показателем ИУ стенки аорты при МРТ с ПМКУ. Это дополнительно обосновывает то положение, что патологический неоангиогенез при распространенном атеросклерозе является одним из важнейших патогенетических механизмов, ухудшающих прогноз, в нашем случае — способствуя относительно большому объему некроза при большем ИУ.

Конечно, наша работа носит узконаправленный характер и в относительной степени формирует необходимость углубленного исследования взаимосвязи повреждения миокарда при остром инфаркте и интенсивности патологического неоангиогенеза в аортальной и артериальных стенках, а также роли циркулирующих и клеточных воспалительных факторов и механизмов. Однако уже сегодня представляется целесообразным выполнять формально-описательную и количественную оценку накопления контраста парамагнетика у пациентов с атеросклерозом, при проведении у них МРТ сердца и органов грудной клетки с ПМКУ. Представленные здесь начальные

результаты дают основание полагать, что ранняя оценка поражения аортальной стенки средствами МРТ с ПМКУ и раннее активное патогенетическое лечение будут способствовать снижению смертности и патологической пораженности у таких пациентов.

### Заключение

Усиленное включение парамагнетика в стенку аорты в ходе МРТ с ПМКУ при распространенном атеросклерозе как правило связано с большей тяжестью ишемического повреждения миокарда.

При проведении МРТ сердца с ПМКУ целесообразно оценивать состояние аорты с расчетом ИУ T1-взвешенного изображения для уточнения тяжести атерогенеза.

МРТ аортальной стенки с ПМКУ может использоваться в качестве средства визуализации атеросклероза и прогнозирования осложнений атеросклеротических поражений аорты, при этом оценка атеросклеротического поражения аорты легко комбинируется с исследованием сердца.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128. doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- Anderson JD, Kramer ChM. MRI of Atherosclerosis: Diagnosis and Monitoring Therapy. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2007;5(1):69-80. doi:10.1586/14779072.5.1.69.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
- Yuan C, Mitsumori LM, Beach KW, et al. Carotid atherosclerotic plaque: noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology*. 2001;221:285-99. doi:10.1148/radiol.2212001612.
- Fayad ZA, Fuster V. Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque. *Circulation Research*. 2001;89:305-16. doi:10.1161/hh1601.095596.
- Roes SD, Westenberg JJ, Doornbos J, et al. Aortic vessel wall magnetic resonance imaging at 3.0T: a reproducibility study of respiratory navigator gated free-breathing 3D black blood magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2009;61:35-44. doi:10.1002/mrm.21798.
- Swartz RH, Bhuta SS, Farb RI, et al. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-Tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology*. 2009;72:627-34. doi:10.1212/01.wnl.0000342470.69739.b3.
- Maksimova AS, Babokin VE, Bukhovets IL, et al. Contrast-enhanced MRI imaging of atherosclerotic lesions of the aortic wall. *Atherosclerosis*. 2014;10(3):13-9. (In Russ.) Максимова А.С., Бабокин В.Е., Буховец И.Л., и др. МР-томографическая картина атеросклеротического поражения аортальной стенки при парамагнитном контрастировании. *Атеросклероз*. 2014;10(3):13-9.
- Usov WYu, Bakhmetyeva MI, Belichenko OI, et al. Quantitative semiautomatic measurement of myocardial damage, calculated from contrast-enhanced MRI using middle and high-field MRI — scanners. *Therapist*. 2019;8:19-30. (In Russ.) Усов В.Ю., Бахметьева М.И., Беличенко О.И., и др. Количественная полуавтоматическая оценка повреждения миокарда по данным МР-томографического исследования с парамагнитным контрастным усилением на средне и высокопольных МР-томографах. *Терапевт*. 2019;8:19-30.
- Hingwala D, Kesavadas Ch, Sylaja PN, et al. Multimodality imaging of carotid atherosclerotic plaque: going beyond stenosis. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2013;23(1):26-34. doi:10.4103/0971-3026.113616.
- Coolen B F, Calcagno C, van Ooij P, et al. Fayad Vessel wall characterization using quantitative MRI: what's in a number? *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 2018;31(1):201-22. doi:10.1007/s10334-017-0644-x.
- Van der Veken B, De Meyer GR, Martinet W. Intraplaque neovascularization as a novel therapeutic target in advanced atherosclerosis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2016;20(10):1247-57. doi:10.1080/14728222.2016.1186650.
- Wagner S, Schnorr J, Ludwig A, et al. Contrast-enhanced MR imaging of atherosclerosis using citrate-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles: calcifying microvesicles as imaging target for plaque characterization. *International Journal of Nanomedicine*. 2013;8:767-79. doi:10.2147/IJN.S38702.
- Li T, Zhao X, Liu X, et al. Evaluation of the early enhancement of coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced MR angiography. *European Journal of Radiology*. 2011;80(1):136-42. doi:10.1016/j.ejrad.2010.07.020.
- Sirol M, Moreno PR, Purushothaman K-R, et al. Increased neovascularization in advanced lipid-rich atherosclerotic lesions detected by gadofluorine-enhanced MRI: implications for plaque vulnerability. *Circulation*. 2009;119(5):391-6. doi:10.1161/CIRCIMAGING.108.801712.
- Wasserman BA, Sharrett AR, Lai S, et al. Risk factor associations with the presence of a lipid core in carotid plaque of asymptomatic individuals using high-resolution MRI: the MultiEthnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Stroke*. 2008;39(2):329-35. doi:10.1161/STROKEAHA.107.498634.
- Bobrikova EE, Maksimova AS, Plotnikov MP, et al. Simultaneous cerebral MRI and MR-angiographic study of carotid arteries as screening technique for high-risk carotid atherosclerosis. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2015;30(4):49-56. (In Russ.) Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Плотников М.П., и др. Комплексное магнитно-резонансное томографическое исследование сонных артерий и головного мозга в скрининге каротидных стенозов высокого риска. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2015;30(4):49-56.



# Кораксан

## Ивабрадин

### Всегда на шаг впереди



- ▶ Способствует уменьшению симптомов стенокардии, увеличивает переносимость физической нагрузки при ИБС и ХСН<sup>1</sup>
- ▶ Снижает риск госпитализаций по поводу инфаркта миокарда у пациентов с ИБС и дисфункцией левого желудочка<sup>2</sup>
- ▶ Улучшает прогноз у пациентов с ХСН<sup>3</sup>

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

**Состав.** Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. Фармакотерапевтическая группа<sup>1</sup>. Антиангинальное средство. Показания к применению<sup>1</sup>. Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом, при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов, в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Хроническая сердечная недостаточность: для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы.** Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. Стабильная стенокардия. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое уменьшается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.); тяжелая почечная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синдром брадикардии; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриоventрикулярная (AV) блокада II степени; одновременное применение с мощными ингибиторами ионных каналов системы цитохрома P450 3A4 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефармакологическое взаимодействие с препаратами, влияющими на проводимость (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочной дисфункцией должны находиться под пристальным контролем; Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое уменьшается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (также как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная почечная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием умеренных ингибиторов ионных каналов цитохрома CYP3A4 и триггерного сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриоventрикулярная блокада II степени. **Не рекомендуется:** с лекарственными средствами, влияющими на проводимость (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочной дисфункцией должны находиться под пристальным контролем; Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое уменьшается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (также как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная почечная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием умеренных ингибиторов ионных каналов цитохрома CYP3A4 и триггерного сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриоventрикулярная блокада II степени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** **Противопоказано:** с мощными ингибиторами цитохрома CYP3A4, антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефармакологическое взаимодействие с препаратами, влияющими на проводимость (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочной дисфункцией должны находиться под пристальным контролем; Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое уменьшается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (также как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная почечная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием умеренных ингибиторов ионных каналов цитохрома CYP3A4 и триггерного сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриоventрикулярная блокада II степени. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомотивных реакций.** Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автомобилем или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. Побочное действие<sup>1</sup>. Очень часто: изменение световосприятия (фотофобия). Часто: нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени, желудочно-кишечная экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. Нечасто: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астения, повышенная утомляемость, недомогание, диспепсия, усиление зрения. **Передозировка.** Фармакологическое действие<sup>1</sup>. Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов L-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® достоверно снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПБК/Ан). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

<sup>1</sup> Карпов Ю.А., Пасар М.Г., Власов Ю.А. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10(8): 83-89. 2. Fox K. et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J. 2009 Oct;30(19):2337-45. 3. Borer J.S., Ford I. et al. SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). Am J Cardiol. 2014; 113: 497-503.



Материал предназначен для специалистов здравоохранения

АО «Сервье»: Россия, 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7.  
Тел.: +7 (495) 937-07-00

**Диагностическая ценность низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки для расчета кальциевого индекса по сравнению со стандартной методикой и с результатами компьютерной томографии и селективной коронарографии**Журавлев К. Н.<sup>1</sup>, Стяжкина О. В.<sup>1</sup>, Васильева Е. Ю.<sup>3</sup>, Синицын В. Е.<sup>2</sup>, Шпектор А. В.<sup>3</sup>

**Цель.** Кальциноз коронарных артерий является характерным признаком коронарного атеросклероза, который часто выявляется на компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Целью этого исследования является оценка возможности использования низкодозной КТ органов грудной клетки для подсчета кальциевого индекса (КИ) и сопоставление результатов с данными классического метода и данными КТ и селективной коронарографии (КАГ).

**Материал и методы.** 251 пациенту была выполнена низкодозная КТ органов грудной клетки и подсчет КИ. Оценивались совпадения между двумя методиками по абсолютным значениям КИ по Агатстону и по стратификации пациентов по пяти категориям риска ("нулевые" значения КИ были исключены из анализа). 80 пациентам была проведена КТ или селективная КАГ и результаты разделены на две группы по степени стенозирования коронарных артерий — <50% и ≥50%. Значения КИ, определенные по КТ органов грудной клетки, сопоставлены с результатами КАГ.

**Результаты.** У 79 пациентов (31%) КИ был равен 0 и они были исключены из дальнейшего анализа. Сопоставимость абсолютных значений КИ между двумя методами сканирования у остальных 172 пациентов оказалась очень высокой ( $r=0,975$ ,  $p<0,01$ ). Степень совпадения по стратификации пациентов по группам риска также оказалась высокой с коэффициентом сопряженности  $k=0,846$ . Специфичность расчетного КИ по сравнению с КАГ оказалась 97,5%, но при низкой чувствительности 43,6%, если принять условие, что выше значения КИ 400 стенозирование коронарных артерий будет значимым. При сопоставлении значений расчетного КИ с результатами КАГ статистически доказана взаимосвязь высоких значений КИ с наличием значимого стенозирования коронарных артерий: у 17 пациентов из 18 с КИ>400 было выявлено значимое стенозирование коронарных артерий, по сравнению с 22 пациентами из 52 из группы с КИ 0-400 ( $p<0,01$ ).

**Заключение.** Исследование показало, что низкодозные КТ органов грудной клетки могут быть использованы для подсчета КИ и значения коррелируют с результатами КАГ.

**Ключевые слова:** кальциевый индекс, индекс коронарного кальция, кальциноз коронарных артерий, низкодозная КТ органов грудной клетки, ишемическая болезнь сердца.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия.

Журавлев К. Н.\* — врач-рентгенолог, зав. отделением лучевой диагностики, ORCID: 0000-0003-1733-267X, Стяжкина О. В. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0002-7331-4620, Васильева Е. Ю. — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории атеротромбоза, кафедра кардиологии, ORCID: 0000-0002-6310-7636, Синицын В. Е. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, факультет фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Шпектор А. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-6190-6808.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kir232@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, КИ — кальциевый индекс, КТ — компьютерная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НДКТ — низкодозная компьютерная томография, ОГК — органы грудной клетки, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФШР — Фремингемская шкала риска, ЭКГ — электрокардиография, ACC/AHA — American College of Cardiology/American Heart Association, ESC — European Society of Cardiology, MESA — Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.

Рукопись получена 04.11.2019

Рецензия получена 14.11.2019

Принята к публикации 15.11.2019



**Для цитирования:** Журавлев К. Н., Стяжкина О. В., Васильева Е. Ю., Синицын В. Е., Шпектор А. В. Диагностическая ценность низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки для расчета кальциевого индекса по сравнению со стандартной методикой и с результатами компьютерной томографии и селективной коронарографии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):16–21  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-16-21

**The diagnostic value of low-dose chest computed tomography for calcium score determining compared with the standard method and the results of computed tomography and selective coronary angiography**Zhuravlev K. N.<sup>1</sup>, Styazhkina O. V.<sup>1</sup>, Vasilieva E. Yu.<sup>3</sup>, Sinitsyn V. E.<sup>2</sup>, Shpektor A. V.<sup>3</sup>

**Aim.** Coronary artery calcification is a characteristic of coronary atherosclerosis, which is often detected by chest computed tomography (CT). The aim of this study is to assess the efficiency of low-dose chest CT in calcium score (CS) determining and to compare it with conventional method and results of CT and selective coronary angiography.

**Material and methods.** A total of 251 patients underwent a low-dose chest CT and a CS determining. Coincidence between the two methods was evaluated by the absolute CS values and by stratification of patients into five risk categories ("zero" CS values were excluded from the analysis). Eighty patients underwent CT or selective coronary angiography and the results were divided into two groups

according to the degree of coronary stenosis — <50% and ≥50%. The CS values determined by chest CT are compared with the results of coronary angiography.

**Results.** In 79 patients (31%), the CS was 0 and they were excluded from further analysis. The absolute CS values comparability between the two scanning methods in other 172 patients was very high ( $r=0,978$ ,  $p<0,05$ ). The coincidence in stratification of patients by risk groups was also high (contingency coefficient  $k=0,846$ ). The CS specificity compared with coronary angiography was 97,5%, but with a low sensitivity of 43,6%, if the CS value is set to 400, above which coronary stenosis will be considered significant. In comparing CS values with results of CT, the relationship of high CS values with coronary stenosis, were statistically proved: in 17

patients from 18 with CS >400 significant coronary stenosis was detected, in comparison with 22 patients from 52 patients with a CS more than 400 ( $p<0,05$ ).

**Conclusion.** The research showed that low-dose chest CT can be used to determine CS. Studied values correlate with the results of coronary angiography.

**Key words:** calcium score, coronary calcium score, coronary artery calcification, low-dose chest, coronary artery disease.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>I. V. Davydovsky City Clinical Hospital, Department of Health, Moscow; <sup>2</sup>M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; <sup>3</sup>A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Zhuravlev K. N. ORCID: 0000-0003-1733-267X, Styazhkina O. V. ORCID: 0000-0002-7331-4620, Vasilieva E. Yu. ORCID: 0000-0002-6310-7636, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Spector A. V. ORCID: 0000-0001-6190-6808.

**Received:** 04.11.2019 **Revision Received:** 14.11.2019 **Accepted:** 15.11.2019

**For citation:** Zhuravlev K. N., Styazhkina O. V., Vasilieva E. Yu., Sinitsyn V. E., Shpektor A. V. The diagnostic value of low-dose chest computed tomography for calcium score determining compared with the standard method and the results of computed tomography and selective coronary angiography. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):16–21. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-16-21

Кальциноз коронарных артерий является достаточно характерной находкой в современной популяции при выполнении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), особенно у возрастных и курящих пациентов [1]. В 1990г Agatston AS, et al. [2] предложил стандартизованный метод оценки кальциноза коронарных артерий, названный его именем. Официальное признание значимости кальциевого индекса (КИ) произошло в 2010г с его включением в руководство ACC/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults и присвоением 2А класса рекомендаций [3]. В 2016г European Society of Cardiology (ESC) включило КИ во 2Б класс рекомендаций для оценки риска у бессимптомных пациентов, что было отражено в ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice [4]. КИ также является независимым предиктором риска больших коронарных событий: более чувствительным не только по сравнению с С-реактивным белком и толщиной интима-медии сонных артерий, но даже по сравнению с Фремингемской шкалой риска (ФШР). Важным свойством оценки коронарного кальция является его высокая отрицательная прогностическая ценность. Различные исследования показали, что бессимптомные пациенты с нулевым уровнем КИ имеют очень низкий риск сердечно-сосудистых событий (ССЗ) или смертности (до 0,52%) от всех причин в среднесрочной и долгосрочной перспективе [5].

Несмотря на простоту выполнения и отсутствие противопоказаний, ограничения метода являются воздействие ионизирующего облучения пациента, необходимость синхронизации с электрокардиографией (ЭКГ) и дополнительная стоимость исследований. Вышеуказанные свойства ограничивают использование КИ в качестве скринингового метода. С другой стороны, хорошо себя зарекомендовала низкодозная КТ (НДКТ) ОГК в качестве скринингового метода для раннего выявления рака легких и достаточно частой находкой при данном исследовании является кальциноз коронарных артерий.

Высокое практическое значение имеет возможность оценки коронарного кальция при выполнении

низкодозных КТ ОГК. При этом отсутствует необходимость проведения дополнительных сканирований с электрокардиографической (ЭКГ)-синхронизацией. Потенциал по скринингу ССЗ среди множества ежегодных исследований органов грудной клетки без дополнительного облучения пациентов, дополнительной стоимости или других ограничений со стороны пациентов, сложно переоценить [6].

Учитывая скрининговый потенциал КИ целью нашей работы было оценить диагностическую ценность подсчета КИ при низкодозных протоколах КТ ОГК, провести анализ полученных результатов в сравнении со стандартной методикой КИ по Агатстону с ЭКГ-синхронизацией, анализ результатов в отношении дозовой нагрузки, а также сопоставить данные с результатами КТ и селективной коронарографии (КАГ).

### Материал и методы

В исследование были включены пациенты, которым за период с ноября 2017г по май 2019г выполнялись НДКТ ОГК и рассчитывался КИ.

Средний возраст пациентов составил  $64,95 \pm 12,44$  лет. Количество мужчин составило 123 (49%).

Пациенты с коронарной реваскуляризацией в анамнезе или с имплантируемыми устройствами в грудной полости были в дальнейшем исключены из исследования. Все КТ исследования выполнены на 80-рядном компьютерном томографе Aquilion Prime (Toshiba, Япония). Областью сканирования при КТ ОГК являлась вся грудная клетка, а КИ с ЭКГ-синхронизацией — расстояние от бифуркации трахеи до вершины сердца. При КИ по Агатстону проводилось проспективное сканирование с ЭКГ-синхронизацией в фазу 75% между зубцами R-R. Дозовая нагрузка учитывалась отдельно для КИ и КТ ОГК по показателям DLP, а для расчета эффективной дозы облучения использовался коэффициент 0,017. Параметры получения изображений и реконструкций отражены в таблице 1.

Дополнительно 80 пациентам была выполнена КТ или селективная КАГ. По результатам пациенты были поделены на 2 группы — со стенотическими измене-



Таблица 1

## Параметры получения изображений КИ и НДКТ ОГК

Параметры	КИ с ЭКГ синхронизацией	НДКТ ОГК
ЭКГ-синхронизация	Да	Нет
Сканирование	Спиральное в фазу диастолы (75%) R-R цикла	Спиральное
Диапазон сканирования	Карина — верхушка сердца	Вся грудная клетка
Время вращения трубки, мс	0,23 (полоборота)	0,35
Коллимация	3,0 мм x 4	0,5 мм x 80
kV	120	120
mA	250	40-90
Модуляция силы тока	нет	да
Параметры реконструкции изображений для КИ		
Толщина срезов, мм	3	3
Расстояние между срезами, мм	3	3
Поле обзора (FOV), мм	220	250-300
Фактор реконструкции	FC12	FC12

ниями <50% просвета коронарной артерии и стено-тическими изменениями >50% просвета артерии. Затем проводилось сопоставление результатов КИ по данным НДКТ с результатами КАГ.

Всем пациентам были разъяснены цели и задачи проводимых процедур с оформлением и подписанием согласия на проведение рентгенологических исследований и согласия на введения контрастного вещества.

КИ рассчитывался с помощью приложения “Ca score” на рабочей станции Vitrea. Оценивались как абсолютные значения, так и их распределение по стратификационным группам риска, предложенные впервые Rumberger JA, et al. (1999) и отраженные в рекомендациях АНА/ACC 2013 Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk [7]: очень низкий риск (КИ=0), средний риск (1-100), умеренно высокий риск (101-400), высокий риск (401-1000), очень высокий риск (>1000).

Статистический анализ проводился после исключения нулевых значений КИ, которые по определению будут совпадать друг с другом при вычислении коэффициентов корреляции или составлении таблиц сопряженности.

Проведено сравнение сопоставимости значений КИ, полученных двумя методами — классическим КИ и по реконструкциям изображений НДКТ ОГК. КИ с ЭКГ-синхронизацией использовался как референтный метод.

Чувствительность и специфичность расчетного КИ по выявлению кальциноза коронарных артерий (КИ=0 vs КИ>0) оценивалась по отношению к классической методике. Для сравнения сопоставимости абсолютных значений, полученных двумя методами, применялся анализ по Спирмену для непараметрических критериев ( $r$  — коэффициент корреляции). Степень совпадения двух методов по отнесению полученных значений КИ по группам риска оценивалась

с помощью составления таблиц сопряженности и расчета коэффициента Коэна каппа  $k$ , — статистической меры соглашения для качественных (категорических) пунктов. При анализе степени совпадения исходили из следующей градации: значение каппа <0, нет совпадения; 0,0-0,20, слабое совпадение; 0,21-0,40, небольшое совпадение; 0,41-0,60, среднее совпадение; 0,61-0,80, хорошее совпадение; 0,81-1,00, почти идеальное совпадение.

Дополнительно проведена оценка чувствительности и специфичности метода расчетного КИ по сравнению с результатами селективной и КТ-КАГ. За верхнюю границу взято значение КИ 400 с предположением, что при КИ>400 коронарные артерии будут иметь стенотическое поражение  $\geq 50\%$ . Анализ совпадения значений расчетного КИ с данными КАГ проводился с помощью статистического метода  $\chi^2$ .

Уровень достоверности считался в 95% интервале.

## Результаты

Количество пациентов с нулевым КИ составило 79 пациентов (31%): среди них у 34 (43%) мужчин и у 45 (57%) женщин. Среднее значение КИ составило  $399,6 \pm 595,04$ : у мужчин —  $396 \pm 594,9$ , у женщин —  $401,9 \pm 596,005$ .

Чувствительность метода подсчета КИ по НДКТ ОГК по сравнению со стандартной методикой составила 95%, специфичность — 99%. Коэффициент корреляции по значениям КИ, полученным с помощью двух методик получения изображений, оказался очень высоким и составил  $r=0,975$  ( $p<0,01$ ) (рис. 1).

Степень совпадения между двумя методами по отнесению пациентов в ту или иную группы риска оказалась достаточно высокой со значением коэффициента  $k=0,846$  (практически идеальное совпадение). Распределение значений КИ в группы риска отражено в таблице 2.



Таблица 2

Общая таблица сопряженности по отнесению значений КИ в группы риска ( $k=0,846$ )

		Распределение значений расчетного КИ по группам					Всего
		0	1-100	101-400	401-1000	>1000	
Распределение значений классического КИ по группам	0	0	1	0	0	0	1
	1-100	10	52	2	0	0	64
	101-400	0	3	57	2	0	62
	401-1000	0	0	1	23	0	24
	>1000	0	0	0	1	20	21
Всего		10	56	60	26	20	172

Таблица 3

Сопоставление значений КИ с данными КТ и селективной КАГ

Степень стенозирования <50%			Степень стенозирования ≥50%	
	КАГ (КТ + селективных)	Из них селективных КАГ	КАГ (КТ + селективных)	Из них селективных КАГ
0	3		0	
1-100	26	3	4	
101-400	11	5	18	7
>400	1		17	7

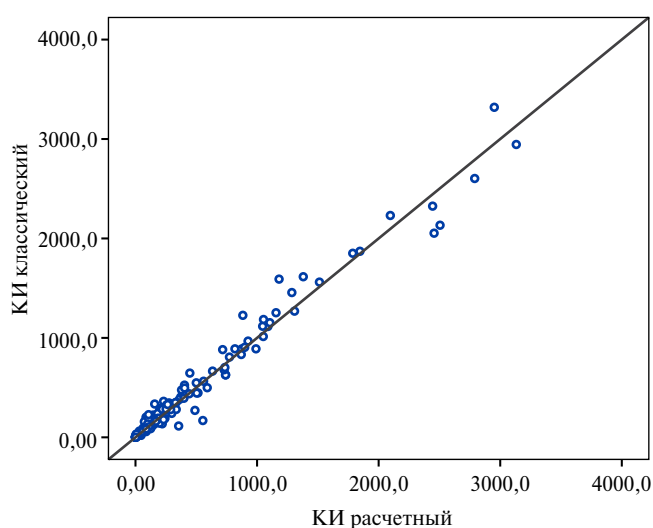
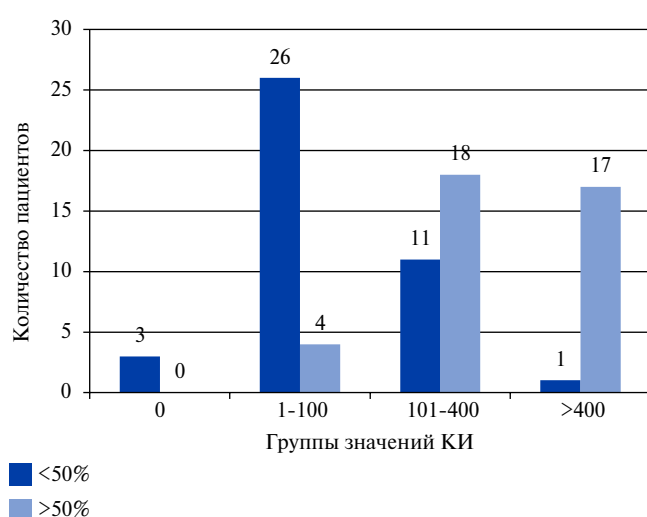
Рис. 1. Корреляционная зависимость значений КИ, рассчитанных по классической методике (ось X) и по реконструкциям изображений КТ ОГК (ось Y) ( $r=0,975$ ).

Рис. 2. Распределение результатов КТ и селективной КАГ по группам значений КИ.

В целом 20 (11,6%) пациентов было реклассифицировано в отличную от классической методики группу сердечно-сосудистого риска. Все несовпадения ограничивались соседней выше- или нижележащей группой сердечно-сосудистого риска: 15 случаев в нижележащую категорию и 7 случаев в вышележащую категорию. Количество несовпадений в группе стандартной КТ составило 19 случаев, а в группе НДКТ — 16 случаев. Средняя разница ( $\Delta$ ) между всеми не совпавшими значениями составила 70,75 с диапазоном 1-385.

Восьмидесяти пациентам из общей выборки в дальнейшем была выполнена КТ-КАГ (58) или селективная КАГ (22). По результатам пациенты были поде-

лены на 2 группы — со стенотическими изменениями <50% просвета коронарной артерии и стенотическими изменениями ≥50% просвета артерии. Чувствительность и специфичность расчетного КИ по сравнению с КАГ рассчитывалась исходя из предположения, что пациенты с  $КИ > 400$  будут иметь значимое стенотическое поражение коронарных артерий. Соответственно, специфичность расчетного КИ оказалась достаточно высокой (97,5%), однако при низкой чувствительности метода (43,6%). С помощью критерия  $\chi^2$  нами доказано, что распределение значений КИ относительно результатов КАГ не случайно и имеет статистически значимую зависимость (значение критерия  $\chi^2$  составляет 34,8 при критическом значении  $\chi^2=9,21$  при

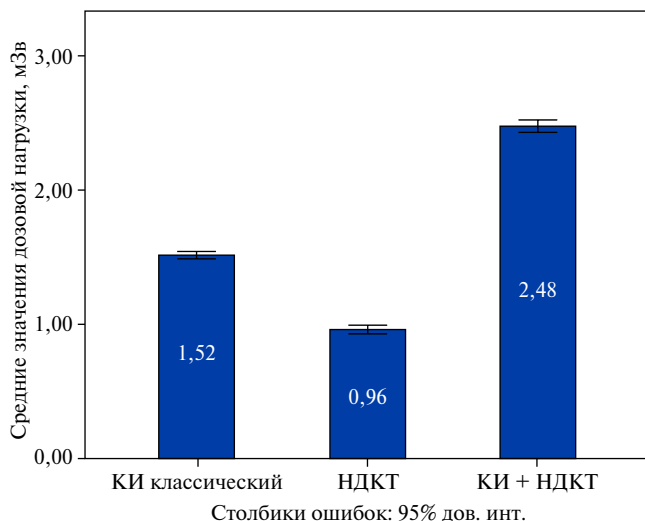


Рис. 3. Значения эффективных доз при выполнении различных типов исследования.

$p=0,01$ , связь между признаками статистически значима при  $p<0,01$ ). При построении таблицы сопряженности (табл. 3) видно, что в группе  $КИ>400$  оказался только 1 пациент со стенозами  $<50\%$  и 17 пациентов со значимой степенью стенозирования  $>50\%$ . Наоборот, в группе  $КИ 0-100$  было 29 пациентов с незначимыми стенотическими изменениями коронарных артерий и только 4 — со значимыми стенотическими изменениями (рис. 2).

Средняя дозовая нагрузка при выполнении КИ составила  $1,52\pm0,22$  мЗв, при выполнении НДКТ ОГК —  $0,96\pm0,26$  мЗв. При выполнении КТ органов грудной клетки в сочетании с КИ средние дозовые показатели составили  $2,48\pm0,37$  мЗв. Статистически значимыми ( $p<0,01$ ) оказались различия в дозовых нагрузках не только между КТ ОГК с КИ и без КИ, но также между дозовой нагрузкой при КИ с ЭКГ синхронизацией и НДКТ ОГК (рис. 3).

### Обсуждение

Количество выполненных КТ ОГК растет из года в год по всему миру, в т.ч. за счет признания эффективности НДКТ в скрининге рака легкого. Однако ССЗ до сих пор занимают лидирующие места среди причин смерти и инвалидизации населения. В связи с этим выявление субклинического атеросклероза и таргетная превентивная терапия становятся новыми и актуальными задачами у пациентов без клинических проявлений или с неоднозначной симптоматикой. В последнее время большой интерес вызывает возможность подсчета КИ по обычным КТ ОГК без ЭКГ-синхронизации.

В нашем исследовании проведено сравнение абсолютных значений КИ, рассчитанных двумя методами: классическим КИ и по реконструкциям изображений НДКТ ОГК, и получена очень высокая корреляция ( $r=0,975$ ). Это согласуется с данными

литературы [8]. Степень корреляции у разных авторов составляла от 0,83 до 0,98. Наиболее высокая степень совпадения с  $r=0,96-0,98$  была описана в работах Budoff M, et al. [8] и Arcadi T, et al. [9].

В отличие от других авторов, особенность нашей работы заключалась в том, что перед анализом результатов были исключены все “нулевые” значения КИ, которые совпадали по данным двух методик подсчета. Доля нулевого КИ у нас составила около 31%. Это означает, что примерно в 31% случаев значения расчетного КИ будут совпадать со значениями КИ с ЭКГ синхронизацией. Поэтому в дальнейших расчетах проводился анализ результатов без учета нулевых значений для исключения заведомо достоверных совпадений.

В большинстве исследований [8-10] при окончательном подсчете учитывались пациенты с  $КИ=0$ , что необходимо для оценки чувствительности и специфичности метода, однако может повлиять на окончательное значение коэффициента корреляции. Так, в исследовании Wu MT, et al. [8] частота нулевого КИ составила 54%, а в исследовании Budoff M, et al. [8] — 34%, — при относительно небольшой выборке пациентов ( $n=50$ ). В литературе только в одной из работ было указано, что при анализе результатов были исключены значения  $КИ=0$  [10]. Однако Kim YK, et al. использовали визуальную оценку степени кальциноза на относительно небольшой выборке пациентов ( $n=117$ ). В нашем случае при исключении из анализа пациентов с нулевым КИ степень корреляции осталась достаточно высокой.

Степень совпадения двух методов по отнесению полученных значений КИ по группам риска оказалась также достаточно высокой с коэффициентов  $k=0,846$ . Общее число несовпадений наблюдалось только в 20 (11,6%) случаях со средней разницей между не совпавшими значениями  $\Delta=70,75$  (1-385). Это подтверждает данные других исследователей [8] и оказалось гораздо выше, чем у Arcadi T, et al. [9], у которого процент несовпадения достигал 38%. Все случаи групповых несовпадений ограничивались соседней ниже- или вышележащей группой (5 случаев в вышележащую и 15 — в нижележащую).

Несовпадение по группам имеет важное значение в случае высокого  $КИ>400$ , поскольку пациенты из данной группы считаются потенциальными кандидатами на назначение превентивной липидснижающей терапии или назначение дополнительных методов исследования. Поскольку исследование показало тенденцию к недооценке абсолютных значений КИ и, соответственно, к групповому распределению, то существует вероятность, что пациенты с расчетным  $КИ 100-400$ , могут на самом деле относиться к группе с  $КИ>400$ . В нашей работе таких пациентов оказалось 2. Возможно, имеет смысл таким пациентам проводить КИ по стандартной методике с ЭКГ-синхронизацией, так как это может повлиять на дальнейшую

тактику ведения пациента. В метаанализе Xie X, et al. [8] указали, что КТ ОГК недооценивает высокие значения КИ. В нашем исследовании также подтверждается, что расчетный КИ занижает значения, по сравнению со стандартной методикой КИ.

Другим важным несопадением является указание на нулевой КИ при фактическом присутствии кальциноза коронарных артерий, который выявляется при классической методике КИ. Однако, как было уже отмечено ранее, даже при ошибочном указании на отсутствие кальциноза коронарных артерий пациент будет находиться в группе низкого риска, — примерно в диапазоне значений КИ 1-10. Подобные низкие значения КИ также указывают на низкий риск развития сердечно-сосудистых событий. Среднее ложноотрицательное значение КИ 2,5 (1-5) подтверждает это.

В нашем исследовании впервые проведено ретроспективное сопоставление значений расчетного КИ с результатами КТ или селективной КАГ. Следует отметить достаточно высокую специфичность (97,5%) метода по сравнению с КАГ, если предположить, что значение КИ >400 указывает на наличие значимого стенозирования коронарных артерий. Тем не менее, чувствительность остается достаточно низкой (43,6%). Кроме этого, доказана статистически значимая взаимосвязь между высоким значением КИ (>400) и наличием стенотического поражения коронарных артерий. Статистически доказано, что стеноз коронарных артерий >50% встречался гораздо чаще у пациентов с высокими значениями КИ (>400). А в группе пациентов со стенозом <50% значения КИ чаще оказывались в диапазоне 0-400.

Соотношение мужчин и женщин в нашем исследовании составило 43% и 57%, соответственно, с общим средним возрастом  $64,9 \pm 12,4$  лет. В нашем исследовании значения КИ у мужчин и женщин статистически не различались, а “нулевой” КИ встречался у мужчин практически с такой же частотой, как и у женщин. Возможно, это связано с относительно небольшой выборкой пациентов, поскольку в большом популяци-

онном исследовании MESA [11] кальциноз коронарных артерий встречался чаще у мужчин.

При НДКТ ОГК средняя дозовая нагрузка составила 0,96 мЗв, что значительно ниже дозовой нагрузки стандартной КИ с ЭКГ-синхронизацией — 0,96 vs 1,51 ( $p < 0,05$ ). Одним из преимуществ методики является снижение дозовой нагрузки на пациента при отсутствии необходимости выполнять дополнительное сканирование с ЭКГ-синхронизацией. Соответственно, можно предполагать, что выполнение НДКТ ОГК с последующим расчетом КИ эффективно как с точки зрения снижения дозовой нагрузки на пациента, так и получения диагностической информации. Более того, при классической методике КИ поле обзора ограничено областью сердца и не позволяет оценить состояние легочной ткани и грудной клетки в полном объеме. НДКТ ОГК с этой точки зрения обладает очевидным преимуществом.

### Заключение

Значения КИ, рассчитанные по стандартной методике с ЭКГ-синхронизацией и по реконструкциям изображений НДКТ ОГК, сопоставимы друг с другом как по абсолютным значениям, так и по отношению группы значений КИ (0,1-100 и т.д.). Более того, впервые было показано, что данные расчетного КИ коррелируют с результатами КТ или селективной КАГ.

Эффективная дозовая нагрузка на пациента при НДКТ ОГК значительно ниже исследования КИ, проведенного по классической методике с ЭКГ-синхронизацией.

Расчетный КИ на основе изображений НДКТ ОГК можно использовать в качестве скринингового метода по оценке риска ССЗ наряду со скринингом рака легких при низкодозной КТ ОГК.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology. *J Thorac Imaging*. 2017;32,5:54-66. doi:10.1016/j.jcct.2016.11.003.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15,4:827-32. doi:10.1016/0735-1097(90)90282-t.
- Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1864-94. doi:10.1016/j.jcct.2010.11.001.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016;37,29:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72,4:434-44. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.027.
- Chiles C, Duan F, Gladish GW, et al. NLS Study Team. Association of Coronary Artery Calcification and Mortality in the National Lung Screening Trial: A Comparison of Three Scoring Methods. *Radiology*. 2015;276,1:82-90. doi:10.1148/radiol.15142062.
- Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63,25:2935-59. doi:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
- Xie X, Zhao Y, de Bock GH, et al. Validation and Prognosis of Coronary Artery Calcium Scoring in Nontriggered Thoracic Computed Tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6,4:514-21. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000092.
- Arcadi T, Maffei E, Sverzellati N, et al. Coronary artery calcium score on low-dose computed tomography for lung cancer screening. *World J Radiol*. 2014;6,6:381-7. doi:10.4329/wjr.v6.i6.381.
- Kim YK, Sung YM, Cho SH, et al. Reliability analysis of visual ranking of coronary artery calcification on low-dose CT of the thorax for lung cancer screening: comparison with ECG-gated calcium scoring CT. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30, Suppl 2:81-7. doi:10.1007/s10554-014-0507-8.
- Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358,13:1336-45. doi:10.1056/NEJMoa072100.

**Эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии в зависимости от структурного поражения миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием**Стукалова О.В.<sup>1,2</sup>, Миронова Н.А.<sup>1</sup>, Уцумуева М.Д.<sup>1</sup>, Каштанова С.Ю.<sup>1</sup>, Буторова Е.А.<sup>1</sup>, Шитов В.Н.<sup>1</sup>, Тарасовский Г.С.<sup>1</sup>, Голицын С.П.<sup>1</sup>, Терновой С.К.**Цель.** Оценить влияние выраженности и характера структурного поражения миокарда по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием на эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического и неишемического генеза.**Материал и методы.** В проспективное исследование было включено 47 пациентов (средний возраст 62,3±8,9 лет, 44,6% женщин и 55,4% мужчин) с ХСН неишемической и ишемической природы, фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <35%, синусовым ритмом, при длительности комплекса QRS >130 мс. Всем пациентам перед имплантацией СРТ-устройств была выполнена МРТ сердца с гадолинием. Анализ МРТ-изображений проводился с помощью программы CVI42. Для количественного анализа (доля и масса) структурного поражения миокарда, в зависимости от и интенсивности МРТ-сигнала выделялись зоны фиброзной ткани и "серая зона". Общий объем повреждения (рубцовая ткань) включал в себя как фиброзную ткань, так и "серую зону". Локализация рубца оценивалась по 16-сегментной модели ЛЖ. СРТ считалась эффективной при уменьшении конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ >15% через 6 мес. наблюдения и улучшении функционального класса (ФК) ХСН.**Результаты.** У пациентов в группе отсутствия эффекта СРТ выше были доля и масса рубца (медиана 4% [2,5; 19] vs 24% [7; 44], p=0,012, 6 г [3,5; 32,5] vs 41 г [8; 86], p=0,013), фиброзной ткани (медиана 0% [0; 3,5] vs 8% [0; 19], p=0,01, 0 г [0; 6] vs 14 г [0; 34], p=0,014) и "серой зоны" (медиана 4% [2,5; 15] vs 15% [7; 23], p=0,018, 6 г [3,5; 27,5] vs 23 г [8; 39], p=0,025). У пациентов с ХСН неишемической природы чаще наблюдался эффект СРТ (78,5% vs 28,5%, p<0,01). У пациентов с рубцом заднебоковой локализации реже наблюдался эффект СРТ, особенно, при наличии структурного поражения 4,5,6,11,12,15,16 сегментов (p<0,05). Эффект СРТ у пациентов с ХСН ишемической этиологии не зависел от объема структурного поражения миокарда, но зависел от его локализации. Наличие рубца боковой локализации ассоциировалось с отсутствием эффекта СРТ. У пациентов с ХСН неишемической этиологии доля и масса фиброзной ткани была меньше в группе эффективной СРТ (медиана 0% [0; 1] vs 8,5% [0; 11] p<0,05, 0 г [0; 1] vs 14,5 г [0; 22], p<0,05).**Заключение.** Эффективность СРТ чаще наблюдается у пациентов с ХСН неишемической этиологии по сравнению с ХСН ишемической этиологии. Отсутствие эффекта СРТ ассоциировано с наличием рубцового поражения миокарда заднебоковой локализации вне зависимости от природы ХСН. У пациентов с ХСН неишемической этиологии объем и доля фиброзной ткани достоверно меньше в группе эффективной СРТ. У пациентов с ХСН ишемического генеза объем структурного поражения миокарда не оказывает влияния на эффект СРТ, а наличие рубца боковой локализации ассоциируется с отсутствием эффекта СРТ.**Ключевые слова:** сердечная ресинхронизирующая терапия, хроническая сердечная недостаточность, магнитно-резонансная томография.**Конфликт интересов:** не заявлен.<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия.

Стукалова О.В. — к.м.н., с.н.с. отдела томографии, ORCID: 0000-0001-8377-2388, Миронова Н.А. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-2374-3718, Уцумуева М.Д.\* — врач-кардиолог 7 "а" отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-0746-8012, Каштанова С.Ю. — врач-кардиолог 7 клинического отделения, ORCID: 0000-0003-4731-0818, Буторова Е.А. — врач-рентгенолог отдела томографии, ORCID: 0000-0001-9706-7049, Шитов В.Н. — м.н.с. отдела ультразвуковых методов исследований, ORCID: 0000-0002-8878-7340, Тарасовский Г.С. — врач-кардиолог 7 клинического отделения, ORCID: 0000-0002-2143-8912, Голицын С.П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма, ORCID: 0000-0001-9913-9974, Терновой С.К. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отдела томографии, ORCID: 0000-0003-4374-1063.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
utsumueva@gmail.com

БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭхоКГ — эхокардиография, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца (New York Heart Association).

Рукопись получена 05.11.2019

Рецензия получена 11.11.2019

Принята к публикации 11.11.2019

**Для цитирования:** Стукалова О.В., Миронова Н.А., Уцумуева М.Д., Каштанова С.Ю., Буторова Е.А., Шитов В.Н., Тарасовский Г.С., Голицын С.П., Терновой С.К. Эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии в зависимости от структурного поражения миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):22-32  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-22-32

## The effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure of various origin depending on the structural myocardial injury in cardiac magnetic resonance imaging

Stukalova O. V.<sup>1</sup>, Mironova N. A.<sup>1</sup>, Utsumueva M. D.<sup>1</sup>, Kashtanova S. Yu.<sup>1</sup>, Butorova E. A.<sup>1</sup>, Shitov V. N.<sup>1</sup>, Tarasovsky G. S.<sup>1</sup>, Golitsyn S. P.<sup>1</sup>, Ternovoy S. K.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To assess the effect of the size and pattern of myocardial structural injury, determined by magnetic resonance imaging (MRI), on response to cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with ischemic and non-ischemic heart failure (HF).

**Material and methods.** Forty seven patients with ischemic and non-ischemic HF (age 62,3±8,9 years (mean±SD), 44,6% females and 55,4% males), left ventricle (LV) ejection fraction <35%, QRS complex >130 ms, and sinus rhythm were included in the study. Late-gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance (LGE-CMR) was undertaken to evaluate myocardial scar prior to CRT devices implantation. All CMR analysis was performed on CVI42 software. According to signal intensity, fibrosis zone and "grey zone" were defined for quantitative analysis (proportion and mass) of injury. Scar zone included fibrosis zone and "grey zone". Scar location was assessed using a 16-segment LV model. Response was defined as a reduction in LV end systolic volume of >15% at 6 months follow-up and HF functional class amelioration.

**Results.** In nonresponse group there was significantly higher proportion and mass of total scar (median 4% [2,5; 19] vs 24% [7; 44],  $p=0,012$ , 6 g [3,5; 32,5] vs 41 g [8; 86],  $p=0,013$ ), fibrosis zone (median 0% [0; 3,5] vs 8% [0; 19],  $p=0,01$ , 0 g [0; 6] vs 14 g [0; 34],  $p=0,014$ ) and "grey zone" (4% [2,5; 15] vs 15% [7; 23],  $p=0,018$ , 6 g [3,5; 27,5] vs 23 g [8; 39],  $p=0,25$ ). Response proportion in non-ischemic HF patients was higher than in ischemic HF patients (78,5% vs 28,5%,  $p<0,01$ ). Response to CRT was less in patients with posterolateral scar, more specifically in segments 4,5,6,11,12,15,16 ( $p<0,05$ ). CRT response in ischemic HF did not depend on size of myocardial structural injury, but depend on scar localization. Lateral scar was associated with poor response. In non-ischemic HF, proportion and mass of fibrosis zone was less in responder group (median 0% [0; 1] vs 8,5% [0; 11],  $p<0,05$ , 0 g [0; 1] vs 14,5 g [0; 22],  $p<0,05$ ).

**Conclusion.** Response to CRT is significantly higher in non-ischemic than in ischemic HF patients. Nonresponse to CRT is associated with posterolateral scar,

regardless of the HF origin. In patients with non-ischemic HF, size of fibrosis zone is lower in the responder group. In patients with ischemic HF, size of LV structural injury does not affect the CRT efficiency, but lateral scar is associated with CRT nonresponse.

**Key words:** cardiac resynchronization therapy, heart failure, magnetic resonance imaging.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Stukalova O.V. ORCID: 0000-0001-8377-2388, Mironova N.A. ORCID: 0000-0002-2374-3718, Utsumueva M.D. ORCID: 0000-0003-0746-8012, Kashtanova S. Yu. ORCID: 0000-0003-4731-0818, Butorova E.A. ORCID: 0000-0001-9706-7049, Shitov V.N. ORCID: 0000-0002-8878-7340, Tarasovsky G.S. ORCID: 0000-0002-2143-8912, Golitsyn S.P. ORCID: 0000-0001-9913-9974, Ternovoy S.K. ORCID: 0000-0003-4374-1063.

**Received:** 05.11.2019 **Revision Received:** 11.11.2019 **Accepted:** 11.11.2019

**For citation:** Stukalova O.V., Mironova N.A., Utsumueva M.D., Kashtanova S. Yu., Butorova E.A., Shitov V.N., Tarasovsky G.S., Golitsyn S.P., Ternovoy S.K. The effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure of various origin depending on the structural myocardial injury in cardiac magnetic resonance imaging. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):22–32. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-12-22-32

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) — эффективный метод лечения пациентов с тяжелыми проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН), сниженной сократительной способностью миокарда и нарушенной внутрисердечной проводимостью [1, 2]. Метод входит в современные клинические рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности [3]. Однако применение СРТ в клинической практике показывает, что достичь эффекта терапии удастся не у всех больных. Улучшения клинического состояния при применении ресинхронизирующей терапии не удастся достичь у трети пациентов [4].

Инвазивность и высокая стоимость этого метода лечения предъявляют особые требования к отбору пациентов для СРТ. В связи с этим ведется активный поиск клинико-инструментальных признаков, позволяющих выделить больных с потенциально максимальной эффективностью СРТ.

Есть основания полагать, что электрически инертные зоны фиброза, обусловленные перенесенным инфарктом или воспалением, при разном объеме и локализации этих зон, могут нарушать процессы активации левого желудочка (ЛЖ) и, таким образом,

играть одну из ключевых ролей в развитии электрической и механической диссинхронии, являющихся мишенью воздействия СРТ.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является “золотым стандартом” неинвазивной оценки структурных изменений миокарда, объема и топографии распределения фиброза [5, 6]. Кроме того, оценка характера фиброзно-рубцового поражения миокарда с помощью МРТ с отсроченным контрастированием имеет большое значение для определения этиологии структурного заболевания сердца и оценки риска внезапной сердечной смерти у больных с различными кардиологическими заболеваниями [7].

Результаты имеющихся исследований по оценке структурной патологии миокарда с помощью МРТ сердца для оптимизации отбора кандидатов для проведения СРТ остаются спорными и неоднозначными.

Целью настоящего исследования было оценить влияние выраженности и характера структурного поражения миокарда по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием на эффективность СРТ у пациентов с ХСН ишемического и неишемического генеза.



### Материал и методы

В проспективное исследование было включено 47 пациентов (26 мужчин и 21 женщина, средний возраст  $62,3 \pm 8,9$  лет), с клиническими проявлениями ХСН, соответствующими I-IV ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (НУНА), с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ  $\leq 35\%$ . У всех больных на ЭКГ регистрировались синусовый ритм и блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) с продолжительностью комплекса QRS  $\geq 130$  мс.

Отбор больных для включения в исследование проводился по результатам клинично-инструментального и лабораторного обследования, включавшего общеклинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, определение концентрации тироксина и тиреотропного гормона в сыворотке крови, регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, холтеровскую мониторную регистрацию ЭКГ (ХМ ЭКГ), трансторакальную эхокардиографию (ТЭхоКГ). Также всем больным выполнялась МРТ сердца с отсроченным контрастированием гадолиний-содержащим контрастным препаратом. Клинично-инструментальная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Клинично-инструментальные данные включенных в исследование больных**

Признак, единицы изменения	Количество (n=47)
Пол мужской/женский (n/%)	26(55,3%)/21(44,6%)
Возраст, г (M $\pm$ SD)	62,34 $\pm$ 8,9
Этиология ХСН, (n/%)	
Ишемический генез	19 (40,4%)
Неишемический генез	28 (59,6%)
ФК ХСН (НУНА), (n/%)	
II	27 (57,4%)
III	19 (40,4%)
IV	1 (2,1%)
Дистанция теста 6-минутной ходьбы, м, Ме, [25;75]	360 [299; 409]
Миннесотский опросник качества жизни, баллы (M $\pm$ SD)	35,5 [16; 54,75]
ШОКС, баллы Ме, [25;75]	4 [3; 5]
Продолжительность комплекса QRS, мс, Ме [25;75]	178,0 [164; 189]
КДО ЛЖ, Ме, [25;75]	256,0 [208,5; 318,0]
КСО ЛЖ, Ме, [25;75]	177,0 [142,0; 231,0]
ФВ ЛЖ, %, Ме, [25;75]	29,8 [24,7; 32,35]

**Примечание:** данные представлены как n — абсолютное значение, % — относительное значение, M $\pm$ SD — среднее  $\pm$  стандартное отклонение, Ме — медиана, [25;75] — 25-й и 75-й перцентиль.

**Сокращения:** ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ФК ХСН (НУНА) — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации New York Heart Association, БВ ЭКС — бивентрикулярный электрокардиостимулятор, ШОКС — Шкала оценки клинического состояния при ХСН, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка (мл), КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка (мл), ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ по Симпсону (%), м — метры.

Все пациенты прошли скрининг для включения в исследование не ранее чем через 3 мес. после начала оптимальной медикаментозной терапии ХСН ( $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов) в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [3]. Пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) по показаниям выполнялась коронарная баллонная ангиопластика со стентированием или операция коронарного шунтирования. В случае сохранения через 3 мес., несмотря на проведенные мероприятия, симптомов ХСН со снижением ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , пациентам имплантировались сердечные ресинхронизирующие устройства с функцией дефибриллятора (СРТ-Д). Показания к имплантации определялись согласно актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХСН [3].

Критериями исключения из исследования являлись ранние сроки (3 мес. до включения в исследование) после перенесенного инфаркта миокарда, чрескожного коронарного вмешательства или операции коронарного шунтирования, необходимость выполнения таких вмешательств в ходе проведения исследования, тяжелая сопутствующая патология (в т.ч. тяжелая патология печени (уровень трансаминаз  $>3$  норм), почек (снижение скорости клубочковой фильтрации  $<30$  мл/мин), наличие противопоказаний к проведению МРТ сердца с контрастированием [8, 9].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех его участников было получено письменное информированное согласие.

ТЭхоКГ проводилась на ультразвуковом приборе VIVID E9 (GE Healthcare, США) перед имплантацией СРТ-Д и через 6 мес. после имплантации. Определялись стандартные ЭхоКГ-параметры, характеризующие размеры камер сердца, сократительную функцию ЛЖ: конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), конечно-систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ), ФВ ЛЖ. Для определения фаз сердечного цикла во время исследования выполнялась синхронная запись ЭКГ.

МРТ сердца выполнялась на сверхпроводящем МР-томографе мощностью 1,5 Тесла (Siemens AG, Германия) с поверхностной радиочастотной катушкой для грудной клетки и синхронизацией с ЭКГ. Контрастный препарат на основе гадолиния (гадоверсетамид) вводили внутривенно в дозе 0,15 ммоль (0,3 мл) на 1 кг массы тела пациента. Помимо оценки морфологии, функции сердца, проводился анализ

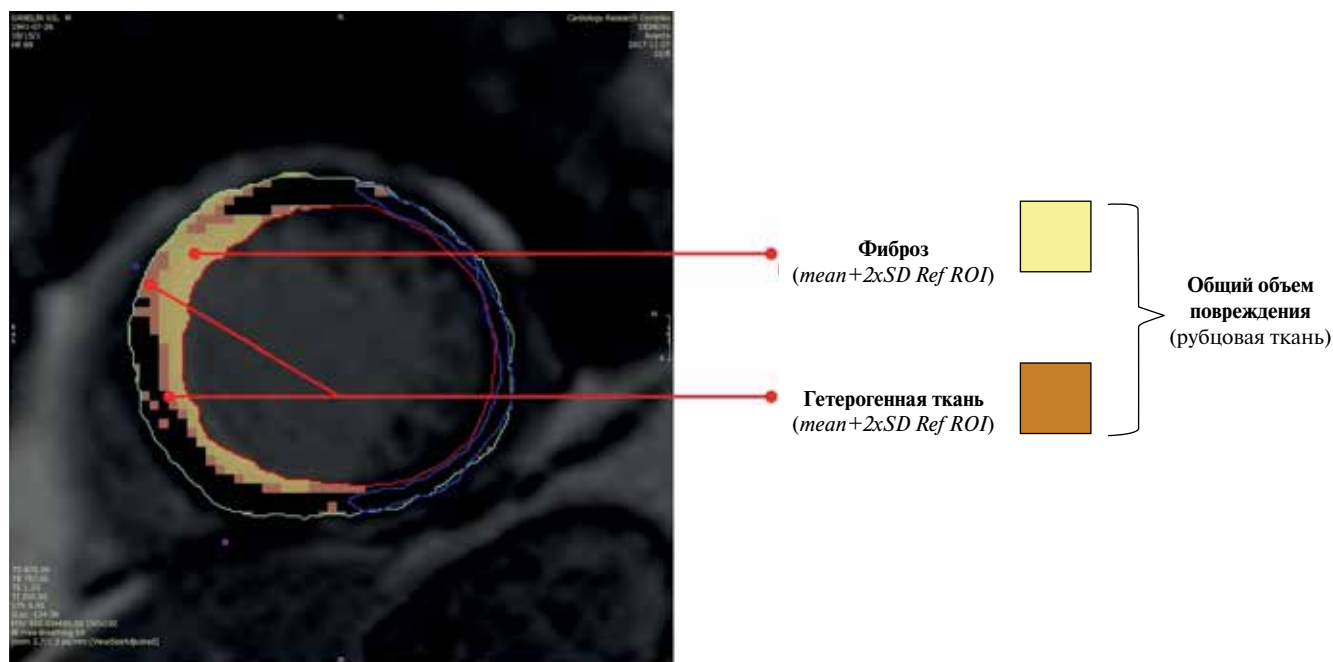


Рис. 1. Оценка структуры рубцовой ткани по интенсивности МР-сигнала.

**Примечание:** желтым цветом обозначена зона фиброзной ткани, коричневым — гетерогенная ткань. Красной линией обозначена граница эндокарда, зеленой — граница эпикарда. (CVI 42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Канада). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

распределения контрастного препарата в миокарде, выявлялись участки его патологического накопления через 10–15 мин после введения контрастного препарата. Анализ МР-изображений выполняли с использованием платформы сертифицированной программы (CVI42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Канада), при этом оценивалось наличие, характер, локализация областей накопления контрастного вещества в миокарде ЛЖ согласно 16-сегментной модели ЛЖ, предложенной Американской ассоциацией сердца [10]. Обработку МР-изображений проводили на изображениях короткой оси ЛЖ путем ручной обводки эндокарда и эпикарда на последовательных МР-изображениях сердца.

Для количественной оценки структурного поражения миокарда в соответствии с интенсивностью сигнала были выделены следующие зоны (рис. 1):

- зона фиброзной ткани, интенсивность сигнала которой была  $>5$  стандартных отклонений по сравнению с интенсивностью сигнала от здорового миокарда;

- зона “гетерогенной ткани”, интенсивность сигнала которой была  $>2$  стандартных отклонений по сравнению с интенсивностью сигнала от здорового миокарда. Гетерогенная ткань, которую также называют “пограничной зоной” — часть рубцовой ткани, характеризующийся наличием в своем составе как здоровых, так и некротизированных кардиомиоцитов.

Общий объем повреждения (рубцовая ткань) включал в себя как фиброзную ткань, так и “гетерогенную ткань” (рис. 1).

На основании полученных результатов с помощью программы CVI42 автоматически рассчитывались масса миокарда, масса и процентная доля фиброзной ткани и зоны “гетерогенной ткани” от общей массы миокарда, определялось топографическое разделение зон рубцовой ткани ЛЖ согласно 16-сегментной модели ЛЖ.

С помощью индивидуальной настройки параметров работы СРТ-Д и после имплантации у всех пациентов был достигнут оптимальный процент бивентрикулярной стимуляции (98–100% от всех комплексов QRS, зарегистрированных за сутки с помощью ХМ ЭКГ). Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 6 мес.

Эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии оценивалась с помощью ЭхоКГ, выполненной до имплантации и через 6 мес. после имплантации системы БВ ЭКС. Критерием положительного результата СРТ считали уменьшение КСО ЛЖ не менее чем на 15%.

Статистическая обработка полученных результатов включала методы описательной статистики: вычисление средних значений, стандартных отклонений, а также медианы, 25-ого и 75-ого перцентилей. Сравнение групп осуществлялось с помощью U-критерия Манна-Уитни, х-критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Для сопоставления диагностической ценности показателей, продемонстрировавших статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия между группами, применяли ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic).

Таблица 2

Сравнение исходных клинико-инструментальных данных пациентов с различными этиологическими вариантами ХСН

	ХСН неишемического генеза (n=28; 59,6%)	ХСН ишемического генеза (n=19; 40,4%)	p
Возраст, л	58,8±9,2	63,5±8,7	0,361
Пол, n (%)			
Мужской	13 (27,7%)	13 (27,7%)	0,232
Женский	15 (31,9%)	6 (12,8%)	
Длительность ХСН, г	2 [1; 5]	4 [1; 7]	0,14
ФК ХСН (NYHA), n (%)			
II	18 (38,3%)	9 (19,1%)	
III	9 (19,1%)	10 (21,3%)	
IV	1 (2,1%)	0 (0%)	
Тест с 6-минутной ходьбой, м	377,5 [300; 424,5]	331 [291; 400]	0,265
МОКЖ, баллы	37 [17; 59]	24 [13; 54]	0,210
ШОКС, баллы	4 [4; 5]	4 [3; 5]	0,355
Продолжительность QRS, мс	176 [164; 187,5]	180 [166; 190]	0,680
Масса миокарда ЛЖ, г	153 [123; 215]	180,8 [166; 190]	0,255
КДО ЛЖ, мл	253,5 [182; 315]	247 [209; 286]	0,823
КСО ЛЖ, мл	185 [126; 234]	177 [143; 203]	0,592
ФВ ЛЖ, %	27,9 [24,7; 30,6]	28,6 [25; 31,6]	0,522

**Примечание:** данные представлены как n — абсолютное количество наблюдений, % — относительное количество наблюдений, Me — медиана, [25;75] — 25-й и 75-й перцентиль, p — достоверность.

**Сокращения:** ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, тест 6МХ — тест с 6 минутной ходьбой, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка (мл), КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка (мл), ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка (%), QRS — продолжительность комплекса QRS (мс), МОКЖ — Миннесотский опросник качества жизни, ШОКС — Шкала оценки клинического состояния при ХСН, м — метры.

построением характеристических кривых зависимости чувствительности и специфичности исследуемых признаков. Ввод данных, их редактирование, статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ SPSS, версия 23.

### Результаты

По результатам клинико-инструментального обследования, в зависимости от этиологии сердечной недостаточности все пациенты были подразделены на 2 группы: ХСН ишемической и неишемической этиологии. В группу ХСН неишемической этиологии вошли 28 (59,6% от всех включенных в исследование) пациентов, 13 мужчин и 15 женщин, средний возраст которых составил 58,8±9,2 лет. Причиной ХСН у 20 (71,5%) из них была дилатационная кардиомиопатия, у 8 (28,5%) — декомпенсированное гипертоническое сердце. У 19 пациентов (40,4% всех включенных в исследование пациентов) ХСН была обусловлена ИБС. В эту группу вошли пациенты (13 мужчин и 6 женщин, средний возраст 63,5±8,7 лет) с перенесенным инфарктом миокарда различной локализации (n=16, 84,2%), а также больные с верифицированным по данным коронароангиографии тяжелым стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий (n=3, 15,8%).

В представленных группах был проведен сравнительный анализ клинико-инструментальных данных,

а также различных показателей выраженности и распределения рубцового поражения миокарда (табл. 2).

Группы больных с ХСН неишемического и ишемического генеза были сопоставимы по возрасту, полу, функциональному классу ХСН и продолжительности комплекса QRS на фоне БЛНПГ. Дистанция теста 6-минутной ходьбы, оценка качества жизни у пациентов с этиологическими вариантами ХСН также достоверно не различались. По основным ЭхоКГ-показателям группы ХСН ишемической и неишемической этиологии были сопоставимы.

Отсроченное накопление контрастного препарата было обнаружено у 29 исследуемых пациентов, при этом достоверно чаще оно встречалось у пациентов с ишемической этиологией ХСН — 16 (55,1%) vs 13 (44,8%), (p=0,014).

Анализ МР-изображений проводился с определением локализации поражения миокарда ЛЖ по традиционно принятому протоколу по 4 стенкам ЛЖ.

В ходе анализа было обнаружено, что у пациентов с ХСН ишемического генеза достоверно чаще были поражены межжелудочковая перегородка (14 vs 10, p=0,017), нижняя (15 vs 12, p=0,018) и боковая стенки (15 vs 9, p=0,003).

Выявление очагов накопления контрастного препарата миокардом ЛЖ, как у больных с ишемической ХСН, так и с неишемической ХСН послужило предпосылкой для более подробного анализа различий

Таблица 3

## Сравнение исходных клинико-инструментальных данных пациентов с различной эффективностью СРТ

	Эффект СРТ (+) (n=28, 59,6%)	Эффект СРТ (-) (n=19, 40,4%)	P
Возраст, л	61,5±9,2	63,5±8,7	0,361
Пол, n (%)			
Мужской	14 (50%)	12 (25,5%)	0,551
Женский	14 (50%)	7 (14,9%)	
Этиология ХСН			0,002
Неишемическая	22 (46,8%)	6 (12,8%)	
Ишемическая	6 (12,8%)	13 (27,7%)	
ФК ХСН (NYHA), n (%)			
II	21 (75%)	6 (31,6%)	
III	7 (25%)	12 (63,2%)	
IV	0 (0%)	1 (5,2%)	
Тест с 6-минутной ходьбой, м	377,5 [300; 410]	340,5 [260; 400]	0,362
МОКЖ, баллы	32 [18; 57]	35,5 [13; 52]	0,288
ШОКС, баллы	4 [3; 5,5]	4 [3; 5]	0,436
Продолжительность QRS, мс	182 [167; 189]	174 [160; 188]	0,288
КДО ЛЖ, мл	232 [177,5; 274,5]	252 [215; 315]	0,823
КСО ЛЖ, мл	164,1 [126; 196]	182 [144; 228]	0,180
ФВ ЛЖ, %	29,9 [24,7; 30,7]	28,8 [25; 31,8]	0,931

**Примечание:** данные представлены как n — абсолютное количество наблюдений, % — относительное количество наблюдений, Me — медиана, [25;75] — 25-й и 75-й перцентиль.

**Сокращения:** СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, эффект СРТ (+) — наличие эффекта СРТ, эффект СРТ (-) — отсутствие эффекта СРТ, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, тест 6МХ — тест с 6 минутной ходьбой, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка (мл), КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка (мл), ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка (%), QRS — продолжительность комплекса QRS (мс), МОКЖ — Миннесотский опросник качества жизни, ШОКС — Шкала оценки клинического состояния при ХСН.

в степени поражения миокарда ЛЖ между исследованными группами.

При сравнении количественных показателей структурного поражения миокарда ЛЖ у больных двух исследуемых групп было обнаружено, что пациенты с ишемической природой ХСН характеризуются и большей массой (17 г [1; 46] vs 0 г [0; 6],  $p=0,001$ ) и большей долей (8% [2; 23] vs 0% [0; 3,5],  $p=0,004$ ) как рубцовой ткани, так и фиброзной (масса 35,5 г [14; 86] vs 6 г [4; 40],  $p=0,035$ ; доля 21,5% [8; 38] vs 4% [3; 19],  $p=0,025$ ).

Как известно, зона фиброзной ткани характеризуется наличием в своем составе только некротизированных кардиомиоцитов, что определяет ее высокую интенсивность МР-сигнала. Преобладание этого компонента рубцовой ткани у пациентов с ишемической природой ХСН говорит о меньшем количестве оставшейся жизнеспособной ткани, которая является основой для достижения обратного ремоделирования сердца.

Для характеристики рубца у пациентов с ишемическим и неишемическим генезом ХСН мы определили отношение доли фиброзной ткани и гетерогенной зоны (фиброз/гетерогенная зона). У этих групп пациентов по данному показателю были выявлены достоверные различия (0 [0; 0,22] у пациентов с ХСН неишемического генеза и 0,6 [0,2; 1,17],  $p<0,001$ ). Таким образом, можно сказать, что гетерогенная

зона рубца является своеобразным “резервом” миокарда, который вносит свой вклад в достижение обратного моделирования сердца на фоне проведения СРТ.

Обращает на себя внимание, что у пациентов с неишемической природой ХСН определялся больший объем гетерогенной ткани по сравнению с объемом зоны фиброзной ткани. С учетом характеристик гетерогенной ткани, можно сделать вывод, что у больных с неишемической этиологией ХСН участки рубцового поражения имеют в своем составе большую часть жизнеспособных кардиомиоцитов, которые могут вносить вклад эффективную систолу желудочков и обеспечивать адекватный сердечный выброс и обратное ремоделирование сердца.

Среди всех 47 включенных в исследование пациентов достичь эффективности СРТ удалось у 28 больных (59,6%). У 19 больных (40,4%) эффект ресинхронизирующей терапии отсутствовал.

В зависимости от результата СРТ были сформированы 2 группы: группа эффективной СРТ “Эффект СРТ (+)” и группа неэффективной СРТ “Эффект СРТ (-)”. Был проведен сравнительный анализ исходных клинико-инструментальных данных, а также выраженности и распределения рубцового поражения миокарда.

Группы больных эффективной и неэффективной СРТ в основном были сопоставимы по основным

Таблица 4

**Количественные характеристики структурного поражения миокарда  
у пациентов с наличием и отсутствием эффекта СРТ**

	Эффект СРТ (+) (n=28, 59,6%)	Эффект СРТ (-) (n=19, 40,4%)	p
Масса миокарда, г	155 [123; 203]	179 [153; 215]	0,149
Масса фиброзной ткани, г	0 [0; 6]	14 [0; 34]	0,014*
Доля фиброзной ткани от массы миокарда, %	0 [0; 3,5]	8 [0; 19]	0,010*
Масса гетерогенной ткани, г	6 [3,5; 27,5]	23 [8; 39]	0,025*
Доля гетерогенной ткани от массы миокарда, %	4 [2,5; 15]	15 [7; 23]	0,018*
Доля фиброзной ткани/доля гетерогенной ткани	0 [0; 0,28]	0,39 [0; 0,83]	0,017*
Масса рубцовой ткани, г	6 [3,5; 32,5]	41 [8; 86]	0,013*
Доля рубцовой ткани от массы миокарда, %	4 [2,5; 19]	24 [7; 44]	0,012*

**Примечание:** данные представлены как Ме-медиана, [25;75] — 25-й и 75-й перцентиль, \* — достоверность при  $p < 0,05$ .

**Сокращения:** СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, эффект СРТ (+) — наличие эффекта СРТ, эффект СРТ (-) — отсутствие эффекта СРТ, p — достоверность.

клинико-инструментальным характеристикам, за исключением функционального класса ХСН — число пациентов с тяжелой ХСН у группы больных с неэффективной СРТ было выше (табл. 3).

При изучении изменений ЭхоКГ-показателей через 6 мес. после имплантации БВ ЭКС у 28 больных, продемонстрировавших эффективность проводимой СРТ, отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ (ΔФВ ЛЖ составила 15 [11,3; 23,08]% vs 1,4% ( $p < 0,001$ )) и уменьшение КДО ЛЖ и КСО ЛЖ, что свидетельствует об улучшении систолической функции ЛЖ. Выявленная динамика ЭхоКГ-показателей отражает обратное ремоделирование сердца на фоне СРТ.

Изменение (Δ) КДО ЛЖ в среднем составило -67 мл от исходного уровня, ΔКСО ЛЖ составила -61,2 мл (-46,5%) у больных в группе эффективной СРТ vs ΔКДО ЛЖ -9,27 мл, ΔКСО ЛЖ -9 мл (5,3%) у больных в группе неэффективной СРТ.

При анализе этиологического фактора ХСН было обнаружено, что у пациентов с неишемической этиологией достоверно чаще наблюдался эффект от проведения ресинхронизирующей терапии. Так, среди пациентов с эффективной СРТ (28 пациентов), 22 (46,8% всех включенных в исследование больных) входили в группу ХСН неишемического генеза и только 6 (12,8% всех включенных в исследование больных) — в группу ХСН ишемического генеза ( $p = 0,002$ ).

Группы пациентов с различной эффективностью СРТ были сопоставимы по частоте встречаемости трансмурального рубцового замещения миокарда ЛЖ всех стенок, за исключением боковой стенки. У всех 5 пациентов с трансмуральным рубцовым поражением боковой стенки отсутствовал эффект СРТ ( $p = 0,008$ ). Это можно объяснить тем, что трансмуральный рубец достигает эпикардиальных слоев миокарда. Как известно, чаще всего левожелудочно-

вый электрод имплантируется трансвенозным доступом именно со стороны эпикарда, и при стимуляции в данной зоне рубцовой ткани возбуждение будет идти медленнее, чем при стимуляции жизнеспособного миокарда. В этих условиях обеспечение адекватной ресинхронизации труднодостижимо.

Для более подробного изучения топографии структурного поражения миокарда ЛЖ, был проведен посегментный анализ рубцового поражения ЛЖ согласно 16 сегментной модели ЛЖ.

Так, при сегментарной качественной оценке топографии рубцовой ткани, было обнаружено, что у пациентов с отсутствием эффекта СРТ достоверно чаще бывают поражены 4, 5, 6, 11, 12, 15, 16 сегменты ЛЖ, что соответствует практически всей нижне-боковой стенке ЛЖ.

Таким образом, топографический сегментарный анализ структурного поражения миокарда ЛЖ у пациентов с различной эффективностью СРТ позволяет выделить зону поражения ЛЖ, при наличии которой маловероятно достижение эффекта СРТ — базальные и средние сегменты заднебоковой локализации. В связи с этим, несмотря на общепринятые для имплантации ЛЖ электрода заднебоковую и боковую вены сердца, возможно, при наличии такой зоны поражения ЛЖ, во избежание стимуляции рубцовой зоны более целесообразно использование других вен сердца или рассмотрение вопроса об эпикардиальном доступе для имплантации ЛЖ электрода с максимально прицельным его позиционированием.

Количественный анализ структурного поражения миокарда показал, что при сопоставимой массе миокарда в группах с эффективной и неэффективной СРТ, у больных с эффективной СРТ была меньше выраженность всех компонентов рубцовой ткани как в абсолютном (масса), так и в относительном (доля) выражении (табл. 4).



Таблица 5

**Чувствительность и специфичность различных показателей  
структурного поражения миокарда в прогнозировании успеха проведения СРТ**

	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой
Доля фиброзной ткани >10%	57%	82%	0,711
Доля гетерогенной ткани >6%	79%	65%	0,705
Доля рубцовой ткани >14,5%	68%	69%	0,718

Таблица 6

**Характеристики структурного поражения миокарда у пациентов  
с различной этиологией ХСН с наличием или отсутствием эффекта СРТ**

	ХСН неишемической этиологии n=28 (59,6%)			ХСН на фоне ИБС n=19 (40,4%)		
	Эффект СРТ (+) (n=22)	Эффект СРТ (-) (n=6)	p	Эффект СРТ (+) (n=6)	Эффект СРТ (-) (n=13)	p
Масса миокарда, г	143,5 [122; 196]	199,5 [153; 239]	0,059	176 [157; 227]	179 [168; 208]	0,898
Масса фиброзной ткани, г	0 [0; 1]	14,5 [0; 22]	0,045*	23,5 [5; 53]	11 [1; 44]	0,521
Доля фиброзной ткани от массы миокарда, %	0 [0; 1]	8,5 [0; 11]	0,05	12 [3; 23]	6 [2; 21]	0,701
Масса гетерогенной ткани, г	4,5 [3; 24]	35 [8; 39]	0,02*	26,5 [13; 35]	22 [13; 31]	0,765
Доля гетерогенной ткани от массы миокарда, %	3,5 [2; 11]	18 [3; 28]	0,112	14 [9; 18]	14 [9; 18]	0,639
Масса рубцовой ткани, г	4,5 [3; 27]	51,5 [8; 57]	0,014*	47 [24; 88]	38 [14; 86]	0,765
Доля рубцовой ткани от массы миокарда, %	3,5 [2; 12]	26,5 [3; 39]	0,078	23,5 [8; 38]	23 [11; 44]	0,966

**Примечание:** данные представлены как Ме-медиана, [25; 75] — 25-й и 75-й перцентиль, эффект СРТ (+) — наличие эффекта СРТ, эффект СРТ (-) — отсутствие эффекта СРТ, \* — достоверность при  $p < 0,05$ .

**Сокращения:** ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

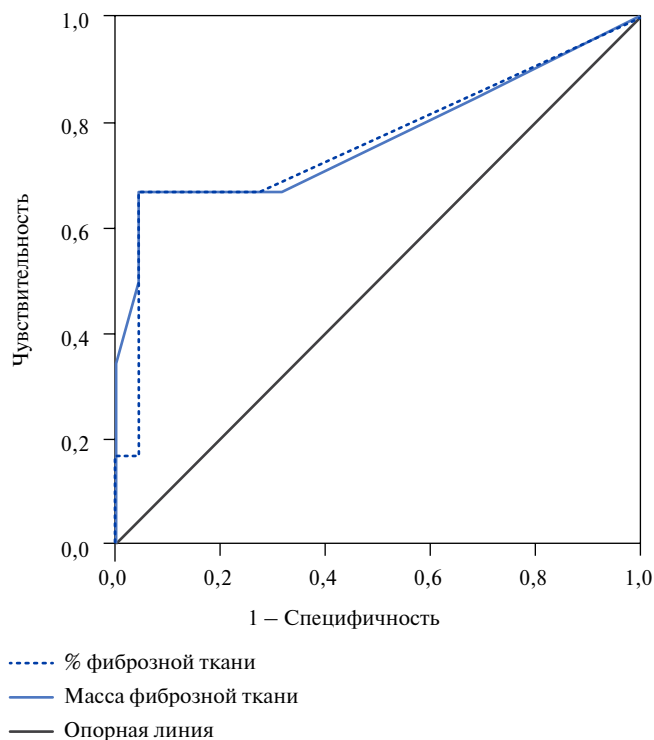
Для дополнительной характеристики рубца у пациентов с эффективной и неэффективной СРТ нами было определено отношение доли фиброзной ткани и гетерогенной зоны (фиброз/гетерогенная зона). У этих групп пациентов по данному показателю были выявлены достоверные различия (0 [0; 0,28] у пациентов с эффективной СРТ и 0,39 [0; 0,83],  $p < 0,017$ ) у пациентов с неэффективной СРТ. Таким образом, можно сказать, что фиброзная нежизнеспособная ткань у пациентов с неэффективной СРТ преобладает над жизнеспособной.

На основании полученных данных был проведен анализ влияния объема исследованных структур рубцовой ткани миокарда ЛЖ на достижение эффективной фоне СРТ (табл. 5).

Было обнаружено, что при доле рубцовой ткани по отношению к общей массе миокарда >14,5% эффект СРТ не достигается с чувствительностью 68% и специфичностью 69%.

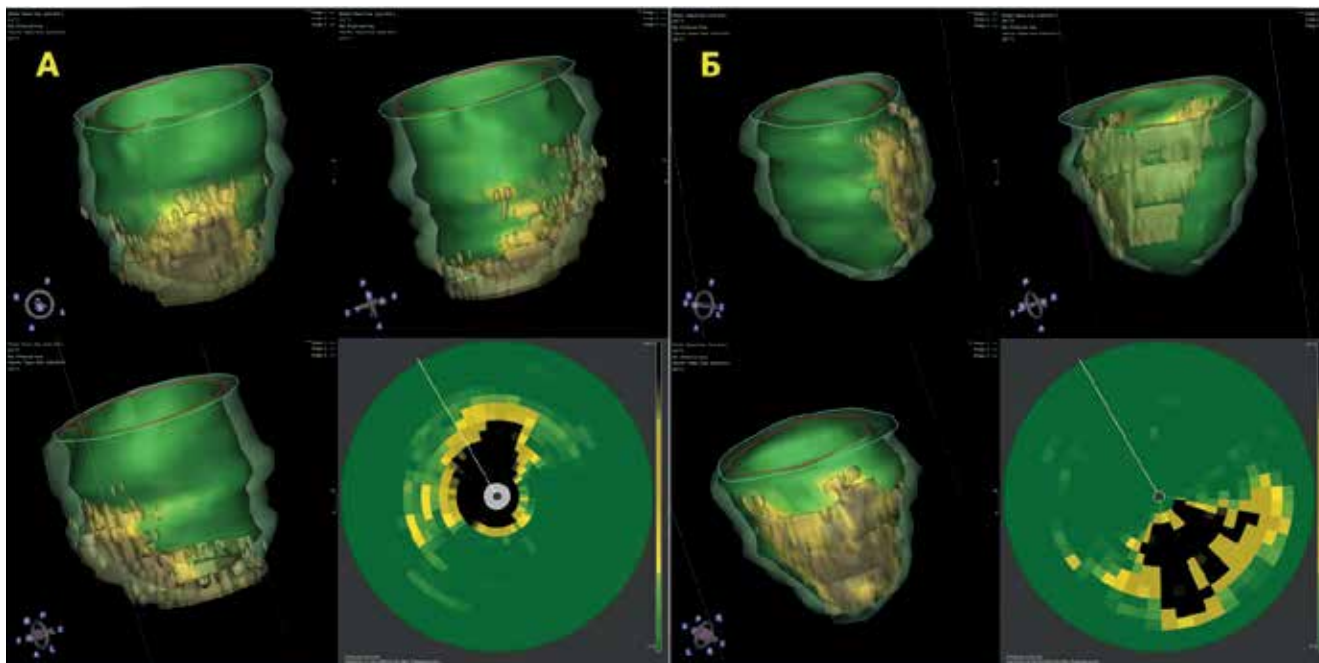
Отдельно был проанализирован эффект СРТ в группах больных с различной этиологией сердечной недостаточности — ишемической и неишемической.

Количественный анализ рубцовой ткани ЛЖ (табл. 6) показал, что в группе больных с ишемической природой ХСН эффект СРТ не зависел от объема структурного поражения миокарда (фиброзной ткани, гетерогенной зоны и общего объема поражения). При одинаковой выраженности структурного



**Рис. 2.** ROC-анализ доли фиброзной ткани (AUC 0,765) и массы фиброзной ткани (AUC 0,769), у пациентов с ХСН неишемической этиологии без эффекта от проведения СРТ.

**Сокращения:** СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, AUC — площадь под кривой.



**Рис. 3 (А, Б).** Модели ЛЖ у пациентов с ПИКС различной локализации и различной эффективностью СРТ.

**Примечание:** А — модель ЛЖ пациента с ПИКС передне-перегородочной локализации (объем рубцового поражения — 38%) и хорошим эффектом СРТ (уменьшением КСО ЛЖ на 34,1% через 6 мес.), Б — модель ЛЖ пациента с ПИКС задне-боковой локализации (объем рубцового поражения 33%) и без эффекта от проведения СРТ (уменьшение КСО ЛЖ на 8%). CVI42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Канада.

**Сокращения:** ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ЛЖ — левый желудочек, КСО — конечно-систолический объем.

поражения миокарда у пациентов с ишемической природой ХСН, эффективность СРТ могла быть различной.

Напротив, у больных с ХСН неишемической этиологии между лицами с достигнутым эффектом СРТ и теми, у кого эффект отсутствовал, были выявлены достоверные различия в выраженности фиброзной ткани в абсолютном (0 г [0; 1] vs 14,5 г [0; 22],  $p=0,045$ ) и тенденция к достоверности в относительном выражении (0% [0; 1] vs 8,5% [0; 11],  $p=0,05$ ). Эффект СРТ чаще демонстрировали пациенты с меньшей выраженностью фиброза миокарда. На основании этого был проведен анализ чувствительности и специфичности массы и доли фиброзной ткани миокарда ЛЖ в прогнозировании отсутствия эффекта СРТ у пациентов с неишемической этиологией ХСН.

Было обнаружено, что при доле фиброзной ткани по отношению к общей массе миокарда  $>7\%$  и массе фиброзной ткани  $>12,5$  г — эффект СРТ не достигается с чувствительностью 66,7% и специфичностью 95,5% (рис. 2).

Таким образом, одним из определяющих факторов в достижении успеха СРТ у этой группы больных является выраженность нежизнеспособной фиброзной ткани миокарда ЛЖ.

Наконец, для определения влияния пространственных характеристик структурного поражения у пациентов с ХСН различной этиологии в группах

с наличием и отсутствием эффекта СРТ, был проведен сравнительный анализ в этих группах по 4 стенкам ЛЖ — передней, нижней, боковой и межжелудочковой перегородке).

Обнаружено, что пациенты с ХСН ишемической этиологии с поражением боковой стенки реже отмечали улучшение состояния на фоне проведения СРТ ( $p=0,017$ ). Из 14 пациентов с ишемической природой ХСН и рубцовым поражением боковой стенки ЛЖ лишь у 2 был достигнут эффект СРТ.

На рисунке 3 показаны модели ЛЖ у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом различной локализации, сопоставимым по выраженности объемом поражения миокарда. На панели А рисунка 3 представлена модель ЛЖ пациента с постинфарктным поражением миокарда передне-перегородочной локализации (объем общего рубцового поражения 38%, продемонстрировавшего хороший эффект от проведения СРТ (уменьшение КСО ЛЖ на 34,1% через 6 мес.). На Панели Б рисунка 3 представлена модель ЛЖ пациента с постинфарктным поражением миокарда заднебоковой локализации) объем рубцового поражения 33%), у которого эффект СРТ не был достигнут (уменьшением КСО лишь на 6%).

### Обсуждение

На начальном этапе настоящей работы был выполнен сравнительный анализ характера фиброзно-руб-

цовых изменений миокарда ЛЖ у больных с ХСН различной этиологии. Обнаружено, что пациенты с ишемической природой ХСН характеризуются и большей массой, и большей долей как фиброзной, так и рубцовой ткани. Нужно заметить, что у пациентов с неишемической этиологией достоверно чаще наблюдался эффект от проведения ресинхронизирующей терапии. Так, среди всех 28 пациентов с эффективной СРТ, 22 входили в группу ХСН неишемического генеза и только 6 — в группу ХСН ишемического генеза ( $p=0,002$ ). Анализ ряда работ и крупных исследований подтверждает важность учёта этиологического фактора для успеха СРТ [11].

В нашем исследовании, в результате подробного изучения характеристик структурного поражения миокарда у пациентов с различной этиологией ХСН выявлено, что у пациентов с ишемическим генезом ХСН доля фиброзной ткани в общем массиве рубца была преобладающей, что говорит о меньшем количестве оставшейся жизнеспособной ткани, которая является основой для достижения обратного ремоделирования сердца.

Опубликованы результаты некоторых исследований, при которых оценивался процент рубцового замещения [12, 13], а также характер его распределения в толще миокарда и особенности локализации, в том числе, по отношению к левожелудочковому электроду ресинхронизирующего устройства [14, 15].

Так, например, в исследовании Chalil S показано, что у пациентов с ишемическим генезом ХСН объем фиброзной ткани  $>33\%$  от объема миокарда ЛЖ ассоциируется с плохим ответом на СРТ [13].

В то же время, в другом исследовании White JA продемонстрировано, что общий процент фиброзной ткани  $<15\%$  от объема миокарда ЛЖ с чувствительностью 85% и специфичностью 90% обеспечивал хороший эффект СРТ [14]. Следует отметить, что характеристика включенных в эти исследования пациентов была разной — в работу Chalil S были включены только пациенты с ХСН ишемической этиологии, в то время как в исследование White J были включены пациенты с различной этиологией ХСН.

В представленное нами исследование были включены больные с ХСН как ишемического, так и неишемического генеза, при этом полученные результаты сопоставимы с данными, полученными в вышеуказанной работе — обнаружено, что при доле рубцовой ткани по отношению к общей массе миокарда  $>14,5\%$  эффект СРТ не достигается с чувствительностью 68% и специфичностью 69%.

Не менее важным в прогнозировании ответа на СРТ является уточнение топографии рубцовой ткани. Жизнеспособность стимулируемой области ЛЖ оказывает влияние на исходы ресинхронизирующей терапии. Многие работы показывают, что наличие рубцового замещения в заднебоковой области

ЛЖ ассоциируется с неблагоприятными исходами СРТ [16, 17]. Это предположение подтверждает тот факт, что стимуляция миокарда с рубцовой тканью приводит к расширению и фрагментации комплекса QRS и, следовательно, к электрической и механической диссинхронии [18, 19].

В нашей работе были получены сопоставимые результаты. Однако отличием представленного исследования является более детальное посегментное изучение топографических характеристик рубцовой ткани. В результате были выделены 4, 5, 6, 11, 12, 15, 16 сегменты ЛЖ, что соответствует практически всей заднебоковой стенке ЛЖ. Исследователи сходятся во мнении, отсутствие эффекта у пациентов с поражением миокарда этой локализации связано с тем, что традиционно принято имплантировать ЛЖ электрод в заднебоковую вену ЛЖ.

Интересным результатом нашей работы стал вывод о различном влиянии выраженности рубцового поражения миокарда на эффективность СРТ у больных с различной этиологией ХСН. У пациентов с неишемическими причинами ХСН большое значение в эффективности СРТ имеет масса и доля фиброзной ткани. ROC-анализ показал, что у пациентов с ХСН неишемической природы при доле фиброзной ткани по отношению к общей массе миокарда  $>7\%$  и массе фиброзной ткани  $>12,5$  г — эффект СРТ не достигается с чувствительностью 66,7% и специфичностью 95,5%. Таким образом, можно полагать, что для этой категории больных существует некая критически значимая величина объема рубцовой ткани, при которой ресинхронизирующая терапия может оказаться неэффективной.

В то же время у больных с ишемической природой ХСН большее влияние на достижение эффекта СРТ оказывало наличие или отсутствие поражения боковой стенки ЛЖ (из 14 пациентов с ишемической природой ХСН и рубцовым поражением боковой стенки ЛЖ лишь у 2 был достигнут эффект СРТ ( $p=0,017$ )).

Таким образом, использование МРТ сердца с контрастированием для подробной визуализации и оценки выраженности структурного поражения миокарда может помочь в оптимизации отбора кандидатов на проведение СРТ.

### Заключение

Настоящее исследование показало, что эффект от СРТ достоверно выше у пациентов с ХСН неишемического генеза по сравнению с ХСН ишемического генеза. Отсутствие эффекта СРТ достоверно чаще отмечается у пациентов со структурным поражением ЛЖ заднебоковой локализации (преимущественно базальных и средних сегментов) вне зависимости от этиологии ХСН. При ХСН неишемического генеза выраженность фиброза выше в группе больных

с неэффективной СРТ. При одинаковой выраженности структурных изменений миокарда, больные с ИБС и поражением боковой стенки ЛЖ демонстрируют меньшую эффективность СРТ по сравнению с больными, у которых рубцовое поражение ЛЖ боковой локализации отсутствует.

Использование МРТ сердца с отсроченным контрастированием для изучения особенностей исходного состояния миокарда может помочь на этапе предоперационного обследования в выделении

пациентов с потенциально хорошим эффектом СРТ. Кроме того, знание топографии рубцового поражения может быть использовано для оптимального позиционирования левожелудочкового электрода в соответствии с локализацией рубцовой ткани.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J. Am. Coll. of Cardiol.* 2002;40:111-8. doi:10.1016/s0735-1097(02)01932-0.
2. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008;117(20):2608-16. doi:10.1161/circulationaha.107.743120.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. for the MADIT-CRT Investigators. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) Circulation. 2011;123:1061-72. doi:10.1161/circulationaha.110.960898.
5. Mewton N, Liu CY, Croisille P, et al. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:891-903. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.013.
6. Mironova NA, Yeghiazaryan LH, Aparina OP, et al. Relations between structural changes in the myocardium and rhythm disturbance in patients with chronic myocardial infarction. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2017;7(3):53-68. (In Russ.) Миронова Н.А., Егиазарян Л.Г., Апарина О.П., и др. Взаимосвязь структурных изменений миокарда и желудочковых нарушений ритма сердца у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2017;7(3):53-68. doi:10.21569/2222-7415-2017-7-3-53-68.
7. Zhambeev AA, Gasparyan AZh, Stukalova OV, Shlevkov NB. Value of contrast-enhanced MRI for risk-stratification of sudden cardiac death in different patients with structural heart disease. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2017;7(4):130-9. (In Russ.) Жамбеев А.А., Гаспарян А.Ж., Стукалова О.В., Шлевков Н.Б. Возможности магнитно-резонансной томографии с контрастированием для оценки риска внезапной сердечной смерти у различных категорий кардиологических пациентов. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2017;7(4):130-9. doi:10.21569/2222-7415-2017-7-4-130-139.
8. Dill T. Contraindications to magnetic resonance imaging. *Heart.* 2008;94(7):943-8. doi:10.1136/hrt.2007.125039.
9. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:91. doi:10.1186/1532-429X-15-91.
10. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. *Circulation.* 2002;105(4):539-42. doi:10.1161/hc0402.102975.
11. Wikstrom G, Blomstrom-Lundqvist C, Andren B, et al. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *Eur Heart J.* 2009;30:782-8. doi:10.1093/eurheartj/ehn577.
12. Kwon DH, Halley CM, Carrigan TP, et al. Extent of left ventricular scar predicts outcomes in ischemic cardiomyopathy patients with significantly reduced systolic function: a delayed hyperenhancement cardiac magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging.* 2009;2:34-44. doi:10.1016/j.jcmg.2008.09.010.
13. Chaili S, Foley PWX, Muhyaldeen SA, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Europace.* 2007;9:1031-7. doi:10.1093/europace/eum133.
14. White JA, Yee R, Yuan X, et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1953-60. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.046.
15. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2007;99(5):657-60. doi:10.1016/j.amjcard.2006.09.115.
16. Chaili S, Stegemann B, Muhyaldeen S, et al. Effect of posterolateral left ventricular scar on mortality and morbidity following cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;10:1201-7. doi:10.1111/j.1540-8159.2007.00841.
17. Bleeker GB. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2006;113:969-76. doi:10.1161/circulationaha.105.543678.
18. Chen Z, Sohal M, Sammut E, et al. Focal but not diffuse myocardial fibrosis burden quantification using cardiac magnetic resonance imaging predicts left ventricular reverse remodeling following cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(2):203-9. doi:10.1111/jce.12855.
19. Leong DP, Chakraborty A, Shipp N, et al. Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. *Eur Heart J.* 2012;33(5):640-8. doi:10.1093/eurheartj/ehs391.



## Позитронная эмиссионная томография с $^{18}\text{F}$ -фторидом натрия и $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой в оценке клапанного воспаления и кальцификации у пациентов с аортальным стенозом

Муртазалиева П. М.<sup>1</sup>, Рыжкова Д. В.<sup>1</sup>, Иртыга О. Б.<sup>1</sup>, Малев Э. Г.<sup>1</sup>, Кукушкина С. А.<sup>2</sup>, Жидулева Е. В.<sup>1</sup>, Моисеева О. М.<sup>1</sup>

**Цель.** Определить активность воспаления и кальцификации при аортальном стенозе (АС) путем оценки накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{18}\text{F}$ -NaF в структурах аортального клапана, а также изучить взаимосвязь степени тяжести АС, кальциноза аортального клапана и накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{18}\text{F}$ -NaF.

**Материал и методы.** В исследование включено 62 пациента с бессимптомным АС (29 пациентов с трехстворчатым (ТАК) и 33 с бicuspidальным (БАК) аортальным клапаном), в возрасте от 40 до 70 лет. Максимальная скорость потока на аортальном клапане (Vmax) от 2,4 м/с до 4,5 м/с. Средний возраст больных составил 59,44±7,33 лет, М:Ж 1:1. Пациенты с инфекционным эндокардитом и хронической ревматической болезнью сердца не включались в исследование. Тяжесть АС оценивалась по стандартному протоколу трансторакального эхокардиографического исследования на аппарате Vivid 7 (GE, США). Всем пациентам выполнена совмещенная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография (ПЭТ/КТ) аортального клапана с помощью системы "Discovery 710". Оценка активности процессов кальцификации и воспаления аортального клапана проводилась с помощью ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -NaF и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Количественная оценка уровня накопления радиофармацевтических препаратов проводилась с использованием индексов дифференциального накопления. Кальциевый индекс рассчитан полуавтоматически с использованием программного обеспечения SmartScore 4.0.

**Результаты.** Пациенты с ТАК и БАК были сопоставимы по степени тяжести АС, медиана Vmax составила 2,9 [2,6; 3,4] м/с и 2,9 [2,3; 3,3] м/с, соответственно. Также пациенты с ТАК и БАК не отличались по степени кальцификации (Индекс Агатстона 1088 [465; 2192] и 1128 [442; 2391] Ед, соответственно). Не установлено ассоциации накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и степени тяжести АС по данным эхокардиографии. Вместе с тем выявлена взаимосвязь между максимальной скоростью кровотока на аортальном клапане и кальциевым индексом ( $r=0,57$ ,  $p<0,0001$ ), а также индексами накопления  $^{18}\text{F}$ -NaF — максимальным, средним и максимальным к среднему ( $r=0,37$ ,  $p=0,002$ ;  $r=0,46$ ,  $p=0,0001$  и  $r=0,41$ ,  $p=0,0008$ , соответственно). Взаимосвязи между накоплением  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{18}\text{F}$ -NaF не выявлено ( $r=0,098$ ,  $p=0,49$ ).

**Заключение.** Установлено, что воспалительный процесс по данным ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не вносит существенного вклада в патогенез АС. В то время как ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -NaF является надежным методом диагностики АС и отражает активность клапанной кальцификации и в дальнейшем может использоваться для оценки прогноза и эффективности терапии, направленной на замедление прогрессирования заболевания у пациентов с ТАК и БАК.

**Ключевые слова:** аортальный стеноз, кальциноз аортального клапана, двухстворчатый аортальный клапан, позитронная эмиссионная томография, кальциевый индекс аортального клапана.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации "Кальцификация клапанов сердца: поиск новых мишеней для персонализированных воздействий", регистрационный номер AAAA-A19-119070490031-3.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУ "Российский научный центр рентгенодиагностики" Минздрава России, Москва.

Муртазалиева П. М. \* — м.н.с. НИЛ Кардиомиопатий, НИО Некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-8459-7515, Рыжкова Д. В. — руководитель научно-клинического объединения ядерной медицины, зав. кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий, главный научный сотрудник НИО ядерной медицины и тераностики института онкологии и гематологии, ORCID: 0000-0002-7086-9153, Иртыга О. Б. — доцент кафедры кардиологии, в.н.с. НИЛ кардиомиопатий НИО Некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-8656-3191, Малев Э. Г. — в.н.с. НИЛ соединительнотканых дисплазий НИО Некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-6168-8895, Кукушкина С. А. — врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики клиники ядерной медицины, ORCID: 0000-0001-8389-0165, Жидулева Е. В. — н.с. НИЛ кардиомиопатий НИО Некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0003-4715-7585, Моисеева О. М. — д.м.н., директор института сердца и сосудов, г.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
Murtazalieva\_pm@almazovcentre.ru

$^{18}\text{F}$ -NaF —  $^{18}\text{F}$ -фторид натрия,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ —  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза, TBRmax — maximum tissue-to-background ratio — максимальный индекс накопления радиофармацевтического препарата, TBRmean — mean tissue-to-background ratio — средний индекс накопления радиофармацевтического препарата, TBRmax/mean — maximum/mean tissue-to-background ratio — индекс накопления радиофармацевтического препарата, рассчитанный как соотношение максимального накопления радиофармацевтического препарата над областью аортального клапана к среднему значению накопления радиофармацевтического препарата над референтной областью, АС — аортальный стеноз, БАК — бicuspidальный аортальный клапан, ПЭТ/КТ — совмещенная позитронная эмиссионная и компьютерная томография, РФП — радиофармацевтический препарат, ТАК — трехстворчатый аортальный клапан.

Рукопись получена 29.10.2019  
Рецензия получена 09.11.2019  
Принята к публикации 15.11.2019



**Для цитирования:** Муртазалиева П. М., Рыжкова Д. В., Иртыга О. Б., Малев Э. Г., Кукушкина С. А., Жидулева Е. В., Моисеева О. М. Позитронная эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -фторидом натрия и  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой в оценке клапанного воспаления и кальцификации у пациентов с аортальным стенозом. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):33–38  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-33-38

## $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride and $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessment of aortic valve inflammation and calcification in patients with aortic stenosis

Murtazalieva P. M.<sup>1</sup>, Ryzhkova D. V.<sup>1</sup>, Irtyuga O. B.<sup>1</sup>, Malev E. G.<sup>1</sup>, Kukushkina S. A.<sup>2</sup>, Zhiduleva E. V.<sup>1</sup>, Moiseeva O. M.<sup>1</sup>



**Aim.** To determine the inflammation and calcification activity in aortic stenosis (AS) by assessing the accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{18}\text{F}$ -NaF in the aortic valve; to study the relationship of the AS severity, aortic calcification and the accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{18}\text{F}$ -NaF.

**Material and methods.** The study included 62 patients with asymptomatic AS (29 patients with tricuspid (TAV) and 33 with bicuspid (BAV) aortic valve), aged 40 to 70 years. The maximum flow rate at the aortic valve (Vmax) differs from 2,4 m/s to 4,5 m/s. The mean age of patients was  $59,44 \pm 7,33$  years, M:W 1:1. Patients with infective endocarditis and chronic rheumatic heart disease were excluded. The AS severity was assessed according to the standard protocol of transthoracic echocardiography with the use of Vivid 7 ultrasound system (GE, USA). All patients underwent combined positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) of the aortic valve using the Discovery 710 system. Evaluation of calcification and inflammation activity of the aortic valve was performed using  $^{18}\text{F}$ -NaF and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. A quantitative assessment of radiopharmaceuticals accumulation was carried out using uptake ratio indices. The calcium score was calculated using SmartScore 4.0 software.

**Results.** Patients with TAV and BAV were comparable in severity of AS, the median Vmax was 2,9 [2,6; 3,4] m/s and 2,9 [2,3; 3,3] m/s, respectively. Also, TAV and BAV patients did not differ in calcification values (Agatston score 1088 [465; 2192] and 1128 [442; 2391] HU, respectively). The association of  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation and AS severity has not been established. At the same time, the association was found between the aortic valve peak velocity and the calcium score ( $r=0,57$ ,  $p<0,0001$ ), as well as the  $^{18}\text{F}$ -NaF accumulation values — maximum, mean and maximum to mean ( $r=0,37$ ,  $p=0,002$ ;  $r=0,46$ ,  $p=0,0001$  and  $r=0,41$ ,  $p=0,0008$ , respectively). No association between the accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{18}\text{F}$ -NaF ( $r=0,098$ ,  $p=0,49$ ) was found.

**Conclusion.** It was found that the inflammation according to  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT does not play a significant role in AS pathogenesis. At this time,  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT is a

reliable method for the AS diagnosis and valve calcification assessment. It can be used to evaluate the prognosis and effectiveness of therapy in TAV and BAV patients.

**Key words:** aortic stenosis, aortic valve calcification, bicuspid aortic valve, positron emission tomography, aortic valve calcium score.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** The study was carried out as part of the State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation "Calcification of heart valves: the search for new targets for personalized impacts", registered number AAAA-A19-119070490031-3.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>Russian Research Center for X-ray Radiology, Moscow.

Murtazaliev P.M. ORCID: 0000-0002-8459-7515, Ryzhkova D.V. ORCID: 0000-0002-7086-9153, Irtyuga O.B. ORCID: 0000-0002-8656-3191, Malev E.G. ORCID: 0000-0002-6168-8895, Kukushkina S.A. ORCID: 0000-0001-8389-0165, Zhiduleva E.V. ORCID: 0000-0003-4715-7585, Moiseeva O.M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

**Received:** 29.10.2019 **Revision Received:** 09.11.2019 **Accepted:** 15.11.2019

**For citation:** Murtazaliev P.M., Ryzhkova D.V., Irtyuga O.B., Malev E.G., Kukushkina S.A., Zhiduleva E.V., Moiseeva O.M.  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride and  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessment of aortic valve inflammation and calcification in patients with aortic stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):33–38. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-12-33-38

По данным Valvular Heart Disease II Survey аортальный стеноз (АС) занимает первое место среди приобретенных пороков сердца (41,2%) и встречается у 2-7% населения старше 65 лет [1, 2]. В связи со «старением» популяции, наряду с возрастанием численности пациентов с АС отмечается тенденция к увеличению их возраста, и, как следствие, коморбидных состояний. После появления симптомов резко ускоряется прогрессирование порока, утяжеляется состояние больных, значительно ухудшается прогноз, а летальность достигает 50% в течение 5 лет [3]. Единственным доступным методом лечения АС остается протезирование аортального клапана, которое ассоциировано с высоким риском периоперационных осложнений и большими экономическими затратами.

Развитие АС тесно связано с процессом кальцификации нормального трехстворчатого (ТАК) или двухстворчатого (бикуспидального) аортального клапана (БАК). Воспалительная этиология порока сердца — хроническая ревматическая болезнь сердца и инфекционный эндокардит — в настоящее время встречается все реже [1].

Несмотря на высокую распространенность и социальную значимость АС, механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования кальциноза аортального клапана, изучены недостаточно и как следствие в настоящее время не разработаны терапевтические методы, позволяющие сдерживать прогрессирование порока сердца.

В соответствии с существующей теорией, кальцификации аортального клапана предшествуют процессы воспаления и фиброза.

Развитие иммунного воспаления на начальных этапах формирования АС характеризуется инфильтрацией створок клапана атерогенными липидами, в частности липопротеином(а) и окисленными липопротеинами низкой плотности с последующей активацией макрофагов, Т-клеток, тучных клеток [4, 5]. В дальнейшем под влиянием провоспалительных цитокинов происходит остеогенная дифференцировка миофибробластов клапана [6–8].

Определение активности процессов воспаления и кальцификации при АС до последнего времени было ограничено оценкой циркулирующих биомаркеров. Вместе с тем, перспективным представляется использование современных инструментальных методов радионуклидной диагностики для оценки активности патологических процессов *in vivo*.

Радиофармацевтический препарат (РФП)  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) представляет собой синтетический аналог глюкозы и позволяет оценивать гликолитическую активность тканей. ПЭТ диагностика воспаления с помощью  $^{18}\text{F}$ -ФДГ основана на высоком захвате РФП клеточными элементами воспаления (активированными лимфоцитами, моноцитами и макрофагами) за счет увеличения концентрации внутриклеточных глюкозотранспортных белков и активации ферментов гликолитического каскада.

Для оценки активности процесса кальцификации клапанов используется РФП  $^{18}\text{F}$ -фторид натрия ( $^{18}\text{F}$ -NaF), который накапливается в областях повышенной минерализации, связываясь с гидроксипатитом путем обмена гидроксильными группами.

Гибридные системы мультимодального сканирования позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) сочетают в себе технологические возможности КТ и ПЭТ, что позволяет оценить структурно-функциональное состояние аортального клапана в рамках одного исследования, т.е. оценить степень кальцификации по индексу Агатстона с помощью КТ, а также активность процессов воспаления и кальцификации с помощью ПЭТ [9].

Вместе с тем, в зарубежной литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению патогенетических механизмов развития и прогрессирования АС с помощью ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{18}\text{F}$ -NaF [10]. Существенными недостатками этих исследований были малочисленность и неоднородность групп пациентов.

В связи с этим, цель настоящего исследования определить активность воспаления и кальцификации при АС путем оценки накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{18}\text{F}$ -NaF в структурах аортального клапана, а также изучить взаимосвязь степени тяжести АС, кальциноза аортального клапана и накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{18}\text{F}$ -NaF.

### Материал и методы

В исследование включены 62 бессимптомных больных с АС и различными морфологическими формами аортального клапана: 29 пациентов с ТАК и 33 больных с БАК с максимальной скоростью кровотока на аортальном клапане от 2,4 м/с до 4,5 м/с. Средний возраст обследованных больных составил  $59,44 \pm 7,33$  лет (от 40 до 70 лет).

В исследование не включались пациенты с инфекционным эндокардитом, хронической ревматической болезнью сердца, гиперпаратиреозом, с указаниями в анамнезе на злокачественные новообразования в течение последних 5 лет, а также пациенты, ранее перенесшие хирургическое лечение на аортальном клапане.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам выполнены: осмотр, сбор анамнеза, забор крови из периферической вены для проведения стандартного лабораторного обследования, эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование. Тяжесть АС оценивалась по стандартному протоколу трансторакального ЭхоКГ исследования на аппарате Vivid 7 (GE). Всем пациентам выполнена ПЭТ/КТ сердца с помощью гибридной системы "Discovery 710". Оценка активности процессов кальцификации и воспаления аортального клапана проводилась с помощью ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -NaF и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

Протокол ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -NaF включал в себя внутривенное введение в предварительно установленную (минимум за 10 мин) канюлю 300 МБк  $^{18}\text{F}$ -NaF. Через 90 мин после инъекции выполнялось КТ сканирование, необходимое для коррекции рассеивания, в ходе которого пациент был размещен в томографе в положении на спине. Сразу за КТ-серией без изменения положения пациента следовало проведение статического эмиссионного сканирования этой же зоны, осуществлявшееся в 3D режиме. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ выполнялось после специальной подготовки. Для блокады физиологического захвата РФП сердечной мышцей в течение 3 дней, предшествующих процедуре ПЭТ, пациенты соблюдали диету с низким содержанием углеводов. Исследование выполнялось на фоне 12-часового периода голодания. Протокол исследования включал в себя внутривенное введение в предварительно установленную (минимум за 10 мин) канюлю 300-370 МБк  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Через 60 мин после инъекции РФП выполнялось КТ сканирование, необходимое для коррекции рассеивания. Следующим этапом выполнялось КТ-исследование сердца в режиме кардиосинхронизации для расчета значений кальциевого индекса. Сразу за КТ-серией без изменения положения пациента следовало проведение статического эмиссионного сканирования этой же зоны, осуществлявшееся в 3D режиме, длительностью 15 мин. ПЭТ/КТ изображения были реконструированы по матрице 128x128 в поле 300 мм с помощью итеративного алгоритма реконструкции с минимальной фильтрацией (фильтр Hanning с минимальным пороговым значением). Анализ результатов ПЭТ/КТ осуществлялся полуколичественным методом с расчетом индексов дифференциального накопления для каждого РФП. Индексы дифференциального накопления рассчитаны как отношение средних и максимальных значений стандартизированного захвата РФП в объеме 3,52 см<sup>3</sup>, измеренных над аортальным клапаном и над референтной областью, в качестве которой выбрана полость левого предсердия. Значения индексов дифференциального накопления были занесены в регистрационную карту каждого пациента.

Индексы дифференциального накопления РФП рассчитаны следующим образом:

$$TBR_{mean} = \frac{\text{средний SUV над АК}}{\text{средний SUV над референтной областью}},$$

$$TBR_{max} = \frac{\text{максимальный SUV над АК}}{\text{максимальный SUV над референтной областью}},$$

$$TBR_{max/mean} = \frac{\text{максимальный SUV над АК}}{\text{средний SUV над референтной областью}},$$

где SUV — standard uptake volume — стандартизированный уровень накопления радиофармацевтического препарата, TBRmax — maximum tissue-to-background ratio — максимальный индекс накопления, TBRmean — mean tissue-to-background ratio — средний индекс накопления, TBRmax/mean — maximum-mean tissue-to-

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов

Параметр/группа	ТАК (n=29)	БАК (n=33)	p
Возраст, лет	64 [62; 66]	58 [51; 62]	<0,001
Пол, м:ж	0,8:1 (13:16)	0,8:1 (15:18)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,7 [27; 33]	26,7 [24,2; 30]	0,01
Систолическое АД, максимальное, мм рт.ст.	180 [170; 190]	180 [160; 200]	0,34
Диастолическое АД, максимальное, мм рт.ст.	100 [90; 105]	100 [90; 110]	0,37
Систолическое АД, офисное, мм рт.ст.	145 [130; 160]	130 [125; 150]	0,09
Диастолическое АД, офисное, мм рт.ст.	80 [75; 85]	80 [70; 85]	0,71
Пульсовое АД, мм рт.ст.	60 [50; 70]	55 [50; 60]	0,04
АГ, n (%)	27 (93)	28 (85)	0,3
Сахарный диабет, n (%)	10 (34)	4 (12)	0,05
Курение, n (%)	5 (17)	7 (21)	0,69
Отягощенная наследственность	23 (79)	29 (88)	0,53
ИБС, n (%)	18 (38)	9 (18)	0,08
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	5 (17)	3 (9)	0,33
Прием статинов	23 (79)	14 (42)	0,003
СРБ, мг/л	2,4 [1,4; 5,2]	1,4 [0,9; 2,4]	0,06
ОХС, ммоль/л	5,2 [4,5; 5,7]	5,4 [4,6; 6,3]	0,57
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,6; 3,6]	3,1 [2,6; 3,9]	0,62
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,6]	1,2 [1; 1,5]	0,34
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,1; 1,7]	1,6 [1,1; 1,9]	0,77

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды.

background ratio — индекс максимального накопления к среднему, АК — аортальный клапан.

Кальциевый индекс рассчитан полуавтоматически с использованием программного обеспечения SmartScore 4.0.

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистического пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Для показателей, имеющих приблизительно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), средней арифметической ошибки (m) и количества признаков в группе (n). Для количественных показателей, распределение которых оказалось далеким от нормального, характеристики подгрупп представлены в виде медианы Me и квартилей (25 и 75 процентиля). Критерий значимости устанавливался на уровне  $p < 0,05$ . Для выявления различий между подгруппами по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для качественных показателей использовался метод хи-квадрат и точный критерий Фишера. Для оценки корреляций между количественными показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена.

### Результаты

Пациенты в группах ТАК и БАК были сопоставимы по сопутствующей патологии и факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний за исключением

того, что пациенты с ТАК оказались значительно старше и имели более высокий индекс массы тела, чем пациенты с БАК (табл. 1). В анамнезе у 93% больных с ТАК и 85% пациентов с БАК присутствовала артериальная гипертензия. Также группы не различались по уровню холестерина и триглицеридов, что наиболее вероятно связано с тем, что в группе ТАК пациенты чаще принимали статины.

Данные ЭхоКГ у пациентов с АС в двух исследуемых группах не различались по степени тяжести АС, однако у пациентов с ТАК отмечался больший диаметр левого предсердия по сравнению с БАК (табл. 2).

Пациенты с ТАК и БАК были сопоставимы по выраженности кальцификации по данным КТ. Также не отличались индексы дифференциального накопления <sup>18</sup>F-ФДГ и <sup>18</sup>F-NaF в группах (табл. 3).

При анализе аккумуляции <sup>18</sup>F-ФДГ в створках клапана повышенной активности РПП выявлено не было. Не установлено взаимосвязи между накоплением <sup>18</sup>F-ФДГ и степенью тяжести АС по данным ЭхоКГ (рис. 1).

Вместе с тем обнаружена взаимосвязь между максимальной скоростью кровотока на аортальном клапане и кальциевым индексом ( $r=0,57$ ,  $p<0,0001$ ), а также накоплением <sup>18</sup>F-NaF (рис. 2).

Также выявлена тесная корреляция между кальциевым индексом и аккумуляцией <sup>18</sup>F-NaF по данным TBR max, TBR mean и TBR max/mean (рис. 3).

Взаимосвязи между накоплением <sup>18</sup>F-ФДГ и <sup>18</sup>F-NaF выявлено не было ( $r=0,098$ ,  $p=0,49$ ).

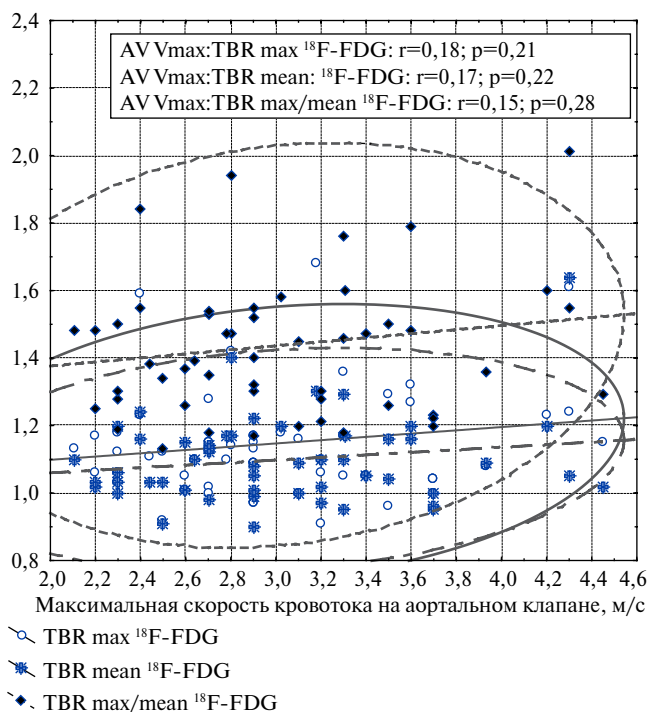


Рис. 1. Ассоциация степени тяжести АС и активности  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

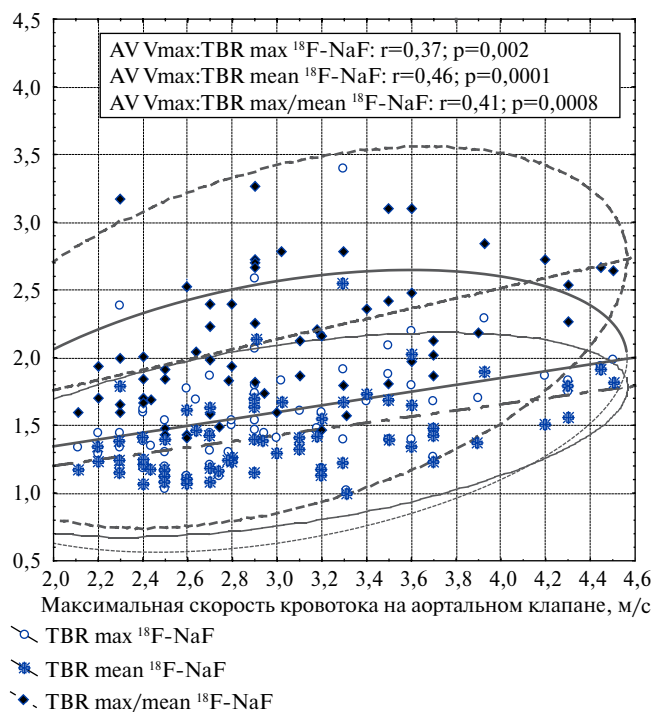


Рис. 2. Ассоциация максимальной скорости кровотока на аортальном клапане и индексов накопления  $^{18}\text{F}$ -NaF.

**Таблица 2**  
**Эхокардиографическая характеристика пациентов**

	ТАК (n=29)	БАК (n=33)	p
Максимальная скорость на АК, м/с	2,9 [2,6; 3,4]	2,9 [2,3; 3,3]	0,97
Средний градиент на АК, мм рт.ст.	17 [14,4; 27]	21 [15; 27]	0,86
AVA, см <sup>2</sup>	1,3 [1; 1,6]	1,4 [1,1; 1,8]	0,27
ФВ ЛЖ, %	66 [62; 73]	64 [60; 67]	0,1
ЗС	11 [10; 12]	10 [10; 12]	0,73
КДР, мм	49 [45; 52]	50 [46; 54]	0,44
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	132 [106; 153]	124 [110; 152]	0,81
ЛП, мм	41 [39; 44]	37 [36; 42]	0,02

**Сокращения:** AVA — площадь отверстия аортального клапана, АК — аортальный клапан, Ао — аорта, КДР — конечно-диастолический размер, ЛП — левое предсердие, ЗС — задняя стенка левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

**Таблица 3**  
**Активность  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{18}\text{F}$ -NaF в группах с ТАК и БАК, а также степень кальцификации аортального клапана**

	ТАК (n=29)	БАК (n=33)	p
TBRmax $^{18}\text{F}$ -ФДГ	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1; 1,2]	0,69
TBRmean $^{18}\text{F}$ -ФДГ	1,1 [1; 1,2]	1,1 [1; 1,2]	0,73
TBRmax/mean $^{18}\text{F}$ -ФДГ	1,4 [1,3; 1,5]	1,4 [1,3; 1,6]	0,73
TBRmax $^{18}\text{F}$ -NaF	1,5 [1,4; 1,8]	1,5 [1,3; 1,9]	0,79
TBRmean $^{18}\text{F}$ -NaF	1,4 [1,2; 1,6]	1,5 [1,2; 1,7]	0,61
TBRmax/mean $^{18}\text{F}$ -NaF	2 [1,8; 2,4]	2,1 [1,7; 2,7]	0,97
Индекс Агатстона	1088 [465; 2192]	1128 [442; 2391]	0,6

### Обсуждение

Новые методы диагностики, основанные на исследовании основных звеньев патогенеза заболевания, могут предоставить дополнительную информацию для понимания

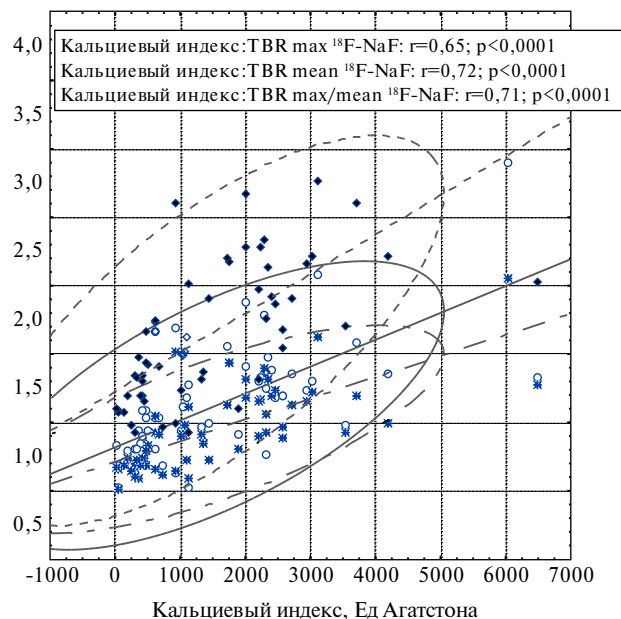


Рис. 3. Ассоциация кальциевого индекса и индексов накопления  $^{18}\text{F}$ -NaF.

механизмов развития АС и выявления потенциальных мишеней для терапевтического воздействия. Кроме того, они могут применяться в качестве дополнительных методов диагностики и оценки прогноза заболевания.



В нашем исследовании у бессимптомных пациентов с ТАК и БАК клапанное воспаление по данным ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не имело ключевого значения в развитии АС. В то же время накопление остеотропного РФП  $^{18}\text{F}$ -NaF было ассоциировано с развитием АС в группах ТАК и БАК. Таким образом, независимо от исходной морфологии аортального клапана, кальцификация, однажды возникнув, способствует дальнейшему формированию кальцинатов в структурах клапана. Этот цикл является ключевым звеном формирования АС: отложения кальция вызывают механическое напряжение на клапане, что приводит к активации сигнальных молекул и последующей остеобластной дифференцировке интерстициальных клеток клапана с формированием в створках костной ткани.

При анализе различных индексов накопления  $^{18}\text{F}$ -NaF (TBRmax, TBRmean, TBRmax/mean) выявлено, что отношение показателей среднего накопления РФП в створках клапана к среднему накоплению референтной области — TBRmean — наиболее тесно коррелирует со степенью тяжести порока сердца и степенью клапанной кальцификации.

В настоящее время ключевым моментом в ведении больных АС остается своевременное направление пациентов на протезирование аортального клапана. Существенной сложностью является оценка степени тяжести АС, которая основывается на ЭхоКГ-данных и в редких случаях на данных КТ [11]. Однако показатели ЭхоКГ зачастую противоречивы и у более чем 30% пациентов отмечается несоответствие данных параметров [12]. В актуальных рекомендациях практическое применение индекса кальцификации аортального клапана по данным КТ отражено лишь в оценке тяжести АС с низким градиентом давления. Вместе с тем, существуют убедительные доказательства пользы хирургического лечения у симптомных

пациентов с тяжелым АС, а также у бессимптомных больных при наличии факторов риска [13]. В то же время результаты последних исследований свидетельствуют о том, что пациенты с легким и, особенно, умеренным АС не всегда имеют благоприятный прогноз и требуют тщательной оценки для определения степени тяжести заболевания и регулярного динамического наблюдения с оценкой прогрессирования порока сердца [14, 15]. Мы предполагаем, что метод ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -NaF в перспективе может быть применен для оценки прогноза, поскольку отражает активность клапанной кальцификации у больных АС, что подтверждено ассоциацией ЭхоКГ-характеристик степени тяжести АС с кальциевым индексом аортального клапана и активностью накопления  $^{18}\text{F}$ -NaF в створках клапана.

Таким образом, в результате данного исследования было установлено, что воспалительный процесс по данным ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не вносит существенный вклад в патогенез развития АС. В то время как ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -NaF является надежным методом диагностики АС и отражает активность клапанной кальцификации и в дальнейшем может использоваться для оценки прогноза и эффективности терапии, направленной на замедление прогрессирования заболевания у пациентов с ТАК и БАК.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации “Кальцификация клапанов сердца: поиск новых мишеней для персонализированных воздействий”, регистрационный номер АААА-А19-119070490031-3

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- lung B, Delgado V, Rosenhek R, et al. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational research programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019;Sep 12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-11. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
- Czarny MJ, Resar JR. Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014 Oct; 19;8(Suppl 1):15-24. doi:10.4137/CMC.S15716.
- Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, et al. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 7;73(17):2150-62. doi:10.1016/j.jacc.2019.
- Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Aug 4;66(5):561-77. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.066.
- Rutkovskiy A, Malashicheva A, Sullivan G, et al. Valve interstitial cells: the key to understanding the pathophysiology of heart valve calcification. *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep 14;6(9). doi:10.1161/JAHA.117.006339.
- Zhiduleva EV, Irtyuga OB, Shishkova AA, et al. Cellular Mechanisms of Aortic Valve Calcification. *Bull Exp Biol Med*. 2018 Jan;164(3):371-5. doi:10.1007/s10517-018-3992-2.
- Irtyuga OB, Zhiduleva EV, Murtazaliev PM, et al. The role of osteoprotegerin system /rankl/rank in pathogenesis of aortic stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(2):39-43. (In Russ.). Иртыга О.Б., Жидулева Е.В., Муртазалиева П.М., и др. Роль системы остеопротегерина/rankl/rank в патогенезе аортального стеноза. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(2):39-43. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-39-43.
- Ryzhkova DV, Salakhova AR. Technical advances and clinical application of cardiac positron emission tomography for myocardial perfusion assessment as a stand alone technique and having been integrated in the hybrid imaging systems. *Translational Medicine*. 2015;(5):113-22. (In Russ.). Рыжкова Д.В., Салахова А.Р. Технические основы и клиническое применение позитронной эмиссионной томографии для оценки перфузии миокарда как самостоятельной процедуры и в составе гибридных систем. *Трансляционная медицина*. 2015;(5):113-22. doi:10.18705/2311-4495-2015-0-5-113-122.
- Dweck MR, Jones C, Joshi NV, et al. Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2012 Jan 3;125(1):76-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051052.
- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European association of cardiovascular imaging and the American society of echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:254-75. doi:10.1093/ehjci/ehw335.
- Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, et al. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2008;29:1043-8. doi:10.1093/eurheartj/ehm543.
- Baumgartner H, Falk V, Bax J, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
- Delesalle G, Bohbot Y, Rusinaru D, et al. Characteristics and prognosis of patients with moderate aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2019 Mar 19;8(6):e011036. doi:10.1161/JAHA.118.011036.
- Rosenhek R, Klar U, Schemper M, et al. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J*. 2004;25:199-205. doi:10.1016/j.ehj.2003.12.002.



**Нолипрел® А**  
**(Би) – форте**

Индапамид + периндоприл



130  
80



**Нолипрел® А, Нолипрел® А форте, Нолипрел® А Би-форте**

[illegible]



## Роль нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с определением резерва миокардиального кровотока в оценке значимости стенозов коронарных артерий

Завадовский К. В., Мочула А. В., Врублевский А. В., Баев А. Е., Мальцева А. Н., Бощенко А. А.

**Цель.** Изучить роль глобальных и региональных скintiграфических индексов миокардиальной перфузии, кровотока и резерва в определении анатомической и функциональной значимости стенозов коронарных артерий (КА).

**Материал и методы.** В двойное слепое сравнительное исследование включено 23 больных (средний возраст 61,2±6,8 лет, 12 (52%) женщин, 11 (48%) мужчин). Всем больным проведена нагрузочная динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с аденозинтрифосфатом (АТФ) (140 мкг/кг/мин за 6 мин). Нарушения миокардиальной перфузии оценивали полуколичественным методом, определяли суммы баллов для исследования в покое (SRS), на нагрузке (SSS) и их разницу (SDS). Оценивали глобальный (о) и региональный (р) миокардиальный кровоток (МК); резерв МК (РМК) рассчитывали, как отношение МК на нагрузке и в покое. Коронарную ангиографию (КАГ) проводили в течение 1 нед. после ОФЭКТ, степень сужения КА оценивали по диаметру. Анатомически значимыми считали стенозы >50%. Оценку фракционного резерва кровотока (ФРК) выполняли как отношение среднего интракоронарного давления в устье КА к давлению дистальнее стеноза на пике инфузии АТФ. ФРК ≤0,80 считали признаком гемодинамически значимого стеноза.

**Результаты.** Ни регионарные, ни глобальные скintiграфические индексы, отражающие миокардиальную перфузию и кровотока, не показали статистической значимости как маркеры стенозов КА >50%. Среди маркеров перфузии только SSS<sub>o</sub> со значением >4 продемонстрировал хорошую чувствительность и специфичность при диагностике гемодинамически значимых (ФРК ≤0,80) стенозов (AUC 0,76; p=0,002; чувствительность 81,8%, специфичность 83,3%). Следующие региональные потоковые индексы позволили статистически значимо идентифицировать гемодинамически значимые стенозы КА: МК<sub>p</sub> на нагрузке с пограничным значением ≤0,54 мл/мин/г (AUC 0,8; p=0,0003; чувствительность 57%, специфичность 92%) и РМК<sub>p</sub> с пограничным значением ≤1,5 (AUC 0,86; p<0,0001; чувствительность 71,4%, специфичность 92,8%).

**Заключение.** Доказано, что глобальные и региональные скintiграфические индексы МК и резерва являются чувствительными и специфичными маркерами гемодинамически значимых (ФРК ≤0,80) коронарных стенозов и лучше стандартной ОФЭКТ миокарда позволяют провести топическую диагностику поражения.

**Ключевые слова:** динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография, резерв миокардиального кровотока, коронарный резерв, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных артерий.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия.

Завадовский К. В.\* — д.м.н., зав. лабораторией радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1513-8614, Мочула А. В. — к.м.н., н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Врублевский А. В. — д.м.н., с.н.с. отделения атеросклероза и ИБС, ORCID: 0000-0002-7981-8547, Баев А. Е. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-8308-6254, Мальцева А. Н. — клинический ординатор лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Бощенко А. А. — д.м.н., зам. директора по научной работе, с.н.с. отделения атеросклероза и ИБС, ORCID: 0000-0001-6009-0253.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): konstzav@gmail.com

АТФ — аденозинтрифосфат, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КАГ — коронарная ангиография, ЛЖ — левый желудочек, МК — миокардиальный кровоток, МК<sub>o</sub> — глобальный МК, МК<sub>p</sub> — региональный МК, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, РМК — резерв миокардиального кровотока, РМК<sub>o</sub> — глобальный МК, РМК<sub>p</sub> — региональный МК, ФРК — фракционный резерв кровотока, SRS — сумма баллов для исследования в покое, SRS<sub>o</sub> — глобальный, SRS<sub>p</sub> — региональный, SSS — сумма баллов для исследования на нагрузке, SSS<sub>o</sub> — глобальный, SSS<sub>p</sub> — региональный, SDS — разница сумм баллов между нагрузкой и покоем, SDS<sub>o</sub> — глобальный, SDS<sub>p</sub> — региональный.

Рукопись получена 01.11.2019

Рецензия получена 19.11.2019

Принята к публикации 19.11.2019



**Для цитирования:** Завадовский К. В., Мочула А. В., Врублевский А. В., Баев А. Е., Мальцева А. Н., Бощенко А. А. Роль нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с определением резерва миокардиального кровотока в оценке значимости стенозов коронарных артерий. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):40–46  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-40-46

## Role of stress in dynamic single-photon emission computed tomography with myocardial perfusion reserve determination in assessing the severity of coronary artery stenosis

Zavadovsky K. V., Mochula A. V., Vrublevsky A. V., Baev A. E., Maltseva A. N., Boshchenko A. A.

**Aim.** To assess the role of global and selected scintigraphic scores of myocardial perfusion, blood flow and reserve in the anatomical and functional significance of coronary artery (CA) stenosis.

**Material and methods.** The double-blind comparative study included 23 patients (mean age 61,2±6,8 years, 12 (52%) women, 11 (48%) men). All patients underwent stress dynamic single-photon emission computed tomography (SPECT) with

adenosine triphosphate (ATP) (140 µg/kg/min in 6 minutes). Myocardial perfusion disorders were assessed by a semi-quantitative method, the total Summed Stress Score (SSS), the Summed Rest Score (SRS), and the Summed Difference Score (SDS) were determined. Global (g) and regional (r) myocardial perfusion (MP) were evaluated; myocardial perfusion reserve (MPR) was calculated as the ratio of MP at stress and at rest. Coronary angiography (CAG) was performed within 1 week after

SPECT, the amount of CA narrowing was evaluated by diameter. Stenoses >50% were considered anatomically significant. The assessment of the fractional flow reserve (FFR) was performed by the ratio of the mean intracoronary pressure at the CA ostia to the pressure distal to the stenosis at the ATP infusion peak. FFR  $\leq 0,80$  was considered a sign of hemodynamically significant stenosis.

**Results.** Neither regional nor global scintigraphic scores reflecting myocardial perfusion showed statistical significance as markers of CA stenosis >50%. Among perfusion markers, only SSSg (>4) showed good sensitivity and specificity in the diagnosis of hemodynamically significant (FFR  $\leq 0,80$ ) stenoses (AUC 0,76;  $p=0,002$ ; sensitivity 81,8%, specificity 83,3%). The following regional flow scores allowed identification of hemodynamically significant CA: stress MPr  $\leq 0,54$  ml/min/g (AUC 0,8;  $p=0,0003$ ; sensitivity 57%, specificity 92%) and MPR  $\leq 1,5$  (AUC 0,86;  $p<0,0001$ ; sensitivity 71,4%, specificity 92,8%).

**Conclusion.** It is proved that global and regional scintigraphic scores of MP and MPR are sensitive and specific markers of hemodynamically significant (FFR  $\leq 0,80$ ) coronary stenosis. It can be more useful for localization diagnosis of the lesion than standard SPECT.

**Key words:** dynamic single-photon emission computed tomography, myocardial perfusion reserve, coronary flow reserve, coronary artery disease, coronary artery atherosclerosis.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Tomsk National Research Medical Center, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia.

Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614, Mochula A. V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Vrublevsky A. V. ORCID: 0000-0002-7981-8547, Baev A. E. ORCID: 0000-0002-8308-6254, Maltseva A. N. ORCID: 0000-0002-1311-0378, Boshchenko A. A. ORCID: 0000-0001-6009-0253.

**Received:** 01.11.2019 **Revision Received:** 19.11.2019 **Accepted:** 19.11.2019

**For citation:** Zavadovsky K. V., Mochula A. V., Vrublevsky A. V., Baev A. E., Maltseva A. N., Boshchenko A. A. Role of stress in dynamic single-photon emission computed tomography with myocardial perfusion reserve determination in assessing the severity of coronary artery stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):40–46. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2019-12-40-46

Визуализирующие стресс-тесты занимают ведущее место при неинвазивной диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), основанная на оценке нарушений перфузии, демонстрирует высокую чувствительность при выявлении анатомически и гемодинамически значимых коронарных стенозов в сравнении с коронарной ангиографией (КАГ) и фракционным резервом кровотока (ФРК) [2]. Однако метод имеет ряд ограничений, связанных с полуколичественным характером оценки нарушений перфузии, когда за “норму” принимают область миокарда с максимальным накоплением перфузионного индикатора [3, 4]. В отличие от ОФЭКТ, нагрузочная позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), демонстрирует более высокую специфичность и точность за счет количественной оценки миокардиального кровотока (МК) и резерва миокардиального кровотока (РМК) в бассейне каждой артерии [5–7]. Однако техническая сложность, невысокая доступность и большие операционные расходы существенно ограничивают применение ПЭТ в реальной клинической практике. Появление новых гамма-камер, основанных на полупроводниковых (кадмий-цинк-теллуридовых) детекторах позволило повысить пространственное и временное разрешение метода [8] и количественно анализировать показатели МК [9, 10]. В недавних исследованиях были продемонстрированы сопоставимые значения РМК, рассчитанного при нагрузочной ОФЭКТ, выполненной с помощью CZT-камеры, и нагрузочной ПЭТ [11, 12]. Ранее мы установили, что уровень РМК при ОФЭКТ тесно взаимосвязан со значениями ФРК [13]. Однако анализ результатов нагрузочной динамической ОФЭКТ с определением РМК для диагностики анатомической и функцио-

нальной значимости стенозов коронарных артерий (КА) ранее выполнен не был.

Цель исследования: изучить роль глобальных и региональных скинтиграфических индексов миокардиальной перфузии, кровотока и резерва в определении анатомической и функциональной значимости стенозов КА.

## Материал и методы

**Дизайн исследования.** В двойное слепое сравнительное исследование включено 70 больных с установленным диагнозом или подозрением на ИБС. Критерии исключения: острый коронарный синдром давностью <3 мес.; абсолютные противопоказания к проведению нагрузочных исследований и коронарной ангиографии; миокардиты, кардиомиопатии, умеренные и тяжелые клапанные поражения сердца; фибрилляция предсердий. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Всем больным проводили нагрузочную динамическую ОФЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрилом ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ, Технетрил, “Диамед”, Россия) с расчетом МК и РМК. В течение 1–5 дней ( $3,7 \pm 1,2$ ) после ОФЭКТ выполняли КАГ. У больных со стенозами 30–90% как минимум в одной магистральной коронарной артерии при КАГ проводили определение ФРК. Исследователь, выполнявший КАГ и оценку ФРК, не имел сведений о данных ОФЭКТ и РМК, и наоборот. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Динамическая ОФЭКТ с оценкой дефектов перфузии, миокардиального кровотока и резерва.** Подготовка пациентов, запись и обработка динамических и стати-



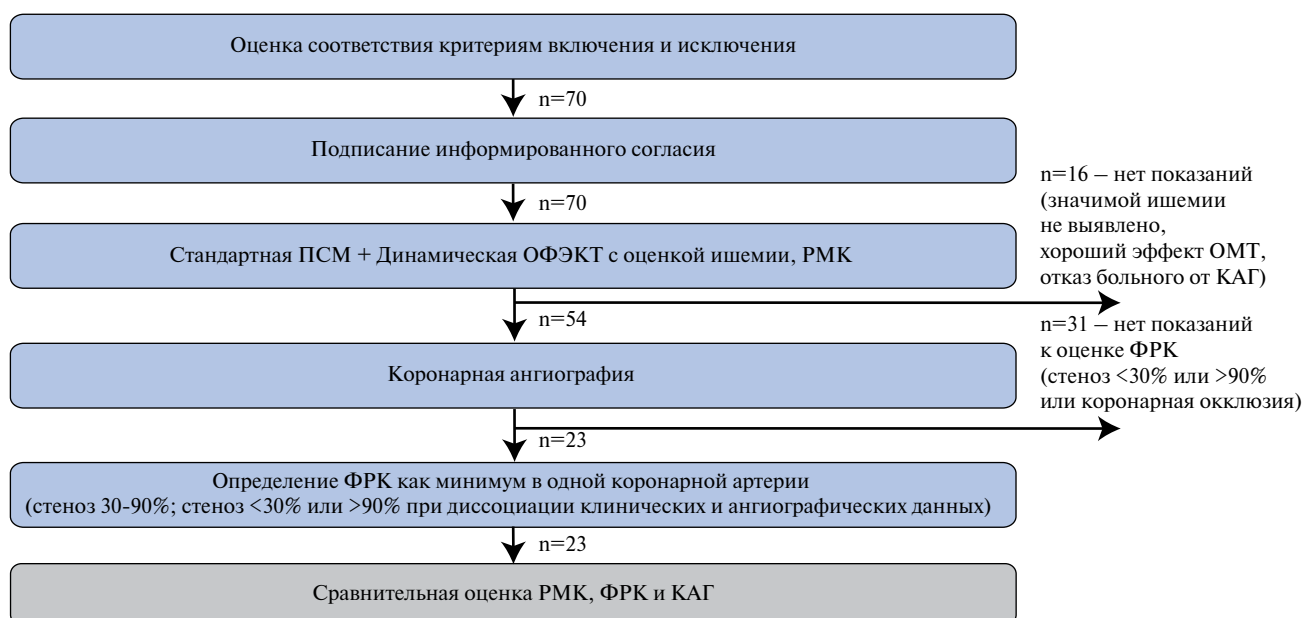


Рис. 1. Дизайн исследования.

**Сокращения:** ОФЭКТ — одн офотонная эмиссионная компьютерная томография, РМК — резерв миокардиального кровотока, ФРК — фракционный резерв кровотока, КАГ — коронарная ангиография.

ческих ОФЭКТ миокарда были подробно изложены нами в предыдущей работе [13–15]. Запись была выполнена по однодневному протоколу “покой-нагрузка”. В качестве стресс-теста был использован аденозинтрифосфат (АТФ), в дозе 140 мкг/кг/мин [16]. Средняя доза РПФ в покое —  $245,3 \pm 42,3$  МБк, на нагрузке —  $736,0 \pm 127,0$  МБк. Все исследования были выполнены на томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, Milwaukee, WI, США), оснащенный гамма-камерой с полупроводниковыми детекторами.

Оценку МК и перфузии осуществляли с использованием специализированного программного обеспечения Corridor 4DM SPECT и 4DM Reserve v.2015 (INRIA, Ann Arbor, MI, США).

Согласно общепринятому подходу [17], по сумме баллов для исследования в покое, на нагрузке и по их разнице определяли глобальные ( $SSS_o$ ,  $SDS_o$ ,  $SRS_o$  — для всего миокарда левого желудочка (ЛЖ) и регионарные ( $SSS_p$ ,  $SDS_p$ ,  $SRS_p$  — по бассейнам коронарных артерий) нарушения миокардиальной перфузии. Оценивали глобальный (о) и региональный (р) МК; РМК рассчитывали, как отношение МК на нагрузке и в покое [5].

**КАГ и определение ФРК.** КАГ была проведена на ангиографической системе Axiom Artis (Siemens; Erlangen, Германия). Степень сужения КА оценивали по диаметру. Анатомически значимыми считали стенозы  $>50\%$  [18]. Определение ФРК осуществляли с помощью консоли ILUMIEN (St. Jude Medical, St. Paul, MN, США) и проводников (0,014 дюймов) с датчиком давления Aeris (St. Jude Medical). В качестве стресс-агента использовали внутривенную инфузию

АФТ 140 мкг/кг/мин, выполняемой в течение 6 мин. ФРК рассчитывали, как отношение среднего интракоронарного давления в устье КА к давлению дистальнее стеноза на пике нагрузки. Значения ФРК  $\leq 0,80$  считали признаком гемодинамически значимого коронарного стеноза [18].

**Статистический анализ.** Количественные признаки представлены как медиана и квартили — Me [Q25; Q75] или среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Встречаемость признака представлена как n (% от общего числа). Значимость различий в группах оценивали непараметрическим тестом Mann-Whitney. Анализ взаимосвязей выполняли с использованием коэффициента корреляции Spearman. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Для определения значения роли глобальных и региональных скintiграфических индексов миокардиальной перфузии, МК и РМК, способных служить критерием гемодинамически значимого коронарного стеноза при ОФЭКТ миокарда, использовали ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis). Анализ выполнен с помощью программ SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США), MedCalc 17.4 (MedCalc Software, Mariakerke, Бельгия).

### Результаты

В окончательную выборку было включено 23 пациента (средний возраст  $61,2 \pm 6,8$  лет, 11 (48%) мужчин), 12 с подозрением на ИБС, 11 с ранее верифицированным диагнозом ИБС, которые успешно прошли все 3 этапа исследования: нагрузочную ОФЭКТ с определением РМК, КАГ с оценкой ФРК

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n=23)

Признак	M±SD или n (%)
<b>Симптомы и данные анамнеза</b>	
Боль в грудной клетке: типичная стенокардия/атипичная стенокардия или одышка при нагрузке/кардиалгия	5 (22%)/10 (43%)/8 (35%)
Предвестовая вероятность ИБС (только для больных с вероятной ИБС, n=12)	52±13
Сердечная недостаточность, NYHA, класс 0/1/2	4 (18%)/18 (78%)/1 (4%)
Гиперхолестеринемия, в том числе	17 (74%)
– достигнутый целевой уровень	10 (43%)
– недостигнутый целевой уровень	7 (31%)
Артериальная гипертензия	20 (87%)
Сахарный диабет	5 (22%)
Курение, в том числе	14 (61%)
– в настоящее время	8 (35%)
– в прошлом	6 (26%)
Атеросклероз периферических артерий (бляшки >20%)	15 (65%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	11 (47%)
<b>Данные объективных исследований</b>	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,5±4,4
Общий холестерин, ммоль/л	4,61±0,94
Глюкоза, ммоль/л	6,76±2,49
ФВ ЛЖ в В-режиме, %, в том числе	64,2±6,4
– ФВ ЛЖ >50%, n (%)	22 (96%)
– ФВ ЛЖ 40-50%, n (%)	1 (4%)
<b>Лечение</b>	
Бета-адреноблокаторы	17 (74%)
Антагонисты кальция	6 (26%)
Нитраты	4 (17%)
Ингибиторы АПФ	14 (61%)
Антагонисты АТ-рецепторов	7 (30%)
Аспирин	23 (100%)
Статины	23 (100%)

**Примечание:** n — количество пациентов, M±SD — среднее значение и стандартное отклонение.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АТ-рецепторы — ангиотензиновые рецепторы.

как минимум в одной магистральной КА и сравнение возможностей методов.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

**Результаты КАГ и оценки ФРК.** Анатомическая и функциональная значимости стенозов КА представлена в таблице 2. Диагностировано 28 стенозов 30-90%, для которых был определен ФРК: 21 в передней нисходящей артерии (ПНА), 4 в огибающей артерии (ОА) и 3 в правой КА (ПКА). Медианное значение стенозирования артерий составило 70% [50; 75], среднее значение ФРК  $0,80 \pm 0,11$ . Анатомически значимыми (>50%) были признаны 21 из 28 (75%) стенозов, гемодинамически значимыми (ФРК  $\leq 0,80$ ) — 14 из 28 (50%). Обнаружена обратная корреляционная взаимосвязь небольшой силы между максимальным процентом стенозирования КА и ФРК ( $r_s = -0,38$ ,  $p = 0,04$ ). Среди стенозов >50% гемодинамически значимыми были 62% (13 из 21) (табл. 2). Среди стенозов >70% гемодинамически значимыми оказались 70% (7 из 11).

**Результаты ОФЭКТ.** Медианное значение  $SSS_o$  составило 4,0 [3,0; 7,0],  $SRS_o$  3,0 [1,0; 5,0];  $SDS_o$  2,0 [0,0; 4,0]. Миокардиальная перфузия была нарушена

у 17 из 23 (74%) больных, при этом у 8 из 23 (35%) больных обнаружен стресс-индуцированный дефект большой площади ( $SSS_o \geq 7$ ;  $\geq 10\%$  площади ЛЖ). По данным динамической ОФЭКТ миокарда,  $MK_o$  составил в покое 0,36 [0,33; 0,54] мл/мин/г, на пике стресс-теста 0,67 [0,55; 0,81] мл/мин/г, уровень  $PMK_o$  1,80 [1,35-2,24], соответственно. Обнаружена обратная корреляционная взаимосвязь небольшой силы между показателями  $MK_o$  на пике теста и  $SDS_o$  ( $r_s = -0,41$ ,  $p = 0,048$ ),  $MK_o$  на пике теста и  $SSS_o$  ( $r_s = -0,43$ ,  $p = 0,039$ ), а также  $PMK_o$  и  $SSS_o$  ( $r_s = -0,50$ ,  $p = 0,013$ ).

**Взаимосвязь данных КАГ и ФРК с результатами стандартной и динамической ОФЭКТ.** Максимальный процент стенозирования сосуда был взаимосвязан с  $MK_p$  на пике стресс-теста ( $r_s = -0,42$ ;  $p = 0,02$ ). Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь высокой силы между ФРК и  $MK_p$  на нагрузке ( $r_s = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ) и ФРК и  $PMK_p$  ( $r_s = 0,63$ ;  $p < 0,001$ ), а также ФРК и  $MK_o$  на нагрузке ( $r_s = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ) и ФРК и  $PMK_o$  ( $r_s = 0,63$ ;  $p < 0,001$ ). Обнаружены статистически значимые различия показателей РМК и резерва в областях кровоснабжения гемодинамически значимо и незначимо пораженных КА:  $MK_p$  на нагрузке 0,51 [0,36; 0,7]

Таблица 2

## Распределение стенозов в зависимости от анатомической и функциональной выраженности

Подгруппы в зависимости от % стеноза (всего артерий, проксимальное/непроксимальное поражение)	Уровень ФРК, Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	Артерии со сниженным ( $\leq 0,80$ ) ФРК, n (%)
Стеноз 30-50% (n=7, 3/4)	0,86 [0,76; 0,99]	2 (29%)
Стеноз 51-70% (n=11, 9/2)	0,80 [0,77; 0,85]	6 (55%)
Стеноз 71-90% (n=10, 6/4)	0,75 [0,69; 0,86]	7 (70%)

Примечание: n — количество пациентов, Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>] — медиана и квантили.

Сокращение: ФРК — фракционный резерв кровотока.

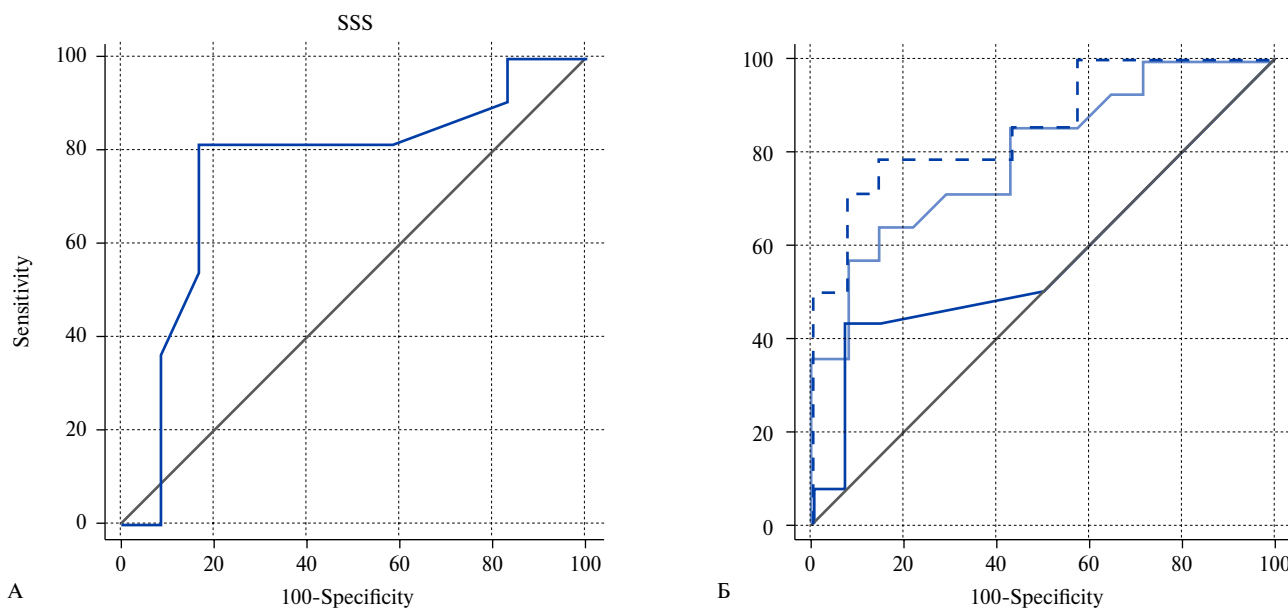


Рис. 2 (А, Б). А) ROC кривая, отражающая чувствительность и специфичность показателя SSS<sub>0</sub> в определении гемодинамической значимости стенозов КА. Б) ROC кривые, отражающие сравнение чувствительности и специфичности МК<sub>р</sub> (пунктирная кривая), PMK<sub>р</sub> (светло-синяя кривая) и SSS<sub>р</sub> (синяя кривая).

и 0,81 [0,62; 1,36], соответственно, ( $p=0,005$ ) и PMK<sub>р</sub> 1,39 [0,98; 1,17] и 2,05 [1,86; 2,60], соответственно, ( $p=0,002$ ). Несмотря на то, что ФРК был достаточно тесно взаимосвязан с глобальным показателем SSS<sub>0</sub> ( $r_s=-0,76$ ;  $p<0,002$ ), не обнаружено его взаимосвязи с региональными показателями перфузии миокарда (SSS<sub>р</sub>, SRS<sub>р</sub>, SDS<sub>р</sub>).

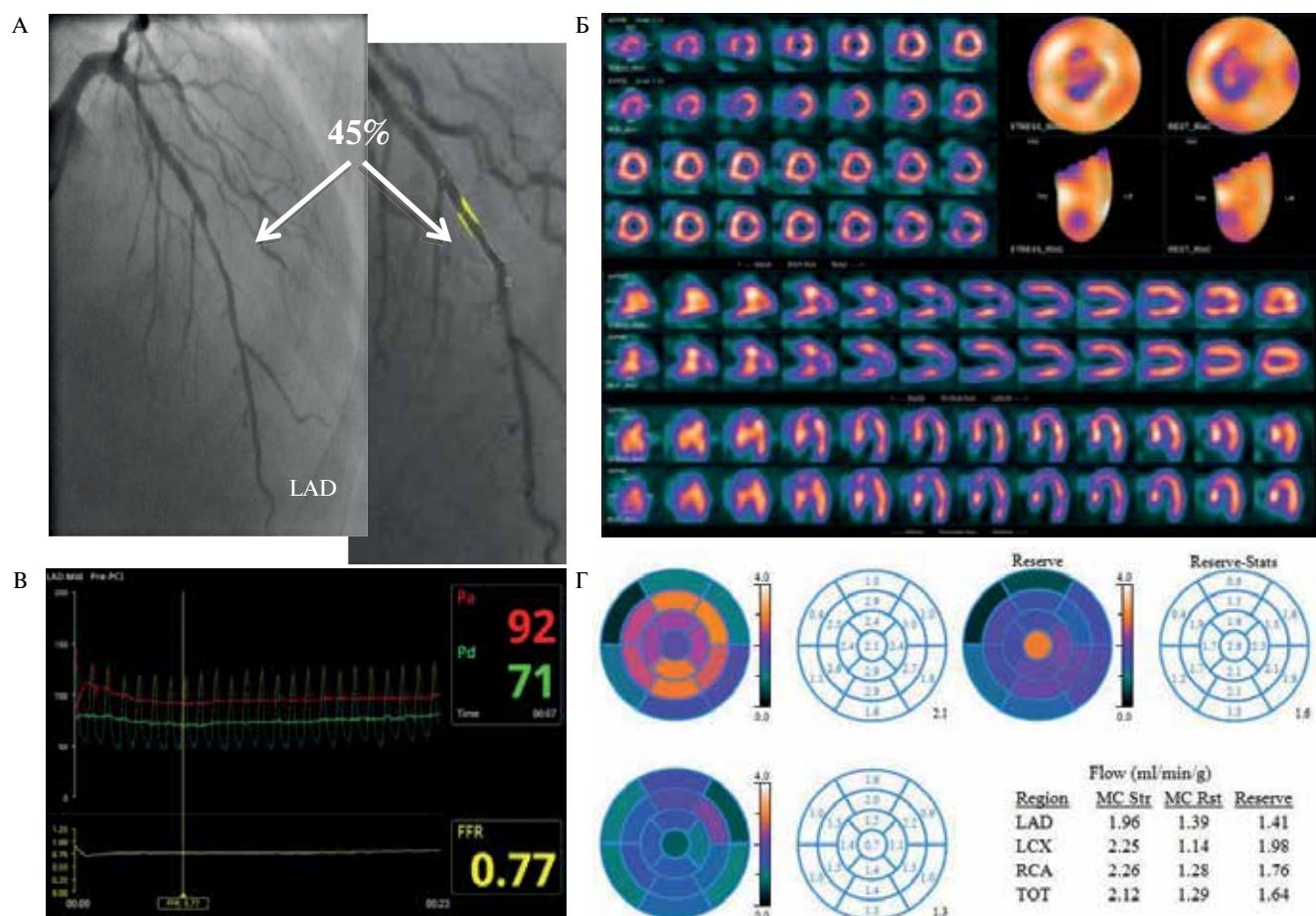
**Результаты ROC анализа.** SSS<sub>0</sub> с пограничным значением  $>4$  продемонстрировал хорошую чувствительность и специфичность при диагностике гемодинамически значимых (ФРК  $\leq 0,80$ ) стенозов (AUC 0,76;  $p=0,002$ ; чувствительность 81,8%, специфичность 83,3%) (рис. 2А), В 36% случаев дефект перфузии был расположен на территории, отнесенной на полярной карте к бассейну кровоснабжения пораженного сосуда.

Следующие региональные индексы позволили статистически значимо идентифицировать гемодинамически значимые стенозы КА: МК<sub>р</sub> на нагрузке с пограничным значением  $\leq 0,54$  мл/мин/г (AUC 0,8;  $p=0,0003$ ; чувствительность 57%, специфичность 92%) и PMK<sub>р</sub> с пограничным значением  $\leq 1,5$  (AUC 0,86;  $p<0,0001$ ; чувствительность 71,4%, специфичность 92,8%) (рис. 2Б).

Пример диагностики гемодинамически значимых стенозов магистральных КА на основании выявления дефектов перфузии и PMK представлены на рисунке 3.

### Обсуждение

Не вызывает сомнений, что стратификация риска больных ИБС и определение тактики их лечения должно быть основано не на оценке анатомической выраженности коронарного поражения, а на определении тяжести симптомов и функциональной значимости стенозов [1, 18]. Среди лиц со стенозами КА  $<90\%$  только такой подход обеспечивает выделение группы с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений для направления на проведение своевременной реваскуляризации миокарда [18]. В то же время, выбор тактики лечения с ориентацией на анатомическую выраженность поражения не обеспечивает должного положительного влияния реваскуляризации на прогноз [18]. В качестве эталонного метода оценки функциональной значимости стенозов долгие годы неизменно выступал ФРК, в последнее время для этих целей используют моментальный коронарный резерв [1]. Оба способа являются инвазивными и воз-



**Рис. 3 (А, Б, В, Г).** Мужчина 67 лет, по данным: **А** — инвазивной селективной КАГ было выявлено сужение ПНА до 45%; **Б** — по данным ОФЭКТ признаков стресс-индуцированной ишемии в бассейне ПНА не выявлено; **В** — показатель ФРК снижен (0,77); **Г** — по результатам динамической ОФЭКТ определяется снижение стресс-индуцированного коронарного кровотока в бассейне ПНА (1,96 мл/мин/г), а также резерва коронарного кровотока (1,41).

можными к применению только интраоперационно, тогда как у значительной части больных успешная неинвазивная диагностика гемодинамической значимости поражения могла бы исключить необходимость проведения ангиографических исследований.

В настоящем исследовании мы получили сопоставимые с ранее опубликованными для ОФЭКТ показателями информативности [1] данные для диагностики гемодинамически значимых коронарных стенозов, показав чувствительность стандартного теста, основанного на оценке глобального SSS, 81,8% и специфичность 83,3%. При этом только у 4 больных с ФРК  $\leq 0,80$  мы диагностировали SSS  $\geq 7$ , соответствующего площади поражения ЛЖ  $\geq 10\%$ . Очевидно, что полученное нами значение критерия SSS  $> 4$ , в целом точно указывающее на стеноз с ФРК  $\leq 0,80$ , при его рассмотрении в свете современных рекомендаций по реваскуляризации миокарда [18] не будет характеризовать больного как относящегося к группе высокого риска и может оказаться недостаточным основанием для направления на КАГ.

Кроме того, дефект перфузии только в 36% случаев был точно определен как локализующийся

на территории пораженного сосуда. Возможными причинами этого было наличие у 4 больных однососудистого поражения ОА или ПКА с небольшой территорией кровоснабжения, при котором даже гемодинамически тяжелые стенозы с ФРК 0,6-0,7 не давали большой площади ишемии. В ряде случаев сегменты, расцененные нами на ОФЭКТ как относящиеся к бассейну ОА, по данным оценки структуры коронарного русла должны были бы быть отнесены к бассейну ПКА и наоборот. У больных с многососудистым поражением или поражением ствола левой КА зафиксированы случаи сбалансированного снижения перфузии миокарда, приводящие к отсутствию какой-либо региональной гетерогенности поглощения миокарда радиотрейсером и нормальными изображениями ОФЭКТ. Подавляющее большинство больных были коморбидными и имели артериальную гипертензию, сахарный диабет, другие причины микрососудистой дисфункции, которая также служила причиной развития сбалансированной ишемии миокарда и приводила к ложноотрицательным результатам теста. В этой ситуации применение технологии, позволяющей дифференцированно количе-



ственно рассчитать МК и его прирост при гиперемии, потенциально способно решить вопрос как недостаточной специфичности метода стандартной ОФЭКТ при диагностике стенозов, так и их территориальной принадлежности.

Действительно, в нашем исследовании показатель ФРК оказался очень тесно взаимосвязан не только с глобальными, но и региональными нагрузочными показателями МК и резерва, что обеспечивало не только их высокую чувствительность и специфичность при выявлении гемодинамически значимых стенозов, но и успешную топическую диагностику последних. Вместе с тем, показатель  $SSS_0$  стандартной ОФЭКТ оказался более чувствительным, чем региональный РМК, у ряда лиц, имеющих постинфарктные изменения на территории кровоснабжения пораженной артерии. Так, из 4 больных с гемодинамически значимыми стенозами по данным ФРК и нормальными значениями показателя РМК<sub>р</sub>, трое имели  $SSS_0 > 4$ , что позволило идентифицировать у них ишемию миокарда. Очевидно, в этой группе комбинированная оценка перфузии и кровотока с определением на первом этапе РМК<sub>р</sub> и, в случае нормальных значений показателя ( $> 1,5$ ), дополнительное определение  $SSS_0$  на втором может быть ассоциировано с повышением чувствительности метода динамической ОФЭКТ при диагностике гемодинамически значимых стенозов; что будет предметом наших дальнейших исследований.

### Литература/References

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur. Heart J. 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. N. Engl. J. Med. 1996;334:1703-8. doi:10.1056/NEJM199606273342604.
3. Garcia EV, Galt JR, Faber TL, et al. Principles of nuclear cardiology. In: Dilsizian V, Narula J, editors: Atlas of Nuclear Cardiology. 3rd ed, Philadelphia: Current Medicine Group LLC, 2009:1-36. ISBN 1573403105.
4. Beller GA. Underestimation of coronary artery disease with SPECT perfusion imaging. J Nucl Cardiol. 2008;15:151-3.
5. Camici PG, Rimoldi OE. The clinical value of myocardial blood flow measurement. J Nucl Med. 2009;50:1076-87.
6. Ziadi MC. Myocardial flow reserve (MFR) with positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT): clinical impact in diagnosis and prognosis. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7:206-18.
7. Kajander SA, Joutsiniemi E, Saraste M, et al. Clinical value of absolute quantification of myocardial perfusion with (15)O-water in coronary artery disease. Circ Cardiovasc Imaging. 2011;4:678-84.
8. Imbert L, Poussier S, Franken PR, et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. J. Nucl. Med. 2012;53:1897-903. doi:10.2967/jnumed.112.107417.
9. Ben-Haim S, Murthy VL, Breault C, et al. Quantification of Myocardial Perfusion Reserve Using Dynamic SPECT Imaging in Humans: A Feasibility Study. J Nucl Med. 2013;54:873-9.
10. Wells RG, Timmins R, Klein R, et al. Dynamic SPECT measurement of absolute myocardial blood flow in a porcine model. J Nucl Med. 2014;55:1685-91.
11. Nkoulou R, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, et al. Absolute Myocardial Blood Flow and Flow Reserve Assessed by Gated SPECT with Cadmium-Zinc-Telluride Detectors Using 99mTc-Tetrafosmin: Head-to-Head Comparison with 13N-Ammonia PET. J Nucl Med. 2016;57:1887-92.
12. Agostini D, Roule V, Nganoa C, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45:1079-90.
13. Zavadovsky KV, Mochula AV, Boshchenko AA, et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. J Nucl Cardiol. 2019. doi:10.1007/s12350-019-01678-z.
14. Mochula AV, Zavadovsky KV, Andreev SL, et al. Dynamic single-photon emission computed tomography as a method of identification of multivessel coronary artery disease. Journal of radiology and nuclear medicine. 2016; 97(5):289-95. (In Russ.) Мочула АВ, Завадовский КВ, Андреев СЛ, и др. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многосудистого поражения коронарного русла. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016;97(5):289-95. doi:10.20862/0042-4676-2016-97-5.
15. Mochula AV, Zavadovsky KV, Lishmanov YB. Method for studying the myocardial blood flow reserve by load dynamic single-photon emission computed tomography. Bulletin of experimental biology and medicine. 2015;160(12):845-8. (In Russ.) Мочула АВ, Завадовский КВ, Лишманов ЮБ. Методика определения резерва миокардиального кровотока с использованием нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015;160(12):845-8.
16. Henzlova MJ, Duval WL, Einstein AJ, et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. J Nucl Cardiol. 2016;23:606-39.
17. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation. 2002;105:539-42. doi:10.1161/hc0402.102975.
18. Sousa-Uva M, Neumann F-J, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;40:87.

**Ограничения исследования.** Главным ограничением исследования является небольшая группа больных. Однако слепой сравнительный характер исследования, стандартизированные критерии включения и исключения, проведение каждого раздела исследований одним специалистом, имеющим высокий уровень квалификации, позволили сформировать достаточно однородную выборку больных с подозрением на наличие ишемии миокарда. Маленький интервал между КАГ и ОФЭКТ, полностью идентичный протокол теста с аденозином для оценки ФРК и РМК, выполненный в одинаковых условиях у одного и того же больного позволил нам рассчитывать на достаточное качество полученных результатов.

### Заключение

В настоящем исследовании было показано, что глобальные и региональные сцинтиграфические индексы МК и резерва, оцененные с помощью ОФЭКТ-камер с CZT-детекторами, являются чувствительными и специфичными маркерами гемодинамически значимых (ФРК  $\leq 0,80$ ), коронарных стенозов и лучше стандартной ОФЭКТ миокарда позволяют провести топическую диагностику поражения.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

16-17 МАЯ 2020  
САМАРА

# ФОРУМ МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ

ОТ ПРОТИВОРЕЧИЙ К ИННОВАЦИЯМ  
В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

[WWW.SCARDIO.RU](http://WWW.SCARDIO.RU)

**Оценка эластических характеристик стенки восходящего отдела аорты при помощи компьютерно-томографической ангиографии в режиме электрокардиографической синхронизации с расширенной постпроцессорной обработкой данных**Скрипник А. Ю.<sup>1</sup>, Фокин В. А.<sup>1</sup>, Мирончук Р. Р.<sup>1</sup>, Успенский В. Е.<sup>1</sup>, Иртыга О. Б.<sup>1</sup>, Кушнарева Е. А.<sup>1</sup>, Рудь С. Д.<sup>1,2</sup>, Лепёхина А. С.<sup>1</sup>, Моисеева О. М.<sup>1</sup>, Труфанов Г. Е.**Цель.** Модернизировать протокол сканирования и оценки данных компьютерно-томографической ангиографии (КТА) с расширенной постпроцессорной обработкой данных для диагностики аневризм восходящего отдела аорты (ВОА), определения растяжимости сосудистой стенки и комплайенса аорты.**Материал и методы.** Обследовано 24 пациента (14 мужчин) в возрасте от 43 до 72 лет с диагнозом аневризмы либо расширения ВОА. КТА проводили на 128-срезовых компьютерных томографах Siemens Somatom Definition AS и Philips Ingenuity Elite в режиме ЭКГ-синхронизации после болюсного внутривенного введения 100-120 мл контрастного вещества. Определяли фазы конечной систолы и диастолы, максимальный диаметр аорты (d), площадь поперечного сечения аорты (S), вычисляли растяжимость сосудистой стенки и комплайнс аорты.**Результаты.** Пациенты разделены на 3 группы в соответствии с d ВОА, измеренным в фазу диастолы. 1 группа — 6 пациентов, d <45 мм (медиана [границы размаха] 39 [39; 40] мм), 2 группа — 7 больных, d =45-50 мм (48 [46; 49] мм) и 3 группа — 11, d >50 мм (51 [51; 54] мм). Выявлена корреляционная связь между исследуемыми параметрами: растяжимость и комплайнс стенки аорты, и такими показателями, как возраст, величина систолического артериального давления, максимальный диаметр аорты в систолу и диастолу. Наличие линейной корреляционной зависимости между комплайнсом стенки аорты и ее диаметром в диастолу может быть использована в дальнейшем для прогнозирования темпов прироста диаметра аорты.**Заключение.** Разработанный протокол КТА грудной аорты с расширенной постпроцессорной обработкой данных позволяет оценивать растяжимость и комплайнс ВОА по диаметру и площади поперечного сечения у пациентов с расширением ВОА. Данные критерии дают дополнительную информацию об эластических характеристиках сосудистой стенки аорты и могут учитываться при определении тактики ведения больных с данной патологией.**Ключевые слова:** аневризма восходящего отдела аорты, компьютерно-томографическая ангиография, растяжимость, комплайнс, площадь поперечного сечения аорты, диаметр аорты.**Конфликт интересов:** не заявлен.<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБ военное ОУ ВО Военно-меди-

цинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

Скрипник А. Ю.\* — зав. рентгеновским отделением Детского лечебно-реабилитационного комплекса, ORCID: 0000-0003-4396-4486, Фокин В. А. — зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0001-7885-9024, Мирончук Р. Р. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0001-8138-666X, Успенский В. Е. — к.м.н., с.н.с. НИЛ хирургии пороков и ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-7929-0594, Иртыга О. Б. — к.м.н., в.н.с. НИЛ кардиомиопатий, доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-8656-3191, Кушнарева Е. А. — аспирант, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-8723-2765, Рудь С. Д. — доцент, преподаватель кафедры (рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики), ORCID: 0000-0002-3585-9793, Лепёхина А. С. — ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ORCID: 0000-0002-3805-8430, Моисеева О. М. — д.м.н., г.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, директор Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-7817-3847, Труфанов Г. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации, ORCID: 0000-0002-1611-5000.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): skripnikalexey@mail.ru

АД — артериальное давление, КТА — компьютерно-томографическая ангиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ВОА — восходящий отдел аорты, АВОА — аневризма восходящего отдела аорты, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 05.11.2019

Рецензия получена 18.11.2019

Принята к публикации 18.11.2019

**Для цитирования:** Скрипник А. Ю., Фокин В. А., Мирончук Р. Р., Успенский В. Е., Иртыга О. Б., Кушнарева Е. А., Рудь С. Д., Лепёхина А. С., Моисеева О. М., Труфанов Г. Е. Оценка эластических характеристик стенки восходящего отдела аорты при помощи компьютерно-томографической ангиографии в режиме электрокардиографической синхронизации с расширенной постпроцессорной обработкой данных. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):48–54

doi:10.15829/1560-4071-2019-12-48-54

**Assessment of the elastic properties of the ascending aorta using electrocardiographic synchronized computed tomography angiography with advanced data processing**Skripnik A. Yu.<sup>1</sup>, Fokin V. A.<sup>1</sup>, Mironchuk R. R.<sup>1</sup>, Uspenskiy V. E.<sup>1</sup>, Irtyuga O. B.<sup>1</sup>, Kushnareva E. A.<sup>1</sup>, Rud S. D.<sup>1,2</sup>, Lepekhina A. S.<sup>1</sup>, Moiseeva O. M.<sup>1</sup>, Trufanov G. E.**Aim.** To modernize the computed tomography angiography (CTA) protocol with advanced data processing for the diagnosis of ascending aortic (AA) aneurysms, determining the aortic distensibility and compliance.**Material and methods.** We examined 24 patients (14 men) aged 43 to 72 years old with aneurysm or dilatation of ascending aorta (AA). CTA was performed on Siemens Somatom Definition AS and Philips Ingenuity Elite 128-slice scanners with

electrocardiographic (ECG) synchronization after a bolus injection of contrast agents (100-120 ml). End-systolic and end-diastolic frames, maximum aortic diameter and cross-sectional area were determined; aortic distensibility and compliance were calculated.

**Results.** According to AA diameter in end-diastolic frame, patients were divided into 3 groups. Group 1 — 6 patients, d <45 mm (39 [39; 40] mm), group 2 — 7 patients,

d=45-50 mm (48 [46; 49] mm) and group 3 — 11 patients, d >50 mm (51 [51; 54] mm). A correlation between aortic distensibility and compliance and such parameters as age, systolic blood pressure, systolic and was found. Correlation between the aortic compliance and diastolic diameter can be used for predicting of diameter increase rate. **Conclusion.** The designed CTA protocol with advanced data processing allows evaluating the AA distensibility and compliance by the diameter and cross-sectional area in patients with AA dilatation. These criteria provide additional information about the aortic elastic properties and can be used for determining the management strategy.

**Key words:** ascending aortic aneurysm, computed tomography angiography, distensibility, compliance, aortic cross-sectional area, aortic diameter.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

Skripnik A. Yu. ORCID: 0000-0003-4396-4486, Fokin V.A. ORCID: 0000-0001-7885-9024, Mironchuk R.R. ORCID: 0000-0001-8138-666X, Uspenskiy V.E., ORCID: 0000-0002-7929-0594 Irtyuga O.B. ORCID: 0000-0002-8656-3191, Kushnareva E.A. ORCID: 0000-0002-8723-2765, Rud S.D. ORCID: 0000-0002-3585-9793, Lepekhina A.S. ORCID: 0000-0002-3805-8430, Moiseeva O.M. ORCID: 0000-0002-7817-3847, Trufanov G.E. ORCID: 0000-0002-1611-5000.

**Received:** 05.11.2019 **Revision Received:** 18.11.2019 **Accepted:** 18.11.2019

**For citation:** Skripnik A. Yu., Fokin V.A., Mironchuk R.R., Uspenskiy V.E., Irtyuga O.B., Kushnareva E.A., Rud S.D., Lepekhina A.S., Moiseeva O.M., Trufanov G.E. Assessment of the elastic properties of the ascending aorta using electrocardiographic synchronized computed tomography angiography with advanced data processing. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):48–54. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-12-48-54

Аневризма восходящего отдела аорты (АВОА), несмотря на отсутствие в большинстве случаев клинических проявлений, ассоциирована с крайне высоким риском развития неблагоприятных событий, таких как разрыв или диссекция аорты [1-3]. Распространенность АВОА в Западной Европе составляет около 0,8% [4]. Актуальность совершенствования методов диагностики аневризмы аорты продиктована, в том числе, тем, что глобальный показатель летальности при данной патологии и ее осложнениях вырос за последние десятилетия (1990-2010гг) с 2,49 до 2,78 случаев на 100 тыс. взрослого населения, с преимущественным проявлением у лиц мужского пола [5, 6].

Пороговым значением восходящего отдела аорты (ВОА), по достижении которого значительно увеличивается риск тяжелых осложнений, ассоциированных с ВОА, остается диаметр 60 мм и более, на фоне которого ежегодный риск разрыва, расслоения аорты и внезапной смерти пациентов составляет 3,6%, 3,7% и 10,8%, соответственно, а суммарный риск подобных исходов — 14,1%. В настоящее время основным критерием для принятия решения о хирургической коррекции АВОА является диаметр аорты в зоне ее максимального расширения  $\geq 55$  мм. Меньшее пороговое значение 50-55 для оперативного лечения мм может обсуждаться у пациентов с дополнительными факторами риска (семейный анамнез аневризм, расслоений аорты и внезапных смертей, неконтролируемая артериальная гипертензия, коарктация аорты, быстрая прогрессия расширения ВОА, двустворчатый аортальный клапан в сочетании с рисками неблагоприятных событий, ассоциированных с грудной аортой). При синдроме Марфана показания к хирургическому лечению устанавливаются при диаметре ВОА  $\geq 45$  мм [7].

Несмотря на очевидное значение раннего выявления расширения ВОА для предупреждения возникновения острых осложнений, своевременная диагно-

стика аневризм грудной аорты представляется весьма непростой задачей. По-прежнему мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием остается “золотым стандартом” диагностики заболеваний аорты [8]. На сегодняшний день для первичной диагностики и наблюдения за пациентом с аортопатией в динамике чаще всего применяют такие методы визуализации, как эхокардиография (ЭхоКГ) и компьютерно-томографическая ангиография (КТА) аорты, целью которых, по большому счету, кроме исключения грубой структурной патологии аорты (расслоения, интрамуральных гематом и пр.), является верификация единственного линейного значения — диаметра ВОА в зоне ее максимального расширения, на основании которого и выбирается тактика ведения пациента. Для своевременного принятия решения о выборе оптимальной тактики лечения необходимо совершенствовать подходы к диагностике данной патологии. В качестве такого подхода — оценка малоизученных КТА-критериев, которые могли бы дать дополнительную информацию для оценки прогноза больных с расширением ВОА.

Цель исследования — модернизировать протокол сканирования и оценки данных КТА с расширенной постпроцессорной обработкой данных для диагностики АВОА, определения растяжимости сосудистой стенки и комплайенса аорты.

### Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ “НМИЦ имени В.А. Алмазова”. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова”. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. У всех пациентов предварительно было выполнено трансторакальное ЭхоКГ-исследование по стандартному протоколу на аппарате Vivid 7 (GE, США) согласно Европейским/Американским рекомендациям по ЭхоКГ.





Рис. 1. Топограмма для выполнения КТА грудного отдела аорты.



Рис. 2. Кривая сердечного цикла. Фаза систолы соответствует 20%, фаза диастолы — 90% сердечного цикла.

В исследование включено 24 пациента (14 мужчин, 9 женщин) в возрасте от 43 до 72 лет (медиана 58 [53,5; 66,5] лет) с предварительным диагнозом аневризмы либо расширения ВОО. Пациенты с расслоением ВОО не включались в исследование.

Также в исследование не включались пациенты с ВОО <40 мм по данным ЭхоКГ, анамнестическим указанием на аллергические реакции на йодсодержащий контрастный препарат, с показателем креатинина выше нормы, либо при наличии хронической болезни почек, с фибрилляцией предсердий по результатам предварительно выполненной электрокардиографии.

Перед выполнением КТА всем пациентам измеряли артериальное давление (АД) по стандартной методике. Затем рассчитывали пульсовое АД (pulse pressure, PP) как разницу между систолическим и диастолическим давлением.

Исследование проводили на компьютерных томографах: Somatom Definition AS (128 срезов, Siemens, Германия), Ingenuity Elite (128 срезов, Philips, Нидерланды). Укладка пациента стандартная — лежа

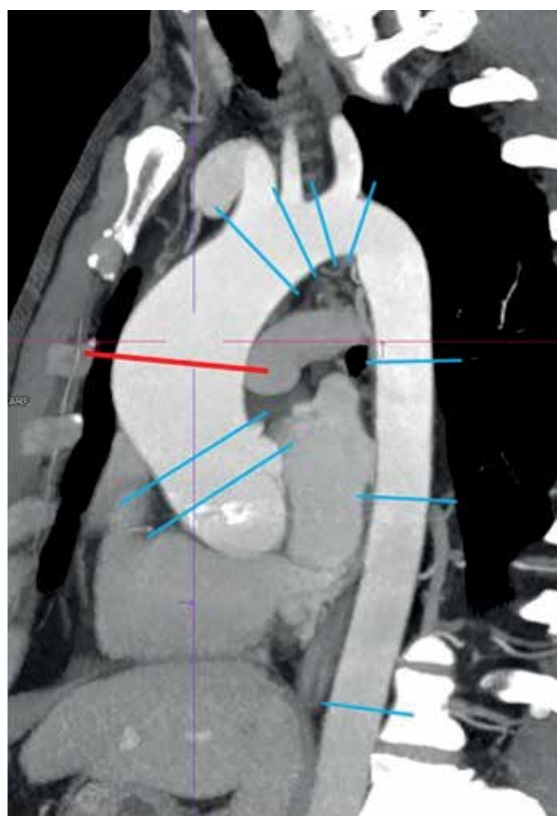
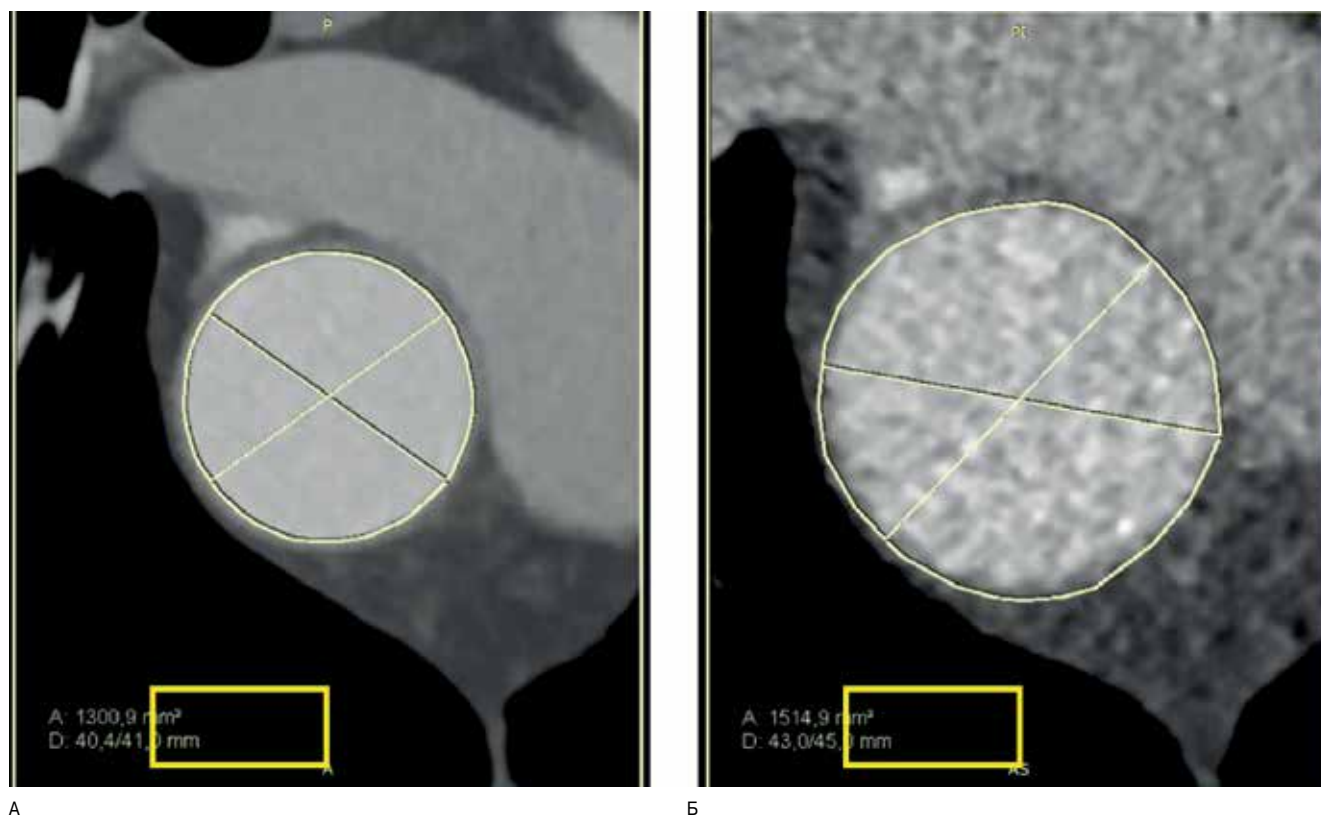


Рис. 3. КТА грудного отдела аорты, криволинейная реконструкция.

**Примечание:** стандартные уровни оценки размеров грудного отдела аорты. Красная линия — уровень максимальных размеров аневризмы ВОО (уровень бифуркации легочной артерии). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

на спине, руки подняты над головой. Вначале выполняли обзорную томограмму. Далее проводилась серия премониторинга для отслеживания накопления контрастного вещества в восходящей части аорты. Болюс-триггер устанавливали на ВОО на уровне бифуркации легочной артерии, порог накопления контрастного вещества был установлен на 120 НУ. Затем проводили КТА с болюсным внутривенным введением контрастного вещества (йопромид/йоверсол 300 мг йода/мл в объеме 100-120 мл). Задержка после достаточного накопления контрастного вещества в восходящей части аорты — 5 сек. Верхняя граница зоны сканирования располагалась на уровне яремной вырезки грудины, нижняя — под уровнем базальных отделов сердца. Для данного исследования необходимо, чтобы сердце полностью вошло в зону сканирования (рис. 1).

Направление сканирования — кранио-каудальное. Исследование проводили при задержке дыхания пациентом на высоте вдоха. В дальнейшем, в отличие от традиционной КТА грудной аорты, выполняли реконструкции изображений на всем протяжении сердечного цикла (от 0 до 100%) с шагом в 5% при использовании алгоритма средней степени “мягкости” окна в сосудистом режиме, с толщиной слоя 1 мм и инкрементом 1 мм. Анализ полученных изо-



**Рис. 4 (А, Б).** КТА грудного отдела аорты, измерения размеров ВОА в ортогональной плоскости. Размеры ВОА в диастолу (А) и в систолу (Б). Диаметр увеличился на 4 мм, площадь поперечного сечения — на 214 мм<sup>2</sup>.

бражений КТА проводили с применением специализированного кардиологического протокола обработки данных. На основании кривой сердечного цикла определяли фазы конечной систолы и конечной диастолы — именно в данные фазы цикла проводились измерения размеров аорты (рис. 2).

Как и при общепринятом исследовании, определяли состояние сосудистой стенки и максимальные размеры грудного отдела аорты на стандартных уровнях в диастолу (рис. 3).

В области максимального расширения ВОА (наиболее частая локализация — уровень бифуркации легочной артерии) также измеряли площадь поперечного сечения аорты; оценка размеров аорты на данном уровне проводилась, в том числе, и в систолу (рис. 4 А, Б).

Новыми исследуемыми критериями в оценке аневризм ВОА стали растяжимость (distensibility, D) сосудистой стенки и комплаинс аорты (compliance, C), которые определяли по формулам [9]:

$$D_d = (d_{\text{systolic}} - d_{\text{diastolic}}) / d_{\text{diastolic}} * 100\%,$$

где:  $D_d$  — растяжимость (по диаметру);  $d_{\text{systolic}}$  — диаметр аорты в систолу,  $d_{\text{diastolic}}$  — диаметр аорты в диастолу.

$$D_s = (S_{\text{systolic}} - S_{\text{diastolic}}) / S_{\text{diastolic}} * 100\%,$$

где:  $D_s$  — растяжимость (по площади);  $S_{\text{systolic}}$  — площадь поперечного сечения аорты в систолу,  $S_{\text{diastolic}}$  — площадь поперечного сечения аорты в диастолу.

$$C_d = (d_{\text{systolic}} - d_{\text{diastolic}}) / (d_{\text{diastolic}} * PP),$$

где:  $C_d$  — комплаинс аорты (по диаметру);  $d_{\text{systolic}}$  — диаметр аорты в систолу,  $d_{\text{diastolic}}$  — диаметр аорты в диастолу, PP (pulse pressure) — пульсовое давление.

$$C_s = (S_{\text{systolic}} - S_{\text{diastolic}}) / (S_{\text{diastolic}} * PP),$$

где:  $C_s$  — комплаинс аорты (по площади);  $S_{\text{systolic}}$  — площадь поперечного сечения аорты в систолу,  $S_{\text{diastolic}}$  — поперечного сечения аорты в диастолу, PP (pulse pressure) — пульсовое давление.

Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Шапиро-Уилка. Распределение данных отличалось от нормального, в связи с чем данные описывали с помощью медианы, 25% и 75% квартилей.

Для сравнения влияния степени расширения ВОА на функциональные критерии, исследуемые при КТА грудного отдела аорты (в группах) использовали критерий Краскела-Уоллиса. Критерий значимости устанавливался на уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, разделены на 3 группы в соответствии с диаметром (d) ВОА, измеренным в фазу диастолы (стандартная фаза, в которую проводятся измерения): 1 группа — 6 пациентов с  $d < 45$  мм; 2 группа — пациенты с  $d = 45$ –50 мм (7 обследуемых); 3 группа — больные с  $d > 50$  мм

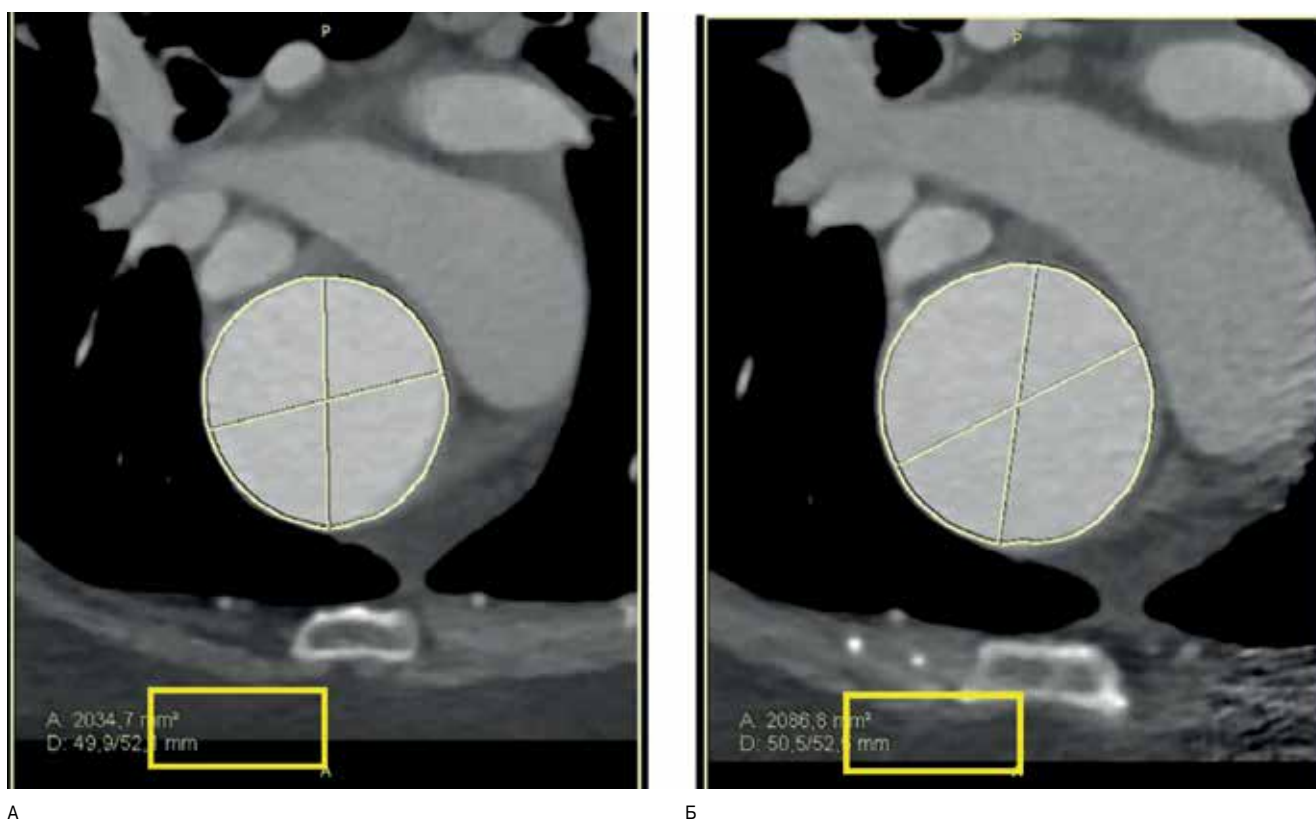
Таблица 1

Сравнение параметров между группами

Признак	Группа 1 (n=6) Me [Q25;Q75]	Группа 2 (n=7) Me [Q25;Q75]	Группа 3 (n=11) Me [Q25;Q75]	P-уровень (критерий Kruskal-Wallis)
Возраст, лет	53 [44,0; 56,0]	54 [50; 67]	63 [60; 68]	0,029
САД, мм рт.ст.	120 [120; 120]	126 [122; 130]	140 [130; 142]	0,005
ДАД, мм рт.ст.	80 [80; 80]	80 [73; 80]	80 [80; 100]	0,145
Пульсовое АД, мм рт.ст.	40 [30; 40]	50 [45; 52]	50 [40; 59]	0,021
$d_{\text{systolic}}$ , мм	42 [41; 42]	50 [48; 52]	52 [52; 55]	<0,001
$d_{\text{diastolic}}$ , мм	39 [39; 40]	48 [46; 49]	51 [51; 54]	<0,001
$S_{\text{systolic}}$ , мм <sup>2</sup>	13,2 [12,4; 13,6]	18,8 [17,8; 20,0]	20,8 [19,3; 21,2]	0,001
$S_{\text{diastolic}}$ , мм <sup>2</sup>	11,8 [11,3; 12,3]	17,3 [16,8; 17,8]	20,5 [18,7; 21,8]	<0,001
$D_d$ , %	6,29 [6,043; 6,493]	4,348 [3,714; 5,271]	1,961 [0,986; 2,484]	<0,001
$D_s$ , %	10,212 [8,721; 14,445]	8,488 [6,058; 10,257]	4,677 [2,163; 5,828]	0,001
$C_d$ , мм рт.ст. <sup>-1</sup>	1,753 [1,563; 2,165]	0,833 [0,729; 1,045]	0,353 [0,181; 0,528]	<0,001
$C_s$ , мм рт.ст. <sup>-1</sup>	2,971 [2,180; 3,611]	1,668 [1,212; 1,928]	0,628 [0,434; 1,160]	<0,001

**Примечание:** данные представлены в виде медианы Me, 25% и 75% квартилей.

**Сокращения:**  $C_d$  — комплайнс ВOA по диаметру,  $C_s$  — комплайнс ВOA по площади,  $D_d$  — растяжимость ВOA по диаметру,  $d_{\text{diastolic}}$  — максимальный диаметр в диастолу,  $D_s$  — растяжимость ВOA по площади,  $d_{\text{systolic}}$  — максимальный диаметр в систолу, Me — медиана, АД — артериальное давление,  $S_{\text{diastolic}}$  — площадь поперечного сечения в диастолу,  $S_{\text{systolic}}$  — площадь поперечного сечения в систолу, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.



**Рис. 5 (А, Б).** КТА грудного отдела аорты, измерения размеров ВOA в ортогональной плоскости. Размеры ВOA в диастолу (А) и в систолу (Б). Диаметр увеличился на 0,4 мм, площадь поперечного сечения — на 52,1 мм<sup>2</sup>.

(11 пациентов). Параметры ВOA пациентов групп 1, 2 и 3 представлены в таблице 1.

Полученные данные свидетельствуют о том, что изменение размеров аорты между систолой и диасто-

лой тем более выражено, чем меньше размеры ВOA (рис. 4 А, Б), и наоборот (рис. 5 А, Б).

Выявлена тесная корреляционная связь между исследуемым параметрами и такими показателями,

Таблица 2

Корреляционные зависимости между возрастом, уровнями АД и параметрами восходящей аорты

Признак 1	Признак 2	Коэффициент корреляции Спирмена (ρ)	P-уровень
Возраст	Растяжимость по d	-0,520	<b>0,009</b>
	Растяжимость по S	-0,529	<b>0,008</b>
	Комплаинс по d	-0,520	<b>0,009</b>
	Комплаинс по S	-0,506	<b>0,012</b>
САД	Растяжимость по d	-0,577	<b>0,003</b>
	Комплаинс по d	-0,700	<0,001
	Комплаинс по S	-0,552	<b>0,005</b>
Максимальный d <sub>systolic</sub>	Растяжимость по d	-0,668	<0,001
	Растяжимость по S	-0,554	<b>0,005</b>
	Комплаинс по d	-0,679	<0,001
	Комплаинс по S	-0,622	<b>0,001</b>
Максимальный d <sub>diastolic</sub>	Растяжимость по d	-0,808	<0,001
	Растяжимость по S	-0,673	<0,001
	Комплаинс по d	-0,796	<0,001
	Комплаинс по S	-0,730	<0,001
S <sub>systolic</sub>	Растяжимость по d	-0,636	<b>0,001</b>
	Растяжимость по S	-0,504	<b>0,012</b>
	Комплаинс по d	-0,635	<b>0,001</b>
	Комплаинс по S	-0,5572	<b>0,003</b>
S <sub>diastolic</sub>	Растяжимость по d	-0,757	<0,001
	Растяжимость по S	-0,674	<0,001
	Комплаинс по d	-0,726	<0,001
	Комплаинс по S	-0,705	<0,001

**Примечание:** достоверных корреляционных зависимостей между диастолическим АД, пульсовым давлением и параметрами аорты выявлено не было.

**Сокращения:** d<sub>diastolic</sub> — максимальный диаметр в диастолу, d<sub>systolic</sub> — максимальный диаметр в систолу, S<sub>diastolic</sub> — площадь поперечного сечения в диастолу, S<sub>systolic</sub> — площадь поперечного сечения в систолу, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 3

Модели простой линейной регрессии для показателя комплаинса стенки восходящей аорты в диастолу

Предиктор	Коэффициент (β)	95% ДИ	Коэффициент детерминации (r <sup>2</sup> )	P-уровень
Однофакторные модели				
d <sub>systolic</sub>	-0,096	-0,125; -0,066	0,667	<b>1,0*10<sup>-6</sup></b>
d <sub>diastolic</sub>	-0,092	-0,116; -0,067	0,729	<0,001
S <sub>systolic</sub>	-0,122	-0,167; -0,078	0,592	<0,001
S <sub>diastolic</sub>	-0,122	-0,163; -0,081	0,635	<0,001

**Сокращения:** d<sub>diastolic</sub> — максимальный диаметр в диастолу, d<sub>systolic</sub> — максимальный диаметр в систолу, S<sub>diastolic</sub> — площадь поперечного сечения в диастолу, S<sub>systolic</sub> — площадь поперечного сечения в систолу.

как возраст, величина систолического АД, максимальный диаметр аорты в систолу и диастолу (табл. 2).

Были построены модели простой линейной регрессии для показателей растяжимости и комплаинса стенки ВОА по диаметру и по площади в зависимости от фазы сердечного цикла. Было обнаружено, что все построенные модели значимы (p<0,05). На наш взгляд, особый интерес представляет модель комплаинса стенки ВОА в диастолу (табл. 3). Полученные данные позволяют предположить, что, зная комплаинс стенки аорты, мы сможем в дальнейшем прогнозировать темпы прироста ее диаметра.

### Обсуждение

В настоящее время для диагностики АВОА применяются такие методы визуализации, как ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография (МРТ) и КТА. Благодаря активному внедрению в широкую клиническую практику этих методов визуализации растет число случайно выявленных на доклинической стадии аневризм и расширений грудной аорты. Исследуемые критерии, растяжимость сосудистой стенки и комплаинс аорты, на данном этапе остаются малоизученными и оцениваются чаще всего с помощью ультразвуковых методов диагностики и МРТ [10, 11].



Несомненно, МРТ остается наиболее информативным методом визуализации для оценки исследуемых показателей. Так, с развитием современных технологий появилась возможность визуализировать при помощи МРТ поток крови через аортальный клапан в ВОА, оценивать изменения конфигурации аорты на протяжении сердечного цикла, с высокой точностью выявлять патологические изменения аорты. Однако нельзя забывать, что выполнение МРТ аорты требует соответствующего дорогостоящего оборудования и специализированного программного обеспечения, которые широко не распространены в нашей стране. Помимо этого, выполнение данного исследования занимает длительное время и не всегда возможно выполнить МРТ пациентам с расширением ВОА в силу ряда причин (в том числе, наличие металлических имплантатов после оперативного вмешательства, клаустрофобия и др.).

Известно, что КТА, выполненная в режиме ЭКГ-синхронизированного сбора данных, позволяет за одно исследование в течение относительно небольшого промежутка времени визуализировать большие сосудистые регионы, при необходимости — всю аорту. Трехмерные реконструкции сосудов позволяют оценить локализацию, распространенность и характер патологического процесса и более точно спланировать хирургическое вмешательство [10]. С развитием современных технологий стало возможным проводить более сложные исследования, что, соответственно, требует внедрения новых подходов к диагностике АВОА.

Полученные данные показывают, что наша методика сканирования с расширенной постпроцессор-

ной обработкой позволяет оценивать такие параметры, как растяжимость сосудистой стенки и комплайнс аорты. Причем эти показатели существенно различаются между группами пациентов. Настоящее исследование имеет существенные ограничения из-за небольшого объема выборки. Увеличение объема выборки позволит нам ответить на вопрос о диагностической ценности предлагаемых критериев, а также о возможности их использовать для оценки прогноза и принятия решения в отношении тактики ведения больных с расширением ВОА.

### Заключение

Внедрение разработанного протокола сканирования и постпроцессорной обработки данных КТА при расширении ВОА различной степени позволяет оценивать не только общепотребимый критерий для определения лечебной тактики — диаметр ВОА, но и показатель с большим пространственным разрешением — площадь поперечного сечения сосуда, что является потенциально более информативным критерием. Растяжимость сосудистой стенки и комплайнс аорты различаются в зависимости от размеров аорты. Изучение данных параметров позволит разработать новые подходы к оценке темпов прогрессирования расширения ВОА, что имеет важное значение для динамического наблюдения пациентов с аортопатиями.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Bazhenova YV, Drantusova NS, Shanturov VA, et al. Computed tomography in the diagnosis of aortic aneurysm. *Sibirskij medicinskij žurnal*. 2014;7:37-41. (In Russ.) Баженова Ю.В., Дрантусова Н.С., Шантуров В.А. и др. Компьютерная томография в диагностике аневризм аорты. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;7:37-41.
2. Abugov SA. Aortic aneurysm: diagnosis and treatment. *Terapevticheskii Arhiv*. 2010;9:59-63. (In Russ.) Абугов С.А. Аневризма аорты: диагностика и лечение. *Терапевтический архив*. 2010;9:59-63.
3. Vishnjakova MV(jr), Shumsky VI, Vishnjakova MV, Denisova LB. Role of multislice computed tomography (MSCT) in the diagnosis of aortic dissection. *Russian Electronic Journal of Radiology (REJR)*. 2013;3(15):50-6. (In Russ.) Вишнякова М.В. (мл), Шумский В.И., Вишнякова М.В., Денисова Л.Б. Роль мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в диагностике диссекции аорты. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2013;3(15):50-6.
4. Landenhed M, Engstrom G, Gottsater A, et al. Risk profiles for aortic dissection and ruptured or surgically treated aneurysms: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001513.
5. Sampson UKA, Norman PE, Fowkes GR, et al. Global and Regional Burden of Aortic Dissection and Aneurysms: Mortality Trends in 21 World Regions, 1990 to 2010. *Global Heart*. 2014;8:171-80. doi:10.1016/j.ghheart.2013.12.010.
6. Sampson UKA, Norman PE, Fowkes GR, et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Global Heart*. 2014;8:159-70. doi:10.1016/j.ghheart.2013.12.009.
7. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *European Heart Journal*. 2014;35:2873-926. doi:10.1093/eurheartj/ehu281.
8. Fedotenkov IS, Veselova TN, Imaev TE, et al. Multislice spiral computed tomography in the planning of transcatheter aortic valve replacement. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2011;4:18-23. (In Russ.) Федотенков И.С., Веселова Т.Н., Имаев Т.Э. и др. Мультиспиральная компьютерная томография в планировании транскатетерного протезирования аортального клапана. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2011;4:18-23.
9. Baltgale G. Arterial wall dynamics. *Perspectives in Medicine*. 2012;1:146-51. doi:10.1016/j.permed.2012.02.049.
10. Gavriluk ND, Uspenskiy VE, Malashicheva AB, et al. Ascending aortic aneurysm: from molecular and genetic features of pathogenesis to treatment options. *Translational Medicine*. 2016;3(1):6-20. (In Russ.) Гаврилюк Н.Д., Успенский В.Е., Малашичева А.Б. и др. Аневризма восходящего отдела аорты: от молекулярно-генетических особенностей патогенеза до выбора метода лечения. *Трансляционная медицина*. 2016;3(1):6-20. doi:10.18705/2311-4495-2016-3-1-6-20.
11. Tiwari KK, Bevilacqua S, Aquaro GD, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of the Elastic Properties of Ascending Aortic Aneurysm. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019;34(4):451-7. doi:10.21470/1678-9741-2018-0406.

## Индекс электрической нестабильности миокарда: клиническое и прогностическое значение

Фролов А. В., Вайханская Т. Г., Мельникова О. П., Воробьев А. П., Мрочек А. Г.

**Цель.** Разработка и клиническая апробация модели риск-стратификации пациентов с коронарной патологией и некоронарогенными заболеваниями миокарда, основанной на компьютерном анализе комплекса ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда.

**Материал и методы.** В период с 2011 по 2018гг в исследование было включено 1014 пациентов с коронарной патологией сердца и некоронарогенными заболеваниями миокарда. В зависимости от наличия или отсутствия в период наблюдения желудочковых аритмических осложнений анализируемая когорта была разделена на 3 группы: 1) 644 пациента без жизнеугрожающих желудочковых тахикардических событий (-ЖТА), ср. возраст  $51,7 \pm 16,1$  лет; 2) 280 пациентов с клинически значимыми желудочковыми аритмиями (+кЖА): ЖЭС  $>1500/24$  ч, парные ЖЭС  $>50/24$  ч или неустойчивая желудочковая тахикардия (нЖТ), ср. возраст  $46,7 \pm 14,0$  лет; 3) 90 пациентов с жизнеугрожающими желудочковыми тахикардиями (+ЖТА): пароксизмы устойчивой ЖТ (уЖТ), успешная сердечно-легочная реанимация (СЛР), обоснованные разряды имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (КВД), документированная внезапная сердечная смерть (ВСС), ср. возраст  $46,8 \pm 12,7$  лет.

С помощью компьютерной программы "Интекард 7.3" анализировали ЭКГ-маркеры электрической нестабильности миокарда: микроальтернация Т волны, длительность и дисперсия интервала QT, фрагментация комплекса QRS, пространственный угол QRS-T, начало и наклон турбулентности сердечного ритма, индексы ускорения/торможения сердечного ритма.

**Результаты.** Установлены статистически значимые различия между значениями альтернации Т волны, длительности интервала QT, фрагментации QRS и угла QRS-T в 1 и 3 группах (-ЖТА) и (+ЖТА),  $p < 0,005$ .

Разработана индивидуализированная модель прогнозирования риска развития жизнеугрожающих ЖТА событий (первичные конечные точки: уЖТ, обоснованные разряды КВД, СЛР, ВСС) для пациентов с коронарной патологией (ИБС) и некоронарогенными заболеваниями (кардиомиопатии, каналопатии) по данным обучающей выборки ( $n=1014$ ) в период наблюдения 5 лет (медана). Для риск-стратификации предложен новый количественный показатель — интегральный индекс электрической нестабильности миокарда. Информативность представленной модели — чувствительность 75%, специфичность 78%, прогностическая точность 77%.

**Заключение.** Индекс электрической нестабильности миокарда, выражаемый в баллах, позволяет в динамике индивидуально оценивать риск ВСС. Компью-

терная программа "Интекард 7.3" является простым, экономичным и доступным инструментом ЭКГ контроля аритмогенного статуса пациентов.

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, желудочковая тахикардия, прогнозирование, электрическая нестабильность миокарда, электрокардиография.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология" Минздрава Республики Беларусь, Минск, Беларусь.

Фролов А. В.\* — д.б.н., профессор, зав. лабораторией медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-7470-6992, Вайханская Т. Г. — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Мельникова О. П. — с.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-3224-4371, Воробьев А. П. — с.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0003-3786-5318, Мрочек А. Г. — академик НАН Беларуси, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-2484-1723.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
frolov.minsk@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЭНМ — электрическая нестабильность миокарда, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 21.08.2019

Рецензия получена 17.09.2019

Принята к публикации 24.09.2019



**Для цитирования:** Фролов А. В., Вайханская Т. Г., Мельникова О. П., Воробьев А. П., Мрочек А. Г. Индекс электрической нестабильности миокарда: клиническое и прогностическое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):55–61  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-55-61

## Myocardial electrical instability score: clinical and prognostic significance

Frolov A. V., Vaykhanskaya T. G., Melnikova O. P., Vorobev A. P., Mrochek A. G.

**Aim.** To develop and test a risk-stratification model for patients with coronary artery disease (CAD) and non-ischemic pathologies based on a computer analysis of electrical instability ECG markers.

**Material and methods.** In the period from 2011 to 2018, the study included 1014 patients with CAD and non-ischemic pathologies. Depending on ventricular arrhythmia status, the analyzed cohort was divided into 3 groups: 1) 644 patients without life-threatening ventricular tachyarrhythmias (-VTA), mean age  $51,7 \pm 16,1$  years; 2) 280 patients with clinically significant ventricular arrhythmias (+csVA): ventricular extrasystoles (VES)  $>1500/24$  h, coupled VES  $>50/24$  h or unstable ventricular tachycardia (uVT), mean age  $46,7 \pm 14,0$  years; 3) 90 patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias (+VTA): persistent VT (pVT), successful cardiopulmonary resuscitation (CPR), appropriate discharges by implanted cardioverter defibrillator (CVD), sudden cardiac death (SCD), mean age  $46,8 \pm 12,7$  years.

Using the Intekard 7.3 software, ECG markers of myocardial electrical instability were analyzed: T wave alternation, QT interval and dispersion, fragmented QRS, spatial QRS-T angle, turbulence onset and slope, and heart rate deceleration/acceleration.

**Results.** Statistically significant differences were found between the values of T wave alternation, QT interval, fragmented QRS and QRS-T angle in groups 1 and 3 (-VTA) and (+VTA),  $p < 0,005$ .

Personalized model was formed for predicting the risk of life-threatening VTA (primary endpoints: pVT, appropriate CVD discharges, CPR, SCD) in patients with CAD and non-ischemic pathologies (cardiomyopathy, channelopathy) in 5 years follow-up. Integral score of myocardial electrical instability is proposed as new quantitative parameter for risk stratification (sensitivity 75%, specificity 78%, accuracy 77%).

**Conclusion.** The myocardial electrical instability score provides the individual assessment of the dynamic SCD risk. The Intekard 7.3 software is a simple, economic and accessible ECG tool for arrhythmia monitoring.

**Key words:** sudden cardiac death, ventricular tachycardia, prognosis, electrical myocardial instability, electrocardiography.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus.

Frolov A. V. ORCID: 0000-0002-7470-6992, Vaykhanskaya T. G. ORCID: 0000-0002-2127-8525, Melnikova O. P. ORCID: 0000-0002-3224-4371, Vorobiev A. P. ORCID: 0000-0003-3786-5318, Mrochek A. G. ORCID: 0000-0002-2484-1723.

**Received:** 21.08.2019 **Revision Received:** 17.09.2019 **Accepted:** 24.09.2019

**For citation:** Frolov A. V., Vaykhanskaya T. G., Melnikova O. P., Vorobiev A. P., Mrochek A. G. Myocardial electrical instability score: clinical and prognostic significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):55–61. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-12-55-61

Прогнозирование жизнеопасных аритмических событий, в том числе внезапной сердечной смерти (ВСС) представляет одну из сложнейших проблем современной кардиологии. По данным Wellens H (2014) только 15% внезапно умерших по необъяснимой причине лиц находились в сфере внимания клинической медицины. Подавляющая доля ВСС происходит вне стационаров (89%), во сне (34%) или во время физической активности (11%). При этом во многих случаях причина ВСС остается неизвестной даже после детальной аутопсии [1–3].

Доминирующей причиной ВСС являются злокачественные желудочковые аритмии: 75–80% случаев жизнеопасных аритмий имеют коронарное происхождение вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) или острого инфаркта миокарда. Остальные причины (20–25% случаев) ассоциированы с некоронарогенной патологией: дилатационная кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, гипертрофическая кардиомиопатия, некомпактная кардиомиопатия и ионные каналопатии [4–7]. Острый инфаркт миокарда является основной причиной ВСС у лиц старше 40–45 лет, а у лиц моложе 40 лет, составляющих самый активный социальный слой населения, напротив, основными причинами ВСС являются структурные некоронарогенные заболевания сердца и каналопатии.

Достигнуты успехи в понимании механизмов развития дисфункции миокарда, приводящих к жизнеопасным аритмиям и ВСС, проведено большое количество клинических и популяционных исследований, получены новые гистологические, ультраструктурные и молекулярные данные. Однако, несмотря на прогрессивное развитие новых технологий диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, сегодня отмечается тенденция роста ВСС в структуре общей смертности, что требует решения крайне важной задачи раннего прогнозирования аритмических событий и разработки оптимальной стратификации риска.

В последние годы активно изучаются электрокардиографические (ЭКГ) маркеры электрической нестабильности миокарда (ЭНМ) — турбулентность сердечного ритма, микровольтная альтернация Т волны, фрагментация QRS комплекса и т.д. [8]. Однако клиническое применение этих предикторов

сдерживается отсутствием универсального и доступного программно-инструментального оборудования, с помощью которого можно анализировать весь комплекс ЭКГ-маркеров ЭНМ.

Целью настоящего исследования явилась клиническая апробация компьютерной программы “Интекард 7.3” и разработка прогностической модели риск-стратификации на основе комплексной оценки ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда.

### Материал и методы

Для разработки модели риск-стратификации использована база данных, включающая 1014 пациентов с коронарными (ИБС, ИБС в сочетании с АГ) и некоронарогенными заболеваниями (кардиомиопатии, каналопатии), ср. возраст  $49,9 \pm 15,4$  лет, из них мужчин 607 (59,9%). Период наблюдения составил 5 (2,1; 5,9) лет (медиана). В зависимости от наличия или отсутствия в период наблюдения желудочковых аритмических осложнений, анализируемая когорта была разделена на 3 группы: 1) 644 пациента без жизнеугрожающих желудочковых тахикардических событий (–ЖТА), средний возраст составил  $51,7 \pm 16,1$  лет; 2) 280 пациентов (ср. возраст  $46,7 \pm 14,0$  лет) с клинически значимыми желудочковыми аритмиями (+кзЖА): ЖЭС  $>1500/24$  ч, парные ЖЭС  $>50/24$  ч и/или пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии (нЖТ); 3) 90 пациентов (ср. возраст  $46,8 \pm 12,7$  лет) с жизнеугрожающими желудочковыми тахикардическими (+ЖТА): пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии (уЖТ), успешная сердечно-легочная реанимация (СЛР), обоснованные разряды имплантированных устройств — кардиовертеров-дефибрилляторов (КВД) или сердечных ресинхронизирующих бивентрикулярных кардиостимуляторов с функцией дефибрилляции (СРТ-Д), ВСС. Сформированную выборку, включающую множественную нозологическую патологию сердца с коронарными и некоронарогенными заболеваниями, можно рассматривать как типичный “популяционный срез” когорты пациентов с сердечно-сосудистой патологией в первичных звеньях здравоохранения.

Все пациенты ежегодно были обследованы с использованием разработанной в РНПЦ “Кардиология” компьютерной программы “Интекард 7.3”.

Входными данными были цифровая ЭКГ в 12 стандартных отведениях с длительностью регистрации 2-5 мин. Выходные данные программы — комплекс ЭКГ-маркеров ЭНМ: микроальтернация Т волны (мАТВ), дисперсия интервала QT (дисп. QT), фрагментация комплекса QRS (frQRS), пространственный угол между векторами QRS и Т (QRS-T), начало и наклон турбулентности сердечного ритма (TCP-ТО и TCP-TS), индексы ускорения и торможения сердечного ритма (АС и DC). Оценку и анализ ЭКГ-маркеров ЭНМ проводили в соответствии с рекомендациями Рабочих групп Malik M, et al. (2000); Bauer A, et al. (2008); Verrier R, et al. (2011). При суточном мониторинге ЭКГ и/или телеметрии имплантированных устройств (СРТ-Д, КВД) анализировали эктопическую активность (ЖЭС, ЖТ) и эпизоды АТР/шок терапии. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации, протокол исследования одобрен локальным Этическим Комитетом.

**Статистическая обработка.** Обработка данных выполнена с помощью статистических пакетов Statistica, v.10 (Statsoft Inc.) и SPSS Statistics, v.23 (IBM) в соответствии с правилами вариационной статистики для парных и непарных величин, непараметрических методов определения доверительных интервалов и ROC анализа (построение характеристических кривых с использованием дважды отрицательной экспоненциальной модели распределения совокупностей). Количественные параметры представлены в виде среднего арифметического значения (М)±среднеквадратичное отклонение среднего (SD), а также в виде медианы (Me) с нижним (Q25) и верхним (Q75) квартилями в случае асимметричного типа распре-

ления. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Для сравнения центральных параметров групп использовались параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для построения прогностической математической модели был использован метод категориальной регрессии с оптимальным шкалированием [9]. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

### Результаты

В 5-летний (медиана) период динамического наблюдения у 198 (19,5%) пациентов выявлены эпизоды желудочковых тахикардий (ЖТА): неустойчивая и/или устойчивая желудочковая тахикардия (нЖТ/уЖТ), у 172 (17,0%) — клинически значимая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС)  $\geq 1500/24$  ч или парная ЖЭС  $\geq 50/24$  ч. Пароксизмы устойчивой ЖТ, в т.ч. с синкопе или успешной СЛР зарегистрированы у 73 (7,2%) пациентов; в 17 (1,7%) случаях была документирована ВСС. Ресинхронизирующие устройства с функцией дефибриллятора (СРТ-Д) и кардиовертеры-дефибрилляторы (КВД) в период наблюдения имплантированы 113 (11,1%) пациентам.

Для статистического анализа в качестве первичных конечных точек были приняты следующие жизнеопасные ЖТА события: ВСС, успешная СЛР, устойчивые пароксизмы ЖТ/ФЖ (по данным ХМ-ЭКГ или телеметрии имплантированных устройств) и эпизоды обоснованной терапии желудочковых тахикардий устройствами (СРТ-Д, КВД) в виде шокового разряда.

Таблица 1

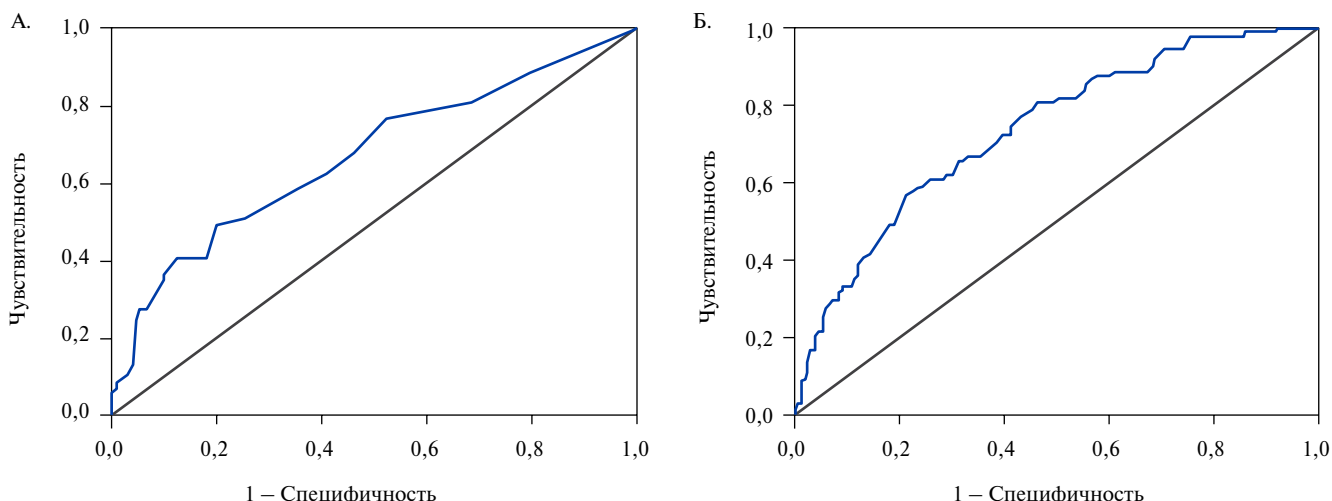
Количественная характеристика ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда. Значения в Me (Q25; Q75)

ЭКГ-маркеры	1 группа: (-ЖТА) n=644	2 группа: (+кзЖА) n=280	3 группа: (+ЖТА) n=90	P
ЧСС, уд./мин	68 (60; 78)	73 (62; 84)	69 (61; 78)	>0,10
мАТВ, мкВ	15 (10; 30)	25 (12; 47,5)	30 (15; 62)	<0,005*
Патолог.мАТВ, %	26 (20; 33)	29 (21; 43)	33 (24; 48)	<0,001*
QT, мс	376 (351; 400)	388 (356; 413)	408 (383; 438)	<0,001*
Дисп. QT, мс	64 (50; 92)	71 (54; 99)	76 (57; 96)	<0,005*
TCP-ТО, %	1 (-6,1; 10,5)	0,4 (-5,4; 7,1)	2 (-4,4; 5,7)	>0,10
TCP-TS, мс/RR	31,2 (12,3; 57,3)	22,3 (12,9; 66,5)	19,6 (11,6; 45,9)	>0,10
frQRS, %	16,8 (108/644)	55,0 (154/280)	72,2 (65/90)	<0,001*
Угол QRS-T, °	80 (53; 121)	129 (98; 150)	128 (101; 155)	<0,001*
АС, мс	10,3 (5,5; 23)	9,3 (5; 21)	8,4 (3,5; 17)	<0,10
DC, мс	10,8 (5,8; 24,5)	9,5 (4,8; 24)	8,8 (4; 16,8)	>0,10

Примечание: \* —  $p < 0,005$ .

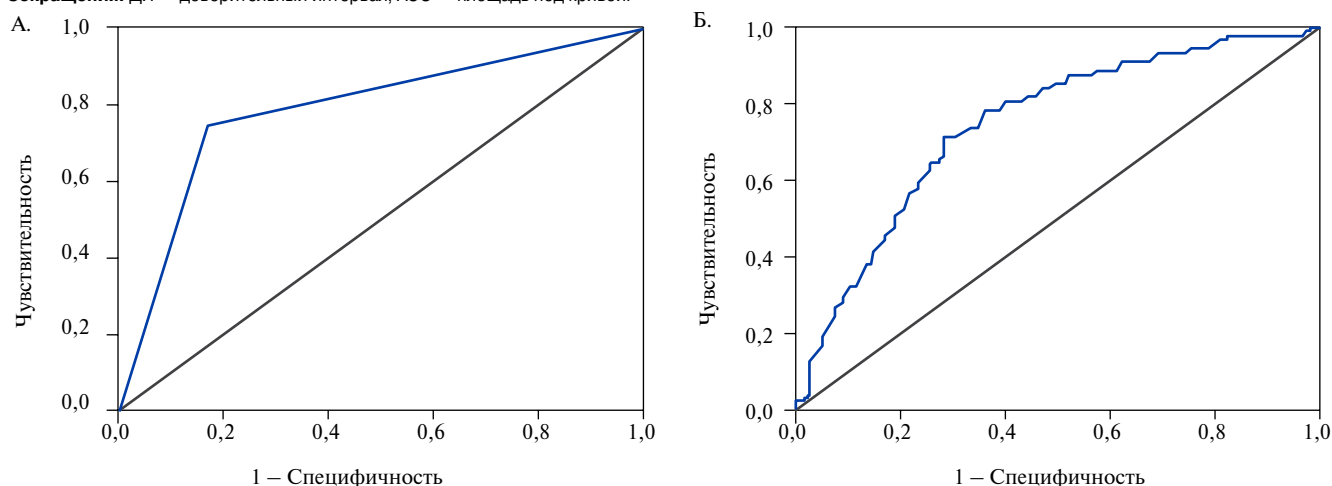
**Сокращения:** Дисп. QT — дисперсия интервала QT, кзЖА — клинически значимая желудочковая аритмия, ЖТА — желудочковая тахикардия, мАТВ — альтернация Т волны, TCP-(ТО, TS) — начало и наклон турбулентности сердечного ритма, ЧСС — частота сердечных сокращений, АС — ускорение сердечного ритма, DC — замедление сердечного ритма, frQRS — фрагментированный комплекс QRS, QRS-T — пространственный угол между векторами QRS и Т.





**Рис. 1 (А, Б).** ROC кривые ЭКГ-маркеров фазы реполяризации: **А.** микроальтернация Т волны (AUC=0,668, точка отсечения 23 мВ, 95% ДИ 0,59-0,93;  $p<0,005$ ; чувствительность 62%, специфичность 60%). **Б.** интервал QT (AUC =0,734, точка отсечения 394 мс, 95% ДИ 0,63-0,96;  $p<0,005$ ; чувствительность 70%, специфичность 61%).

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, AUC — площадь под кривой.



**Рис. 2 (А, Б).** ROC кривые ЭКГ-маркеров фазы деполяризации: **А.** фрагментация QRS комплекса (AUC=0,789, точка отсечения да/нет, 95% ДИ 0,58-0,96;  $p<0,005$ ; чувствительность 78%, специфичность 82%). **Б.** угол QRS-T (AUC =0,744, точка отсечения 105°, 95% ДИ 0,71-0,95;  $p<0,005$ ; чувствительность 77%, специфичность 67%).

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, AUC — площадь под кривой.

В результате рангового корреляционного анализа Спирмена выявлены положительные корреляции высокой степени значимости ( $p<0,0001$ ) первичных конечных точек с ЭКГ-показателями электрической диссинхронии миокарда (ширина комплекса QRS:  $r=0,623$ ; пространственный угол QRS-T:  $r=0,574$ ; количество отведений ЭКГ-12 с фрагментацией QRS:  $r=0,482$ ). Обнаружена ассоциация удлинения интервала QTc с повышением частоты желудочковых сокращений при пароксизмальной уЖТ ( $r=0,48$ ;  $p=0,0001$ ) и эпизодами нЖТ ( $r=0,34$ ;  $p=0,011$ ).

Для выбора независимых переменных, пригодных для построения прогностической регрессионной модели, проведена сравнительная характеристика анализируемых ЭКГ показателей в 3 группах. Количественная характеристика ЭКГ-маркеров электри-

ческой нестабильности миокарда представлены в таблице 1.

Так, статистически значимые различия показателей МАТВ, интервала QT, дисп. QT, frQRS и угла QRS-T наблюдались во всех группах — 1-й группе (-ЖТА), 2-й (+кзЖА) и 3-й (+ЖТА). Патологический тест МАТВ в 1-й группе составил 26 (20; 33)% со значительным различием ( $p<0,001$ ) по сравнению с 3-й группой — 33 (24; 48)%. ЭКГ показатели фазы реполяризации в 1-й группе пациентов отличались меньшей ( $p<0,001$ ) длительностью интервала QT — 376 (351; 400) мс в сравнении со 2-й группой — 388 (356; 413) и 3-й — 408 (383; 438) мс и низкой дисперсией QT — 64 (50; 92) мс против 71 (54; 99) и 76 (57; 96) мс, соответственно ( $p<0,005$ ).

У пациентов 1-й группы фрагментированный комплекс frQRS обнаружен всего у 16,8 (108/644)% пациентов, в то время как во 2-й и 3-й группах 55,0

Таблица 2

## Результаты расчёта коэффициентов регрессионной модели риск-стратификации

Независимые ЭКГ-маркеры	Стандартизованные коэффиценты		Коэффициенты важности	F-Критерий	p
	B	Бутстреп (1000), среднеквадратичные ошибки			
Микроальтернация Т	0,164	0,067	0,153	5,967	0,003
Длительность QT	0,132	0,050	0,117	7,056	0,000
Фрагментированный QRS	0,322	0,060	0,463	28,805	0,000
Угол QRS-T	0,246	0,050	0,268	23,849	0,000

(154/280) и 72,2 (65/90)%, соответственно ( $p < 0,001$ ). Значения угла QRS-T в 1-й группе находились в референтных пределах  $80 (53; 121)^\circ$ , а во 2-й и 3-й группах превышали предельно допустимое значение  $105^\circ$ :  $129 (98; 150)$  и  $128 (101; 155)^\circ$ , соответственно ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в ROC анализ включили анализируемые переменные с уровнем различий  $p < 0,01$ . В результате построения характеристических кривых и оценки площади под кривыми (AUC), определены 4 независимых предиктора жизнеугрожающих ЖТА (первичные конечные точки) и их пороговые значения: мАТВ (AUC = 0,668, точка отсечения 23 мкВ, 95% ДИ 0,59-0,93;  $p < 0,005$ ; чувствительность 62%, специфичность 60%), интервал QT (AUC = 0,734, точка отсечения 394 мс, 95% ДИ 0,34-0,96;  $p < 0,005$ ; чувствительность 70%, специфичность 61%), frQRS (AUC = 0,789, точка отсечения да/нет, 95% ДИ 0,58-0,94;  $p < 0,005$ ; чувствительность 78%, специфичность 82%) и угол QRS-T (AUC = 0,744, точка отсечения  $105^\circ$ , 95% ДИ 0,71-0,96;  $p < 0,005$ ; чувствительность 77%, специфичность 67%). На рисунках 1 и 2 представлены ROC кривые для независимых предикторов ЭНМ, отражающих диссинхронию и гетерогенность электрических процессов в фазах ре- и деполяризации.

При разработке модели риск-стратификации был использован метод категориальной регрессии с оптимальным шкалированием независимых переменных мАТВ, QT, frQRS и угла QRS-T. Выходной зависимой переменной присвоили код “0” для случаев с отсутствием ЖТА или код “1” для случаев с достижением первичной конечной точки. В результате анализа определены “коэффициенты важности”, отражающие влияние анализируемых ЭКГ-маркеров на первичные конечные точки. Так, более высокие коэффициенты определены для показателей frQRS (0,462) и угла QRS-T (0,268), менее высокие — для мАТВ (0,153) и QT интервала (0,117). Результаты CATREG анализа с расчетом “коэффициентов важности” приведены в таблице 2.

Синтезированная модель риск-стратификации имеет вид

$$F(x) = a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + a_3 \cdot x_3 + a_4 \cdot x_4,$$

где  $F(x)$  — выходная переменная;  $a_1 = 0,462$ ;  $a_2 = 0,268$ ;  $a_3 = 0,153$ ;  $a_4 = 0,117$ ;  $x_1 = 1$ , если frQRS обнаружен, в про-

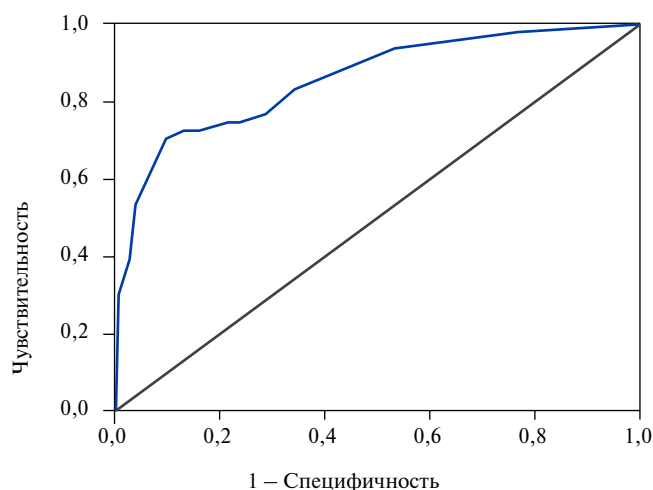


Рис. 3. ROC кривая модели риск-стратификации по данным индекса электрической нестабильности миокарда, AUC = 0,856; чувствительность 0,75; специфичность 0,78; предиктивная точность — 0,77.

Сокращение: AUC — площадь под кривой.

тивном случае — 0;  $x_2 = 1$ , если угол QRS-T  $> 105^\circ$ , в противном случае — 0;  $x_3 = 1$ , если мАТВ  $> 23$  мкВ, в противном случае — 0;  $x_4 = 1$ , если QT  $> 394$  мс, в противном случае — 0.

При значении выходной переменной  $F(x) > 0,51$  у пациента прогнозируется высокий риск жизнеопасных тахикардий или ВСС, в противном случае — риск низкий.

Проведена оценка качества построенной модели с использованием ROC анализа. Площадь под кривой (AUC = 0,856), стандартная ошибка и 95% ДИ представлены на рисунке 3 и в таблице 3. Они подтверждают высокую прогностическую значимость математической модели для прогнозирования вероятности развития жизнеопасных желудочковых тахикардий.

Чувствительность и специфичность разработанной модели составили 0,75 и 0,78, соответственно; положительная предиктивная точность — 0,77; отрицательная предиктивная точность — 0,76; общая предиктивная точность — 0,77.

Поскольку выявленные ЭКГ предикторы ЭНМ отражают электрические волновые процессы в разных фазах сердечного цикла, ни один из вышепред-

Таблица 3

Результаты ROC анализа оценки модели риск-стратификации по данным комплекса ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда

Переменная результата проверки	Площадь под кривой	Стандартная ошибка <sup>a</sup>	Асимптотическая значимость <sup>b</sup>	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Индекс ЭНМ	0,856	0,027	0,000	0,789	0,896

Примечание: <sup>a</sup> — в соответствии с непараметрическим предположением, <sup>b</sup> — нулевая гипотеза — действительная площадь = 0,5.

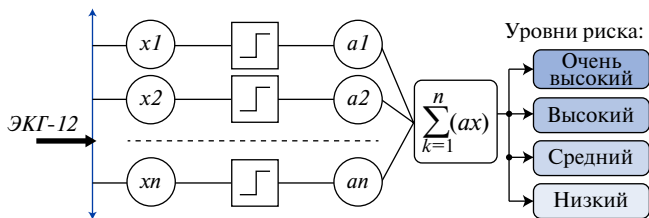


Рис. 4. Блок-схема риск-стратификации по данным индекса электрической нестабильности миокарда.

Примечания:  $x_1, x_2, \dots, x_n$  — набор ЭКГ-маркеров,  $a_1, a_2, \dots, a_n$  — коэффициенты важности,  $\Sigma$  — пороговая функция.

ставленных маркеров не может претендовать на роль универсального и единственного критерия, полезный прогностический потенциал заключен в их комбинации. Вследствие этого целесообразно использовать интегральный показатель в виде индекса ЭНМ, которому можно придать определенное числовое значение.

Блок-схема стратификации риска по данным индекса ЭНМ представлена на рисунке 4.

Для стратификации используется набор ЭКГ-маркеров ЭНМ  $x_1, x_2, \dots, x_n$ , который может дополняться или, наоборот, сокращаться. Коэффициенты  $a_1, a_2, \dots, a_n$  отражают степень влияния каждого маркера на результат риск-стратификации. Таким образом, индекс ЭНМ является взвешенной суммой всех анализируемых маркеров  $\sum_{k=1}^n (a_k \cdot x_k)$ .

Для практического применения коэффициенты важности были нормированы и округлены до целых чисел. Это дало возможность стратифицировать риск на 4 группы: низкий (0-25 баллов), средний (26-50 баллов), высокий (51-75 баллов) и очень высокий (>75 баллов).

Таким образом, индекс ЭНМ, основанный на измерении дисперсионных параметров ЭКГ и автоматически рассчитанный компьютерной программой “Интекард-7.3”, позволяет количественно стратифицировать риск развития желудочковых тахикардий и ВСС.

### Обсуждение

Трудности в прогнозировании риска ВСС у пациентов с сердечной патологией могут быть объяснимы значительным этиологическим разнообразием и выраженной неоднородностью аритмогенных механиз-



Рис. 5. Внезапная сердечная смерть: функционально сопряженные риск-факторы и их клинично-инструментальные маркеры.

Сокращения: ВНС — вегетативная нервная система, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, СР — сердечный ритм, ФВ — фракция выброса.

мов. Семейные истории необъяснимых ВСС, обусловленные жизнеопасными ЖТА при отсутствии структурной патологии сердца, могут развиваться задолго до появления первых клинических или инструментальных признаков заболевания. При комплексном обследовании таких пациентов, помимо поиска структурных и функциональных изменений миокарда, диагностируемых с помощью визуализирующих методик (ЭхоКГ, МРТ, КТ), важно своевременно диагностировать ЭНМ (гетерогенность и диссинхрония в фазе деполяризации миокарда, неоднородность в фазе реполяризации миокарда и дисфункцию вегетативной нервной системы) с применением доступных ЭКГ методов. Этим изменениям соответствуют свои специфические структурно-функциональные и клинично-инструментальные маркеры, представленные на рисунке 5.

Гетерогенность в фазах де- и реполяризации отражают ЭКГ-показатели: фрагментированный комплекс frQRS, пространственный угол QRS-T >105°; патологическая альтернация Т волны (>45 мкВ) и дисперсия интервала QT (>70 мс). Дисфункция вегетативной нервной системы проявляется патологическим снижением вариабельности сердечного ритма и уменьшением индекса замедления сердечного ритма (DC <2,5 мс).

Степень влияния каждого из маркеров ЭНМ зависит от сосудистой, функциональной и структурной

патологии сердца. Так, ранее нами установлено что при коронарной патологии (пациенты с ИБС,  $n=150$ , срок наблюдения  $36 \pm 11$  мес., композитные конечные точки: ЖТА, ИМ или прогрессирование стенокардии) наибольшая прогностическая значимость характерна для маркеров в фазе деполяризации — фрагментация  $r$ QRS и угол QRS-T [10]. Эти результаты согласуются с данными исследований, подтверждающих высокую чувствительность фрагментации QRS и увеличения угла QRS-T как предикторов некроза, ишемии и фиброза миокарда [11, 12]. Угол QRS-T увеличивается при неоднородности трансмиокардиального градиента возбуждения желудочков. Чем больше структурная и электрическая неоднородность, тем больший сдвиг образуется между векторами QRS и T. Угол QRS-T более  $105^\circ$  признан строгим и независимым предиктором ВСС и общей смертности [12].

При некоронарогенной патологии (кардиомиопатии) многие авторы отмечают превалирующую клиническую значимость маркеров ЭНМ в фазе реполяризации: альтернация Т волны, дисперсия интервала QT, а также дисфункция барорефлекса, выражаемая патологической турбулентностью сердечного ритма [13, 14].

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают важную роль ЭКГ-предикторов ЭНМ как неотъемлемой части интегральной оценки клинического статуса пациентов с сердечной патологией для стратификации риска ВСС [14]. Неинвазивность, простота обследования пациентов и ценовая доступность компьютерной электрокардиографии позволяют стратифицировать лиц с высоким риском ВСС во всех звеньях здравоохранения, начи-

ная с первичного уровня. Использование индекса ЭНМ позволит сформировать оптимальный алгоритм диагностики и тактику лечения пациентов высокого риска ВСС с применением современной фармакотерапии и/или имплантации превентивных высокотехнологичных устройств.

### Заключение

1. Для оценки риска ВСС разработан новый инструментальный метод компьютерной ЭКГ оценки интегрального предиктора развития жизнеопасных ЖТА — индекса электрической нестабильности миокарда.

2. Разработана индивидуализированная модель риска развития жизнеугрожающих аритмических событий (УЖТ, разряды КВД, СЛР и ВСС) для пациентов с коронарной патологией (ИБС) и некоронарогенными заболеваниями (кардиомиопатии, каналопатии) по данным анализа 1014 пациентов в 5-летнем периоде наблюдения. Доказана высокая информативность разработанной математической модели: чувствительность 75%, специфичность 78%, прогностическая точность 77%.

3. Компьютерную программу “Интекард 7.3”, наряду с ХМ-ЭКГ и структурно-функциональной оценкой миокарда, целесообразно использовать в качестве дополнительного инструментального арсенала в интегральной модели прогнозирования аритмических событий.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Wellens H, Schwartz P, Lindermans F, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *European Heart Journal*. 2014;35(25):1642-51. doi:10.1093/eurheartj/ehu176.
- Winkel BG, Holst AG, Theilade J, et al. Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1-35 years. *European Heart Journal*. 2011; 32(8):483-90. doi:10.1093/eurheartj/ehu428.
- Simonenko VV, Shirokov EA, Frolov VM. Clinical crisis science in cardioneurology: A guide for physicians. M.: Quantum Publishing House, 2015, 293 p. (In Russ.) Симоненко В.В., Широков Е.А., Фролов В.М. Клиническая кризология в кардионеврологии: Руководство для врачей. М.: изд-во “Кворум”, 2013, 293 с. ISBN 978-5-904750-14-5.
- Ayesta A, Martinez-Selles H, Bayes de Luna A, et al. Prediction of sudden cardiac death in elderly patients with heart failure. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2018;15(2):185-92. doi:10.11909/j.issn.1671-5011.2018.
- Graham I. The importance of total cardiovascular risk assessment in clinical practice. *The European Journal of General Practice*. 2006;12(4):148-55. doi:10.1080/13814780600976282.
- Levy WC, Mazaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle heart failure model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102.
- Lee DS, Ezekowitz JA. Risk prediction in acute heart failure. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(3):312-9. doi:10.1016/j.cjca.2014.01.001.
- Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. (2015) ESC Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and prevention sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2015;36:2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
- Agresti A. An introduction to categorical data analysis. Second Edition. N.J.: J. Wiley&Sons Inc, 2007, 372 p. ISBN 978-0-471-22618-5.
- Frolov AV, Melnikova OP, Vaikhanskaya TG, et al. Fragmented QRS complex as a highly informative marker of cardiac ventricular depolarization disorders. *Cardiology in Belarus*. 2019;11(2):178-87. (In Russ.) Фролов А.В., Мельникова О.П., Вайханская Т.Г. и др. Фрагментированный комплекс QRS — высокоинформативный маркер нарушений деполяризации желудочков сердца. *Кардиология в Беларуси*. 2019;11(2):178-87.
- Das MK, Khan B, Jakob S, et al. Significance fragmented QRS complex versus Q wave in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 2006;113(21):2495-501. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595892.
- Voulagri C, Pagoni S, Tesfaye S, et al. The spatial QRS-T angle: implications in clinical practice. *Current Cardiology Review*. 2013;9(3):197-210. doi:10.2174/1573403X113099990031.
- Vaikhanskaya TG, Frolov AV, Melnikova OP, et al. Stratification of the risk of sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of Arrhythmology*. 2014;77:24-31. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Фролов А.В., Мельникова О.П. и др. Стратификация риска внезапной сердечной смерти пациентов с дилатационной кардиомиопатией. *Вестник аритмологии*. 2014;77:24-31.
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death — Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018; 72(14):1677-749. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.035.



**Градиент сужения просвета внутренней сонной артерии на атеросклеротической бляшке как фактор риска ишемических нарушений мозгового кровообращения**Усов В. Ю.<sup>1,3</sup>, Максимова А. С.<sup>1</sup>, Синицын В. Е.<sup>2</sup>, Карась С. И.<sup>1</sup>, Бобрикова Е. Э.<sup>1</sup>, Ярошевский С. П.<sup>3</sup>, Беличенко О. И.<sup>4</sup>, Федотов Н. М.<sup>5</sup>**Цель.** Изучить клиническое значение показателя градиента сужения просвета (ГСП) при атеросклеротическом стенозе внутренней сонной артерии как фактора риска ишемического повреждения головного мозга.**Материал и методы.** Впервые предложен показатель гемодинамической значимости атеросклеротического сужения просвета внутренней сонной артерии при ее стенозирующем поражении — ГСП, рассчитываемый как отношение разности площадей поперечника внутренней сонной артерии (ВСА) на стенозе и ближайшем нестенозированном уровне к расстоянию между ними. Было обследовано 25 пациентов с распространенным атеросклерозом и с стенозированием ВСА >50% по ECST, одно- (n=22) или двусторонним (n=3) и 11 лиц без стенозов ВСА. Всем проведена магнитно-резонансная ангиография (МРА) сонных артерий с реконструкцией артерий от уровня 6-7 шейного позвонка до теменных отделов, и рассчитывался ГСП. Толщина исходного томосреза при МРА составила 0,8-1 мм. Всем была также выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) мозга в T1-, T2-, PD-, flair-взвешенных протоколах.**Результаты.** Пациенты были разделены на группы: группа 1 (12 пациентов) — без признаков ишемического повреждения мозга в бассейне ВСА, и группа 2 (13 пациентов) — с МРТ-признаками перенесенного в прошлом ишемического повреждения. Группы не различались по величине % стеноза по ECST (74,9±4,25% и 77,8±3,8%, p<0,05), площади просвета ВСА на уровне стеноза (1,05±0,18 мм<sup>2</sup> и 1,14±0,17 мм<sup>2</sup>, p<0,05) и диаметра ВСА на уровне нормы (4,30±0,32 мм и 4,9±0,29 мм, p<0,05).У контрольных лиц ГСП составил <0,75 мм<sup>2</sup>/мм. По величине ГСП группы без повреждения и с ишемическими повреждениями головного мозга достоверно различались (2,47±0,41 мм<sup>2</sup>/мм и 4,60±0,51 мм<sup>2</sup>/мм, p<0,02). 12 из 13 пациентов группы 2 имели ГСП >3,35 мм<sup>2</sup>/мм, а 9 из 12 из группы 1 — ГСП менее 3,35 мм<sup>2</sup>/мм. ГСП не коррелировал значимо с другими показателями стеноза ВСА. У двух пациентов — лиц с наибольшими ГСП в каждой группе (5,5 и 8,6 мм<sup>2</sup>/мм) — в течение полугода случился летальный ишемический инсульт.**Заключение.** Предложенный впервые показатель гемодинамической тяжести атеросклеротического стенозирования артерии — ГСП, рассчитываемый по данным МРА, является независимым, информативным и прогностически важным при стенозирующих атеросклеротических поражениях сонных артерий.**Ключевые слова:** магнитно-резонансная ангиография, сонные артерии, атеросклероз, каротидный стеноз, градиент сужения просвета артерии, мозговой инсульт.**Конфликт интересов:** не заявлен.**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке Гранта РФФИ № 19-013-00231.<sup>1</sup>НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, Томск; <sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва; <sup>3</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск; <sup>4</sup>НИИ Спортивной Медицины Университета физической культуры, спорта и туризма, Москва; <sup>5</sup>Научно-производственная фирма Биоток, Томск, Россия.

Усов В. Ю.\* — д.м.н., профессор, зав. отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7352-6068, Максимова А. С. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-4871-3283, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Карась С. И. — д.м.н., профессор, зав. отделом координации научной и образовательной деятельности, ORCID: 0000-0001-6716-856X, Бобрикова Е. Э. — м.н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-0166-3119, Ярошевский С. П. — доцент кафедры биотехнологий и органической химии, ORCID: 0000-0003-3759-903X, Беличенко О. И. — д.м.н., профессор, зам. директора, ORCID: 0000-0003-4117-9265, Федотов Н. М. — к.тех.н., зам. директора, ORCID: 0000-0001-6154-5037.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ussov1962@yandex.ru

ВСА — внутренняя сонная артерия, ГСП — градиент сужения просвета, МРА — магнитно-резонансная ангиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, НСА — наружная сонная артерия, ОНМК — острое нарушение, ПМА — передняя мозговая артерия, ПМКС — парамагнитное контрастное средство, ПМКУ — парамагнитное контрастное усиление, ECST — European Carotid Surgery Trial.

Рукопись получена 22.10.2019

Рецензия получена 04.11.2019

Принята к публикации 18.11.2019

**Для цитирования:** Усов В. Ю., Максимова А. С., Синицын В. Е., Карась С. И., Бобрикова Е. Э., Ярошевский С. П., Беличенко О. И., Федотов Н. М. Градиент сужения просвета внутренней сонной артерии на атеросклеротической бляшке как фактор риска ишемических нарушений мозгового кровообращения. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):62-69  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-62-69**Gradient of luminal narrowing of internal carotid artery on atherosclerotic plaque as risk factor for cerebral ischemic damage**Ussov W. Yu.<sup>1,3</sup>, Maksimova A. S.<sup>1</sup>, Sinitsyn V. E.<sup>2</sup>, Karas S. I.<sup>1</sup>, Bobrikova E. E.<sup>1</sup>, Yaroshevsky S. P.<sup>3</sup>, Belichenko O. I.<sup>4</sup>, Fedotov N. M.<sup>5</sup>**Aim.** To study the clinical significance of the gradient of narrowing of arterial lumen (GNL) for atherosclerotic stenosis of the internal carotid artery (ICA) as a risk factor for ischemic brain damage.**Material and methods.** We proposed a new parameter of hemodynamic severity of ICA atherosclerotic stenosis — GNL. It calculated as ratio of the difference in the ICA cross section areas on the stenotic lesion and the near non-stenotic region tothe distance between them: Snorm — Sstenosis/Dnorm — stenosis, mm<sup>2</sup>/mm. We examined 25 patients with advanced atherosclerosis and with uni- (n=22) or bilateral (n=3) ICA stenosis >50% according to European Carotid Surgery Trial, and 11 individuals without ICA stenosis. Each participant underwent magnetic resonance angiography (MRA) of the carotid arteries with reconstruction of the arteries from C6-C7 level to the parietal bones, and the GNL was calculated. The thickness of the

baseline slice was 0,8-1 mm. Each subject also underwent cerebral magnetic resonance imaging (MRI) in T1-, T2-, PD-, flair-weighted protocols.

**Results.** Patients were divided into groups: group 1 (n=12) — without ischemic injury in the ICA system, and group 2 (n=13) — with MRI signs ischemic injury history. The groups did not differ in proportion of stenosis ( $74,9 \pm 4,25\%$  and  $77,8 \pm 3,8\%$ ,  $p < 0,05$ ), ICA lumen area on the stenotic lesion ( $1,05 \pm 0,18 \text{ mm}^2$  and  $1,14 \pm 0,17 \text{ mm}^2$ ,  $p < 0,05$ ) and the ICA diameter at the non-stenotic region ( $4,30 \pm 0,32 \text{ mm}$  and  $4,9 \pm 0,29 \text{ mm}$ ,  $p < 0,05$ ).

In control group, GNL was  $< 0,75 \text{ mm}^2/\text{mm}$ . Groups 1 and 2 significantly differed ( $2,47 \pm 0,41 \text{ mm}^2/\text{mm}$  and  $4,60 \pm 0,51 \text{ mm}^2/\text{mm}$ ,  $p < 0,02$ ). In group 2, 12 out of 13 patients had GNL  $> 3,35 \text{ mm}^2/\text{mm}$ , and, in group 1, 9 out of 12 — less than  $3,35 \text{ mm}^2/\text{mm}$ . GNL did not correlate significantly with other parameters of ICA stenosis. Two patients with the highest GNL in each group (5,5 and  $8,6 \text{ mm}^2/\text{mm}$ ) had a fatal ischemic stroke within six months.

**Conclusion.** Firstly, proposed parameter of stenosis hemodynamic severity GNL is independent, informative and prognostically important indicator for carotid artery atherosclerotic lesion.

**Key words:** magnetic resonance angiography, carotid arteries, atherosclerosis, carotid stenosis, gradient of narrowing of the arterial lumen, stroke.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** The study was supported by the RFBR grant № 19-013-00231.

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk;

<sup>2</sup>Moscow State University, Moscow; <sup>3</sup>Tomsk Polytechnic University, Tomsk; <sup>4</sup>Russian

State University of Physical Education, Sport, Youth and Tourism, Moscow;

<sup>5</sup>Research and Production Company Biotok, Tomsk, Russia.

Ussov W. Yu. ORCID: 0000-0002-7352-6068, Maksimova A. S. ORCID: 0000-0002-4871-3283, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Karas S. I. ORCID: 0000-0001-6716-856X, Bobrikova E. E. ORCID: 0000-0002-0166-3119, Yaroshevsky S. P. ORCID: 0000-0003-3759-903X, Belichenko O. I. ORCID: 0000-0003-4117-9265, Fedotov N. M. ORCID: 0000-0001-6154-5037.

**Received:** 22.10.2019 **Revision Received:** 04.11.2019 **Accepted:** 18.11.2019

**For citation:** Ussov W. Yu., Maksimova A. S., Sinitsyn V. E., Karas S. I., Bobrikova E. E., Yaroshevsky S. P., Belichenko O. I., Fedotov N. M. Gradient of luminal narrowing of internal carotid artery on atherosclerotic plaque as risk factor for cerebral ischemic damage. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):62–69. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2019-12-62-69

Атеросклеротические распространенные прогрессирующие поражения артерий — ветвей аорты составляют сегодня, несмотря на некоторое незначительное снижение, основную причину смертности в России и других странах [1]. В частности, церебральный инсульт, обусловленный атеросклеротическими поражениями сонных артерий, обходится ежегодно только России в прямые и косвенные потери более чем в 300 млрд рублей, что сравнимо с бюджетами здравоохранения в целом [2]. В то же время при своевременном раннем выявлении атеросклеротического стенозирования коррекция его с помощью эндоваскулярных технологий в состоянии вернуть прогноз жизни и трудоспособности как минимум на средне-популяционный уровень [3, 4]. Поэтому поиск наиболее диагностически и прогностически значимых характеристик сужения гемодинамического просвета артерий головного мозга сохраняет сегодня свою не только научную, но в первую очередь социально-экономическую актуальность [3, 5].

Современные методы количественной оценки тяжести стенозирующего атеросклероза каротидных и коронарных артерий, как правило, основаны на расчете сложных функциональных индексов, таких, как перфузионный резерв или фракционный резерв кровотока [6, 7], гидродинамических кривых “стеноз-поток” [8], или же — наоборот — на простом геометрическом соотношении площадей или диаметров сосуда в месте стеноза и на уровне нормального просвета [5, 9], без учета расстояния между ними.

Кровь представляет из себя не-ньютоновскую жидкость с показателями вязкости и другими реологическими параметрами, заметно зависящими от скорости потока и степени его ламинарности или турбу-

лентности, геометрии просвета сосуда [10]. Для случая не-ньютоновской жидкости в протяженном эластичном сосуде с переменным по времени давлением на входе, величина сопротивления на стенозе и вероятность возникновения на нем зон турбулентности и отрыва потока зависят не только от степени стенотического сужения просвета сосуда, но и от того, насколько резко по ходу осевой линии просвета этот стеноз возникает — внезапно “ступенькообразно”, или же постепенно суживает просвет артерии [10–12], в частности от величины  $\{dS_{\text{просвет}}/dx\}$ , представляющей собой, по определению, градиент гемодинамического просвета. На стандартных цифровых аксиальных и реконструированных изображениях сонных артерий при магнитно-резонансной ангиографии (МРА) возможно оценить без технических затруднений распределение показателя  $\{dS_{\text{просвет}}/dx\}$  по ходу сосуда и на стенозе. Тем не менее ранее в клинических условиях этот показатель не изучался. В значительной степени такое положение обусловлено психологической ригидностью медицинского персонала различного уровня ангиохирургических и кардиохирургических отделений, как правило ограничивающихся в оценке показаний к каротидной эндартерэктомии величинами % стеноза по European carotid surgery trial (ECST) [13–15], что подчеркивает целесообразность и необходимость использования для обработки данных лучевой диагностики удаленных сетевых оператор-независимых технологий [16]. Эффективность обработки результатов МРА и определения критического характера стенозирования значительно возрастает при использовании удаленной обработки результатов с помощью высокопроизводительных специализированных вычислительных средств и алгоритмов, с передачей данных в стандар-

тизированных рентгенорадиологических высокоразрешающих форматах DICOM или SPM [17–19].

На основе комплексного подхода, сочетающего использование гидродинамически обоснованных показателей сужения артерий и методов вычислительной обработки данных ангиографических исследований рационально предложить для оценки гемодинамической значимости стеноза показатель градиента сужения просвета на бляшке (ГСП), определяемый как отношение дефицита площади просвета артерии на уровне максимального стеноза к расстоянию между уровнем стеноза и проксимальным к нему уровнем нормального просвета. Очевидно, что ГСП представляет собой среднюю величину  $\{dS_{\text{просвет}}/dx\}$  на участке от границы нестенозированной артерии до уровня максимального стеноза. Очевидно также, что такой показатель будет представлять практический интерес только в случае устойчивой взаимосвязи с повреждением стеноз-зависимого органа-мишени, или с риском такого повреждения.

Поэтому целью настоящего исследования было изучить клиническое значение показателя ГСП при атеросклеротическом стенозе внутренней сонной артерии (ВСА) как фактора риска ишемического повреждения головного мозга у пациентов с распространенным атеросклерозом аорты и ее ветвей, при расчете ГСП средствами удаленной обработки время-пролетной МРА, с использованием сетевой передачи исходных данных МРА и результатов расчетов.

### Материал и методы

Было обследовано 25 пациентов с распространенным атеросклерозом, с вовлечением в том числе артерий дуги аорты и бассейнов сонных артерий, и с стенозированием ВСА >50% по ECST, одно- ( $n=22$ ) или двусторонним ( $n=3$ ). Средний возраст составил  $59,2 \pm 5,7$  лет, среди пациентов было 18 мужчин и 7 женщин. 7 ранее перенесли острый инфаркт миокарда, признаков сердечной недостаточности тяжестью более 1 ст. по NYHA не было ни у кого. Ни у кого из пациентов не было признаков нарушений свертывания крови, злокачественных новообразований, или перенесенных тяжелых травматических повреждений. Также было обследовано и 11 лиц без диагностированных стенозов ВСА (7 мужчин, 4 женщины, средний возраст  $57,5 \pm 4,8$  лет), у которых исследование проводилось в связи с подозрением (не подтвердившимся) на атеросклеротическое поражение сонных артерий, составивших контрольную группу. Критерием включения в исследование было наличие распространенного атеросклероза, и в то же время — отсутствие сопутствующей онкологической патологии, болезней крови, перенесенных в прошлом травматических повреждений головного мозга и шейного отдела. На у кого из пациентов не отмеча-

лось артериальной гипертензии с повышением артериального давления (АД) выше 140/90 мм рт.ст. Исключались также пациенты с мерцательной аритмией, как пароксизмальной, так и постоянной. Кроме того, ни у кого из пациентов не было симптомов сердечной недостаточности, а толерантность к физической нагрузке у всех составляла 50 Вт и больше. Хотя исследование не включало в себя каких-либо дополнительных к обычному клиническому исследованию воздействий на пациента, ограничиваясь лишь предложенными новыми методами обработки данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МРА, все пациенты были о нем полностью информированы, в том числе с ознакомлением и оформлением информированного согласия, одобренного Этическим комитетом НИИ кардиологии.

Указанные 25 пациентов с распространенным атеросклерозом, были распределены по результатам МРТ головного мозга на группу 1 (12 пациентов) — без визуальных МРТ-признаков ишемического повреждения мозга в бассейне ВСА, и группу 2 (13 пациентов) — с МРТ признаками ишемического повреждения в бассейне средней мозговой артерии с одной стороны или двусторонними.

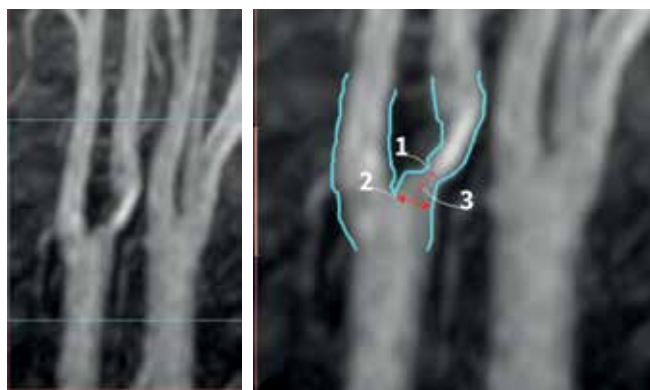
Всем пациентам было проведено комплексное МРТ и МРА исследование, включавшее в первую очередь время-пролетную МРА артерий головного мозга, с реконструкцией трехмерной анатомической картины церебральных артерий от уровня седьмого шейного позвонка до теменных отделов головного мозга. Толщина исходных томосрезов МРА, по которым осуществлялась реконструкция, составила 0,8–1 мм.

**Использованные показатели МРА.** По данным МРА исследования сонных артерий и артерий головного мозга во время-пролетном режиме определялись следующие показатели:

- поперечник (диаметр) просвета ВСА на уровне максимально выраженного стеноза, мм;
- площадь просвета ВСА на уровне максимально выраженного стеноза,  $S_{\text{стеноз}}$ , мм<sup>2</sup>;
- поперечник (диаметр) просвета ВСА на ближайшем к стенозу нормальном несуженном уровне, мм;
- площадь просвета ВСА на ближайшем к стенозу нормальном не-суженном уровне, мм<sup>2</sup>;
- расстояние  $D_{\text{норма-стеноз}}$ , по ходу средней линии ВСА, от уровня нормального просвета до уровня стеноза, мм.

Степень стеноза ВСА, в %, как отношение величины разности истинного просвета и должного на уровне стеноза, к должному (несуженному), рассчитывалась по методике ECST [5, 7, 8].

Предложенный нами показатель ГСП рассчитывался первоначально двумя методами. Первым — как отношением % стеноза ВСА к расстоянию между



**Рис. 1 (А, Б).** Порядок расчета показателя градиента сужения просвета (ГСП) артерии на уровне атеросклеротического стеноза, по данным МР-ангиографического исследования.

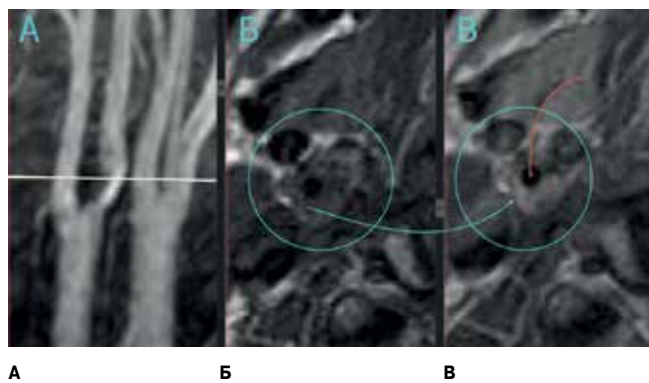
**Примечание:** на рис. **1А** — картина МРА сонных артерий пациента Л., 63 лет, с атеросклеротическим стенозом правосторонней внутренней сонной артерии, в левой косой проекции, так, что правая общая сонная артерия (ОСА) и ее ветви — спереди, а левосторонняя — сзади. Хорошо виден стеноз правосторонней ВСА, расположенный на 5-6 мм дистальнее бифуркации ОСА. Область бляшки, по которой непосредственно производится расчет индекса ГСП выделена бирюзовым квадратом на рис. **1А**, и крупно представлена на рис. **1Б**. Контур гемодинамического просвета ОСА перед бифуркацией, отходящие от нее ВСА (с бляшкой) и НСА выделены бирюзовым маркером. На рис. **1Б** сечение ВСА на месте наиболее выраженного стеноза отмечено маркером 1, на нем определялась площадь просвета артерии на уровне стеноза  $S_{\text{стеноз}}$ . Маркер 2 — сечение на уровне нормального нестенозированного участка, ближайшее к уровню стеноза, на котором определялась площадь просвета артерии на нестенозированном уровне —  $S_{\text{норма}}$ . Маркер 3 — расстояние  $D_{\text{норма-стеноз}}$  по ходу средней линии ВСА, от уровня нормального просвета до уровня стеноза. Тогда, по определению ГСП =  $\{(S_{\text{норма}} - S_{\text{стеноз}}) / D_{\text{норма-стеноз}}\}$ , мм<sup>2</sup>/мм. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ближайшим к стенозу несуженным участком и местом максимального сужения. И вторым методом — как отношение разности площадей поперечника ВСА на стенозе и ближайшем проксимальном нестенозированном уровне к расстоянию между ними:

$$\text{ГСП} = \{(S_{\text{норма}} - S_{\text{стеноз}}) / D_{\text{норма-стеноз}}\}, \text{ мм}^2/\text{мм}.$$

Картина МРА и принцип измерения параметров  $S_{\text{норма}}$ ,  $S_{\text{стеноз}}$ , и  $D_{\text{норма-стеноз}}$  для расчета показателя ГСП представлены на рисунке 1. Эти два способа расчета сравнивались между собой на предмет лучшего разделения групп 1 и 2.

МРТ исследование головного мозга проводилось в T1-, T2-взвешенных режимах, а также в режиме протонной плотности и flair-взвешенном. Во всех случаях были получены срезы в аксиальных (параллельно плоскости основания черепа), фронтальных и сагиттальных срезах. Параметры исследования составляли, соответственно: T1-взв.МРТ: TR = 450-600 мс, TE = 15 мс, толщина среза 4 мм, во всех случаях запись проводилась в матрицу 256x256 вокселей, при этом размер вокселя составлял, соответственно 0,3x0,3x4 мм. T2-взв.МРТ: TR = 2500-3500 мс, TE = 100 мс, толщина среза также 5 мм. Во всех случаях оценивалось наличие очагов ишемического повреждения головного мозга в области бассейнов средней



**Рис. 2 (А, Б, В).** Картина парамагнитного контрастного усиления на уровне атеросклеротического поражения (атеросклеротической бляшки), создающего стеноз ВСА.

**Примечание:** на рис. **2А** — на МРА отмечен (белый поперечник) уровень томосреза сонных артерий, на котором визуализировалась атеросклеротическая бляшка в T1-, и T2- взвешенном режиме, до и после парамагнитного контрастного усиления. На рис. **2Б** — картина томосреза атеросклеротической бляшки правосторонней ВСА на отмеченном (рис. **2А**) уровне до проведения ПМКУ. Область бляшки выделена бирюзовым кругом. На рис. **2В** — картина на том же уровне спустя 5-7 мин после проведения ПМКУ. Хорошо видно интенсивное накопление контраста-парамагнетика в толще бляшки. Сравнение между картиной до и после ПМКУ указано бирюзовой стрелкой. Красная стрелка на рис. **2В** обозначает просвет ВСА. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

(СМА) или передней (ПМА) мозговой артерии. Все МРТ исследования были проведены в данной работе на томографе Toshiba Titan Vantage (1,5 T).

У 15 пациентов, кроме того, было выполнено МРТ исследование сосудистой стенки и атеросклеротических каротидных бляшек с парамагнитным контрастным усилением [4]. В частности выполнялась T2- и T1- взвешенная спин-эхо МРТ (T2-ВИ и T1-ВИ) области бифуркации сонных артерий, срезами по 1-3 мм, в аксиальной плоскости — перпендикулярно ходу общей сонной артерии перед бифуркацией ее на наружную (НСА) и ВСА, как представлено на рисунке 2. Параметры исследований составляли соответственно: T1-ВИ: TR = 600-750 мс, TE = 10 мс, толщина среза 1-2 мм, во всех случаях запись проводилась в матрицу 256x256 элемента изображения, при этом размер элемента составлял, соответственно 0,2x0,2x2 мм. Исследование повторялось дважды — до введения препарата и спустя 5-7 мин после болюсной внутривенной инъекции парамагнитного контрастного средства (ПМКС) в дозировке из расчета 2 мл 0,5М раствора на 10 кг веса тела. Для участков стенозирования ВСА атеросклеротической бляшкой наряду с детально представленными выше расчетами, для оценки изменений T1-взв. МРТ сонных артерий в результате введения контрастного препарата — парамагнетика во всех случаях рассчитывался индекс усиления изображения, как отношение интенсивности изображения T1-взв. МРТ после введения парамагнетика, к исходной, до введения контраста.



Таблица 1

## Показатели тяжести стенозирования и гемодинамического профиля ВСА у пациентов групп 1 и 2

Показатель	Группа 1	Группа 2
Диаметр просвета ВСА на уровне максимально выраженного стеноза, мм	1,05±0,18	1,14±0,16 p>0,05
Площадь просвета ВСА на уровне максимально выраженного стеноза, $S_{\text{стеноз}}$ , мм <sup>2</sup>	1,17±0,35	1,27±0,32 p>0,05
Диаметр просвета ВСА на ближайшем к стенозу нормальном несуженном уровне, мм	4,31±0,32	4,95±0,27, p>0,05
Площадь просвета ВСА на ближайшем к стенозу нормальном не-суженном уровне, мм <sup>2</sup>	15,48±2,51	19,98±2,25 p>0,05
Степень стеноза ВСА, в %, по методике ECST	74,92±4,23	77,77±2,40 p>0,05
Степень стеноза ВСА, по Alexandrov AV [8], как $(S_{\text{стеноз}} / S_{\text{норма}}) \times 100\%$	91,54±2,29	93,95±1,19 p>0,05
Расстояние $D_{\text{норма-стеноз}}$ , по ходу средней линии ВСА, от уровня нормального просвета до уровня стеноза, мм	6,33±0,82	4,58±0,61 p>0,05
Градиент сужения просвета артерии, метод 1, как $(\% \text{ стеноза}) / D_{\text{норма-стеноз}}$ , %/мм	16,91±1,86	23,77±2,19 p<0,05
Градиент сужения просвета — метод 2, как $\{(S_{\text{норма}} - S_{\text{стеноз}}) / D_{\text{норма-стеноз}}\}$ , мм <sup>2</sup> /мм	2,48±0,42	4,60±0,51 p<0,02

**Примечание:** представлены как средние ± ошибка среднего. Показатель достоверности различия p — для сравнения групп 1 и 2.

**Сокращения:** ВСА — внутренняя сонная артерия, ECST — European Carotid Surgery Trial.

Во всех случаях обработка результатов МРА и расчет вновь предложенных нами показателей стенозирования проводилась удаленно на высокопроизводительной рабочей станции Aquarius под управлением ОС AltLinux, с использованием адаптированных пакетов программного обеспечения “RadiAnt V.5.0” (Medixant Co., Poznan, Polska) и “Гамма Мультивокс Д2” (ГаммаМед, Москва). Передача данных томограмм и ангиограмм пациентов в формате DICOM, с 128-битным шифрованием во избежание несанкционированного доступа к персональным данным проводилась через сеть Интернет по протоколу ftp. При этом в каждом случае хронометрировалось время, затраченное на пересылку и обработку данных и получение окончательного заключения.

Статистический анализ различия групп проводился с использованием непараметрических (Манна-Уитни) критериев с использованием пакета обработки данных Origin 6.1 (OriginLab Co., Техас).

Исследование выполнено при поддержке Гранта РФФИ № 19-013-00231.

### Результаты

При хронометрии полного времени передачи и обработки данных и получения результатов, считая от момента окончания собственно исследования — начала передачи данных на удаленный сервер, во всех случаях при использовании формата DICOM оно не превышало 8,5 мин, составляя в среднем  $6,2 \pm 1,5$  мин, при немедленной во всех случаях реакции оператора.

У 11 контрольных лиц без значимых клинических проявлений атеросклероза, и с отсутствующим визуальным и при расчете по методике ECST заметным

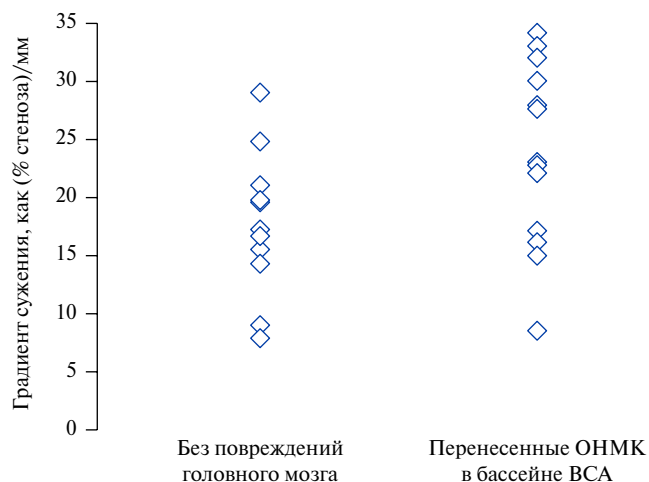
стенозом ВСА, показатель ГСП составил для проксимального участка ВСА от уровня бифуркации общей сонной артерии на протяжении ближайших 2-3 см величины менее  $0,75 \text{ мм}^2/\text{мм}$ .

Данные исследованных показателей, в соответствии с групповым разбиением, представлены в таблице 1.

Подчеркнем, что, как видно из таблицы 1, группы пациентов не различались достоверно по величине % стеноза по диаметру при расчете по методике ECST ( $p>0,05$ ), перекрещиваясь между собой полностью. Группы также не различались по величинам площади просвета ВСА на уровне стеноза, и на уровне нормального нестенозированного участка артерии ( $p<0,05$ ) (табл. 1).

При расчете градиента сужения просвет ВСА по методу 1 в единицах (% стеноза)/мм, группа 2 из лиц с ишемическим повреждением мозга имела достоверно большую величину этого показателя. Однако, как можно видеть на рисунке 3, межгрупповой перекрест областей значений показателя (% стеноза)/мм был значителен, и трудно говорить об использовании величины градиента сужения просвета при расчете в единицах (% стеноза)/мм для практического разделения групп 1 и 2 с диагностическими и прогностическими целями.

При расчете же показателя ГСП ВСА по методу 2, как  $\{(S_{\text{норма}} - S_{\text{стеноз}}) / D_{\text{норма-стеноз}}\}$ , в единицах мм<sup>2</sup>/мм, по их величинам группы различались наиболее достоверно. Средние величины ГСП соответственно, в группе 2 (пациенты с ишемическими очаговыми повреждениями мозга) были почти вдвое выше, чем в группе 1 (табл. 1).



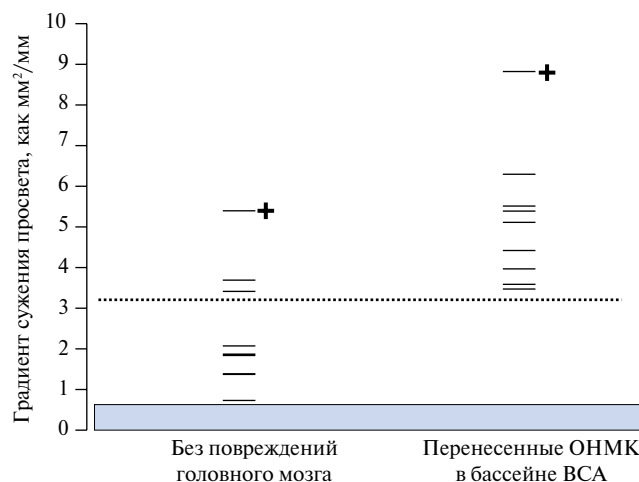
**Рис. 3.** Показатели градиента сужения просвета ВСА у пациентов с атеросклеротическими гемодинамически значимыми бляшками и отсутствием или наличием перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), при оценке по методу 1 как (% стеноза/мм).

Из рисунка 4 можно видеть, что 12 из 13 пациентов группы 2 имели ГСП  $>3,35 \text{ мм}^2/\text{мм}$ , а 9 из 12 из группы 1 — ГСП  $<3,35 \text{ мм}^2/\text{мм}$ . Таким образом чувствительность при использовании критерия превышения пограничного значения ГСП  $>3,35 \text{ мм}^2/\text{мм}$  для прогнозирования наличия у пациента очаговых повреждений головного мозга составила 92,3%, специфичность 75%, а диагностическая точность 84%. Такие же результаты дает и ROC-анализ этих данных.

Весьма высокие, критические значения показателя ГСП отмечались в отдельных трех случаях и в группе 1, в частности, наибольшая величина составила  $5,5 \text{ мм}^2/\text{мм}$ , заведомо больше, чем у большинства пациентов группы 2 (рис. 4). Максимальное значение индекса ГСП в группе 2 составило  $8,6 \text{ мм}^2/\text{мм}$ . От ангиохирургического лечения (выполнения каротидной эндартерэктомии) оба этих обследованных (пациент — группа 1 и пациентка — группа 2) отказались по субъективно-личностным причинам. При этом представляет особую важность тот клинический факт, что в дальнейшем именно у этих двух пациентов — лиц с наибольшими величинами ГСП в каждой из двух групп — в течение последующего полугодия случился летальный ишемический инсульт, сопровождавшийся гемorragиями в стенку ВСА в области создававшей критический высокоградиентный стеноз бляшки.

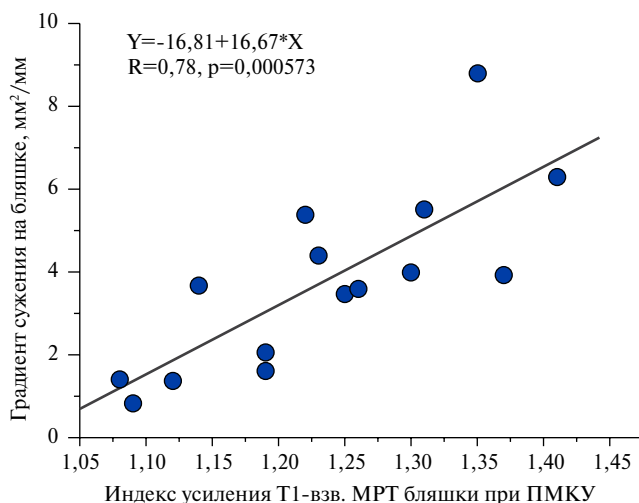
Показатель ГСП не коррелировал значимо с другими показателями стеноза ВСА — ни с величиной площади просвета артерии в месте максимального стеноза, ни с % стеноза ВСА по методике ECST.

Оказалось, однако, что показатель ГСП и индекс усиления T1-взв. МРТ бляшки при парамагнитном контрастном усилении ПМКУ (этот индекс характеризует степень васкуляризации бляшки) достаточно сильно и достоверно коррелировали между собой —



**Рис. 4.** Показатели ГСП ВСА у пациентов с атеросклеротическими гемодинамически значимыми бляшками и отсутствием или наличием перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), при оценке по методу 2 как ( $\text{мм}^2/\text{мм}$ ).

**Примечание:** серым протяженным прямоугольником в нижней части рисунка, в пределах от 0 до  $0,75 \text{ мм}^2/\text{мм}$  по оси ординат, отмечена область нормальных значений этого показателя у лиц без стенозов сонных артерий. Пунктирной линией — значение наилучшего разделения групп 1 и 2 по показателю ГСП, составившее  $3,35 \text{ мм}^2/\text{мм}$ .



**Рис. 5.** Взаимосвязь степени васкуляризации атеросклеротической бляшки, оцениваемой по степени усиления T1-взв. МРТ при ПМКУ и показателя ГСП ВСА.

**Примечание:** по оси абсцисс — индекс усиления T1-взв. МРТ бляшки, как отношение интенсивности T1-взв. МРТ после ПМКУ, к исходной, до введения контраста; по оси ординат — ГСП, в единицах  $\text{мм}^2/\text{мм}$ .

как видно из рисунка 5). Фактически, оказывается, что эти два показателя, характеризующие степень риска бляшки в отношении развития повреждения стеноз-зависимого бассейна, связаны между собой, статистически, и, видимо, патофизиологически.

### Обсуждение

Современные технологии клинического лечения атеросклероза и связанных с ним осложнений практически полностью нацелены на раннее выявление

гемодинамически значимых бляшек в часто поражаемых атеросклерозом бассейнах и их хирургическое или эндоваскулярное устранение [3, 4]. Такой практически устоявшийся подход требует как можно более раннего и достоверного выявления атеросклеротических бляшек, требующих хирургической коррекции. Одним из наиболее часто поражаемых при атеросклерозе артериальных сосудистых бассейнов является каротидный, а вызываемые атеросклеротическими поражениями сонных артерий ишемические повреждения мозга составляют в большинстве индустриальных стран важнейшую социально-экономическую проблему [2]. Однако, парадоксальным образом, уже на протяжении более чем 20 лет, после проведения масштабных исследований North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) [7] и ECST [8] основным показателем тяжести стеноза является % уменьшения диаметра просвета сосуда на стенозе. В качестве альтернативы такому подходу предлагалось использование степени уменьшения не диаметра, а площади просвета ВСА на стенозе [8], однако, при некоторых преимуществах последнего, эти методы расчета отличаются слабо [9].

Важным альтернативным патофизиологически обоснованным подходом к оценке степени риска бляшки стало использование деталей структуры бляшки и в частности степени ее васкуляризации, оцениваемой при МРТ [5] или ультразвуковом [20] исследовании с контрастным усилением ПМКС. Однако эти технологии в повседневной реализации все же далеко не просты, поскольку требуют введения экономически небезразличных контрастных препаратов и тщательного использования специализированных протоколов, затрат времени, что заметно сдерживает их широкое применение.

В то же время в гемодинамических модельных исследованиях хорошо и теперь уже достаточно давно доказано [10, 11], что к формированию турбулентностей и микроэмболов в бассейнах крупных артерий, и в первую очередь — сонных, приводит резкий ступенькообразный характер бляшки, на которой происходит срыв ламинарного до того потока в турбулентность. Однако адекватной характеристики этому патологическому фактору в практику лучевых исследований кровотока до сих пор не введено. Фактически предложенный нами здесь подход пытается закрыть эту нишу. Показатель ГСП как раз характеризует быстроту нарастания сужения просвета от нормы к максимуму стеноза, по ходу сосуда. В практическом аспекте оказалось, что прогностически и диагностически полезней характеризовать этот показатель в единицах абсолютной (метод 2), а не относительной (метод 1) величины площади просвета артерии, т.е. в единицах ( $\text{мм}^2/\text{мм}$ ).

Биологически и клинически весьма важно, что показатель ГСП на каротидной бляшке, как оказа-

лось, коррелирует со степенью васкуляризации этой бляшки, оцениваемой независимым методом МРТ стенки ВСА и бляшки с контрастным усилением ПМКС (рис. 5). Традиционно роли патологического формирования микрососудов в толще атеросклеротических бляшек придается вторичное значение, по сравнению с нарушениями липидного гомеостаза [1, 2, 4]. Однако в последнее время неоднократно показано, что гиперваскулярные бляшки как правило прогностически более опасны в отношении развития острых нарушений мозгового кровообращения [4, 20]. Высокая, рискованная степень васкуляризации с индексом усиления при парамагнитном контрастном усилении выше 1,20 в нашем случае сочеталась с патологическими рискованными значениями индекса ГСП, превышавшими 3,5-4,0  $\text{мм}^2/\text{мм}$ . (рис. 5). Это дает основания надеяться на практическое использование индекса ГСП как суррогатного заменителя индексов васкуляризации бляшки, намного более трудоемких в определении. Их взаимосвязь на большем статистическом материале изучается и в ближайшей перспективе должна быть более детально оценена и доказана (или опровергнута). Однако выглядит весьма вероятным предположение о том, что нарастание градиентности бляшки является одним из механизмов, через который реализуется риск повреждения перфузируемого такой артерией полушария головного мозга, в первую очередь в бассейнах кровоснабжения СМА.

Сетевой характер обработки данных и расчета вновь предложенного индекса в нашем случае был не данью современной моде “всеобщей цифровизации и сетевизации”, а вызван тем не особенно радостным фактом, что модельно-ориентированная и сложная обработка данных ангиографических исследований с получением гидродинамически обоснованных показателей, таких как напряжение сосудистой стенки [13], геометрические показатели стеноза [10], и другие, непосредственно на рабочих местах лучевыми диагностами практически не используется, несмотря на колоссальный прогресс вычислительных средств, и на практике сводится по-прежнему лишь к расчету степени стеноза как соотношения диаметров, или в лучшем случае площадей просвета, на месте стеноза и нестенозированного участка артерии [8]. В нашем случае расчет оказавшегося вполне информативным показателя градиента сужения просвета артерии осуществлялся на удаленной специализированной ЭВМ вполне успешно, без напряжения персонала и с быстрым последующим использованием данных. Это укрепляет ранее сформулированную концепцию [4] о целесообразности системного удаленного подхода и создании в высокопрофессиональных и специализированных клиниках и исследовательских учреждениях центров вычислительной обработки визуальной диагностической информа-

ции, или, во всяком случае, сочетании такого централизованного и распределенного подходов.

Этот подход к информатизации МРА и других ангиографических исследований может оказаться тем существеннее, что высокая величина показателя градиента сужения просвета на атеросклеротической бляшке может быть значимым фактором прогноза повреждения стеноз-зависимого органа и для случая коронарных артерий, и для случая атеросклероза артерий нижних конечностей, а поэтому потребует в ближайшей перспективе обработки еще больших массивов данных. Тем более, что простая экстраполяция результатов нашего исследования сонных артерий на другие бассейны неуместна и каждая органная локализация, каждый артериальный сосудистый бассейн требуют независимого исследования и конкретизации патологических значений индекса ГСП. Тем не менее для случая стенозирующего атеросклероза сонных артерий расчет показателя ГСП целесообразен уже теперь, в первую очередь с целью лучшей

оценки степени риска выявленного стеноза для развития нарушений кровообращения головного мозга.

### Заключение

Предложенный показатель гемодинамической тяжести атеросклеротического стенозирования артерии ГСП, рассчитываемый по данным МРА, как  $\{(S_{\text{норма}} - S_{\text{стеноз}}) / D_{\text{норма-стеноз}}\}$ , в единицах  $\text{мм}^2/\text{мм}$ , является независимым, информативным и прогностически важным при каротидном атеросклерозе и требует дальнейшего расширенного изучения и детализации.

При использовании сетевых и распределенных методов обработки данных МРА обеспечивается надежное получение диагностически и прогностически важной дополнительной информации о характере атеросклеротического стенозирующего поражения артерий.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Sedykh DYU, Kazantsev AH, Tarasov RS, et al. Predictors of progressive multifocal atherosclerosis in patients underwent myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2019;59(5):36-44. (In Russ.) Седых Д. Ю., Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., и др. Предикторы прогрессирования мультифокального атеросклероза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология*. 2019;59(5):36-44. doi:10.18087/cardio.2019.5.10257.
- Balanova YuA, Kontsevaia AV, Imaeva AE, et al. Economic losses due to low involvement of patients with cardiovascular pathology to hypolipidaemic therapy, in Russian Federation. *Ratsionalnaya terapiya v kardiologii*. 2018;14(5):716-24. (In Russ.) Баланова Ю. А., Концевая А. В., Имаева А. Э., Карпов О. И., Худяков М. Б. Экономические потери, обусловленные низким охватом гиплипидемической терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):716-24. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-716-724.
- Sinityn VE, Ternovoy SK, Ustyuzhanin DV, et al. Dignostic value of CT-coronarography in detection of hemodynamically significant stenoses of coronary arteries. *Kardiologiya*. 2008;48(1):9-14. (In Russ.) Синицын В. Е., Терновой С. К., Устюжанин Д. В., и др. Диагностическое значение КТ-ангиографии в выявлении гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. *Кардиология*. 2008;48(1):9-14.
- Bobrikova EE, Maksimova AS, Plotnikova MP, et al. Complex magnetic resonance tomographic study of carotid arteries and brain in screening of high risk carotid stenoses. *Sib. Med. Journal*. 2015;30(4):49-56. (In Russ.) Бобрикова Е. Э., Максимова А. С., Плотников М. П., и др. Комплексное магнитно-резонансное томографическое исследование сонных артерий и головного мозга в скрининге каротидных стенозов высокого риска. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;30(4):49-56.
- Saxena A, Ng EYK, Lim ST. Imaging modalities to diagnose carotid artery stenosis: progress and prospect. *Biomed Eng Online*. 2019;18(1):66-73. doi:10.1186/s12938-019-0685-7.
- Ho SS. Current status of carotid ultrasound in atherosclerosis. *Quant Imaging Med Surg*. 2016;6(3):285-96. doi:10.21037/qims.2016.05.03.
- Brinjikji W, Huston J, Rabinstein AA, et al. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg*. 2016;124(1):27-42. doi:10.3171/2015.1.JNS142452.
- Alexandrov AV. Ultrasound and angiography in the selection of patients for carotid endarterectomy. *Curr Cardiol Rep*. 2003;5(2):141-7.
- Muscarì A, Bonfiglioli A, Magalotti D, et al. Prognostic significance of carotid and vertebral ultrasound in ischemic stroke patients. *Brain Behav*. 2016;6(6):e00475. doi:10.1002/brb3.475.
- Levtov VA, Regirer SA, Shadrina NK. Rhology of the blood. M. Medisina Publ. 1982. 270 P. (In Russ.) Левтов В. А., Регирер С. А., Шадрина Н. Х. Реология крови. М.: Медицина, 1982. 270 с.
- Purina BA, Kasyanov VA. Biomechanics of large blood vessels of man. Riga: Zinatne Publ., 1980. 260 P. (In Russ.) Пурина Б. А., Касьянов В. А. Биомеханика крупных кровеносных сосудов человека. Рига: Зинатне, 1980. 260 С.
- Pedly T. Haemodynamic of large blood vessels. Moscow. Mir Publ.Vo., 1983. 400 P. (In Russ.) Педли Т. Гемодинамика крупных кровеносных сосудов. М.: Мир, 1983. 400 С.
- Pavlova OE, Ivanov DV, Gramakova AA, et al. Haemodynamic and mechanic behaviour of bifurcation of the carotid artery with pathologic kinking. *Izv. Saratov Univ. 2010;10(Ser. Mathematics-Mechanics-Informatics)* (2):66-81. (In Russ.) Павлова О. Е., Иванов Д. В., Грамакова А. А., Морозов К. М., Суслев И. И. Гемодинамика и механическое поведение бифуркации сонной артерии с патологической извитостью. *Иzv. Sarat. un-ta*. 2010;10(Сер. Математика. Механика. Информатика) (2):66-81.
- Dharmarajah B, Thapar A, Salem J, et al. Impact of risk scoring on decision-making in symptomatic moderate carotid atherosclerosis. *Br J Surg*. 2014;101(5):475-80. doi:10.1002/bjs.9461.
- Hosoda K. The Significance of Cerebral Hemodynamics Imaging in Carotid Endarterectomy: A Brief Review. *Neurol.Med. Chir. (Tokyo)*. 2015;55:782-8. doi:10.2176/nmc.ra.2015-0090.
- Zadneprovskiy VF, Talalaev AA, Tishchenko IP, et al. Software-hardware complex of high efficient processing of images of medical and industrial application. *Informatsionnye tehnologii i vychislitelnye sistemy*. 2014;(1):61-72. (In Russ.) Заднепровский В. Ф., Талалаев А. А., Тищенко И. П., и др. Программно-инструментальный комплекс высокопроизводительной обработки изображений медицинского и промышленного назначения. *Информационные технологии и вычислительные системы*. 2014;(1):61-72.
- Karmazikov YuV, Fainberg EM. Studies of processes of receiving and analysis of digital medical images in hardware-software complexes employed for diagnosis and treatment of various diseases. *Technologii priborostroeniya*. 2004;(3):55-61. (In Russ.) Кармазиков Ю. В., Файнберг Е. М. Исследования процессов приема и анализа цифровых медицинских изображений в аппаратно-программных комплексах, используемых для диагностики и лечения различных заболеваний. *Технологии приборостроения*. 2004;(3):55-61.
- Ilyasova NYu. Systems for computer analysis of geometric characteristics of diagnostic images of blood vessels. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoi Akademii nauk*. 2014;16(4):54-62. (In Russ.) Ильясова Н. Ю. Системы компьютерного анализа геометрических характеристик диагностических изображений кровеносных сосудов. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2014;16(4):54-62.
- Matkevich EI, Sinityn VE, Ivanov IV. Educational Internet resources for radiologists. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopastnost*. 2019;64(1):58-66. (In Russ.) Маткевич Е. И., Синицын В. Е., Иванов И. В. Образовательные интернет-ресурсы для подготовки врачей-рентгенологов. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019;64(1):58-66. doi:10.12737/article\_5c55fb57bf93e5.07813488.
- Vetsheva NN, Fisenko EP, Stepanova YuA, et al. Ultrasonic studies with contrast enhancement: terminologic descriptions, technical and methodological aspects. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2016;(4):132-40. (In Russ.) Ветшева Н. Н., Фисенко Е. П., Степанова Ю. А., и др. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением: терминология, технические и методологические аспекты. *Медицинская визуализация*. 2016;(4):132-40.



https://russjcardiol.elpub.ru  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-70-75

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Ультразвуковая семиотика признаков дестабилизации атеросклеротических бляшек сонных артерий

Зайцев Д. Е., Лепёхина А. С., Труфанов Г. Е.

**Цель.** Определение места ультразвукового метода исследования в комплексной диагностике атеросклеротического поражения экстракраниального отдела каротидных артерий.

**Материал и методы.** Исследование проводилось на базе СПб ГБУЗ "Городская Мариинская больница". Всего было обследовано 855 больных, поступивших в региональный сосудистый центр с ишемическими инсультами и транзиторными ишемическими атаками. Средний возраст пациентов составил 68 лет (минимальный 18, максимальный 107). Всем больным было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий.

**Результаты.** У 570 (66,6%) больных с неврологической симптоматикой (по данным клинично-неврологического обследования) при исследовании было диагностировано гемодинамически незначимое атеросклеротическое поражение каротидных артерий со стенозированием просвета сосуда до 70-75%. При ультразвуковой визуализации у всех пациентов было выявлено наличие признаков нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ) в разных сочетаниях, кроме кровоизлияния. Однозначно визуализировать факт свершившегося кровоизлияния в структуре АСБ не удалось.

**Заключение.** Несмотря на высокую информативность УЗИ, не представляется возможным ответить на все клинические вопросы посредством использования одного диагностического метода. На данный момент отсутствует классификация признаков нестабильности, отражающая "итоговую" эмболоопасность АСБ, что позволило бы пересматривать тактику ведения бессимптомных пациентов. Необходимо более детальное изучение процессов дестабилизации в структуре АСБ с использованием различных методов визуализации.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование, атеросклеротическая бляшка, признаки нестабильности, атеросклероз, каротидный стеноз.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

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

Зайцев Д. Е. — аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ORCID: 0000-0003-4991-9774, Лепёхина А. С.\* — ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ORCID: 0000-0002-3805-8430, Труфанов Г. Е. — д.м.н., профессор, г.н.с. научно-исследовательского отдела лучевой диагностики, зав. кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации, ORCID: 0000-0002-1611-5000.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
anna20.04.1994@yandex.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренние сонные артерии, ОСА — общие сонные артерии, КИМ — комплекс интима-медиа.

Рукопись получена 05.11.2019

Рецензия получена 11.11.2019

Принята к публикации 11.11.2019



**Для цитирования:** Зайцев Д. Е., Лепёхина А. С., Труфанов Г. Е. Ультразвуковая семиотика признаков дестабилизации атеросклеротических бляшек сонных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):70–75  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-70-75

## Ultrasound signs of atherosclerotic plaques destabilization in carotid arteries

Zaitsev D. E., Lepekhina A. S., Trufanov G. E.

**Aim.** To assess the ultrasonography role for diagnosis of atherosclerotic lesions of the extracranial carotid arteries.

**Material and methods.** The study was conducted on the basis of the St. Petersburg Mariinsky Hospital. A total of 855 patients who were admitted to the regional vascular center due to ischemic stroke or transient ischemic attack were examined. The mean age of the patients was 68 years (min 18, max 107). All patients underwent ultrasound of the carotid arteries.

**Results.** In 570 (66,6%) patients with neurological symptoms (according to clinical and neurological examination), hemodynamically insignificant carotid artery lumen stenosis up to 70-75% was revealed. Ultrasound imaging in all patients revealed signs of atherosclerotic plaque (ASP) instability in various combinations, except for hemorrhage. It was not possible to clearly visualize the finished hemorrhage in the ASP structure.

**Conclusion.** Despite the high informative value of ultrasound, it is not possible to answer all clinical questions with its single use. At the moment, there is no classification of instability signs, reflecting the ASP embolism risk. It needs for paternal change the management of asymptomatic patients. More detailed study of ASP destabilization using various visualization methods is necessary.

**Key words:** ultrasound, atherosclerotic plaque, instability signs, atherosclerosis, carotid stenosis.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Zaitsev D. E. ORCID: 0000-0003-4991-9774, Lepekhina A. S. ORCID: 0000-0002-3805-8430, Trufanov G. E. ORCID: 0000-0002-1611-5000.

**Received:** 05.11.2019 **Revision Received:** 11.11.2019 **Accepted:** 11.11.2019

**For citation:** Zaitsev D. E., Lepekhina A. S., Trufanov G. E. Ultrasound signs of atherosclerotic plaques destabilization in carotid arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):70–75. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-70-75

С конца XX века и по сегодняшний день патология сердечно-сосудистой системы стоит на первом месте по смертности. Данный показатель, в силу различных причин, постоянно увеличивается. В настоящее время ежегодно регистрируется около 15 млн смертей вследствие сосудистых катастроф (инфаркты и инсульты). Прогнозы Всемирной организации здравоохранения неутешительны — всего через 10-15 лет смертность по данной группе заболеваний превысит 23,6 млн случаев в год. В структуре смертности от сердечно-сосудистой патологии на первом месте стоит ишемическая болезнь сердца (ИБС), на втором — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Данная группа заболеваний стоит на первом месте по инвалидизации населения (до трети от всех зарегистрированных инсультов). Заболеваемость в крупных городах России достигает 550 случаев на 100 тыс. населения в год [1-3]. До 85% всех ОНМК имеют ишемический характер, из которых, по одним данным, до 20% [1, 4], по другим до 30-40% [5, 6] случаев связаны с наличием АСБ в экстракраниальных отделах каротидных артерий. Большинство авторов отмечают возникновение острого нарушения мозгового кровообращения на фоне отсутствия в анамнезе какой-либо неврологической симптоматики (до 80% всех ОНМК), в связи с чем требуется проведение активных скрининговых исследований среди пациентов старших возрастных групп и у пациентов с наличием ИБС и генерализованного атеросклероза.

В настоящее время, как правило, вопрос о назначении оперативного лечения гемодинамически значимой атеросклеротической бляшки (АСБ) возникает при стенозировании общей (ОСА) и/или внутренней (ВСА) сонных артерий более чем на 75%. В то же время, большая часть инсультов регистрируется на фоне гемодинамически незначимых стенозов. Танащян М. М. и др. (2009) установили значимость взаимосвязи возникновения неврологической симптоматики и структуры АСБ, состоянием её покрышки, при том что степень стенозирования артерии не явилась достоверным фактором прогнозирования инсульта [7]. Соответственно, не теряет актуальности важный диагностический вопрос своевременного выявления при помощи различных методов лучевой диагностики процессов дестабилизации АСБ с площадью стенозирования артерии менее 70-75% [8, 9].

### Материал и методы

На базе СПб ГБУЗ “Городская Мариинская больница” было обследовано 855 пациентов, доставленных в приемный покой службой скорой медицинской помощи с диагнозами: ОНМК и транзиторная ишемическая атака (ТИА). Всем больным было проведено ультразвуковое исследование экстракраниаль-

ных отделов каротидных артерий. С этой целью использовали аппарат экспертного класса Logiq Vivid E95 с применением стандартных режимов: двумерная визуализация АСБ в В-режиме, цветовое и энергетическое доплеровское картирование для выявления кровоизлияния в бляшку как наиболее опасного признака нестабильности, импульсно-волновой доплеровский режим для определения функционального состояния сосудистого русла и гемодинамических изменений в области стенозирования. Применяли линейный датчик с изменяемой УЗ-частотой от 8,5 до 12 МГц. Полученные данные заносили в стандартный протокол с отображением площади стеноза просвета ОСА в области бифуркации и, при наличии АСБ, в области устья и средней трети, а также ВСА в областях, доступных для визуализации. Подсчет процента стенозирования проводили по общепринятой формуле в соответствии с европейскими рекомендациями по каротидной хирургии (European Carotid Surgery Trialists, 1998). В протоколе указывали размеры и структуру АСБ, наличие или отсутствие функциональных изменений в виде повышения/понижения линейной скорости кровотока в наиболее стенозированной части артерии, до и после нее, признаки нестабильности бляшки. Ультразвуковое исследование всем пациентам проводили в положении лежа на спине.

При планировании данной работы были определены следующие критерии невключения:

- наличие каротидной эндартерэктомии или стентирования каротидных артерий в анамнезе,
- наличие гемодинамически значимых извитостей хода каротидных артерий,
- наличие гипоплазии каротидных артерий,
- пациенты с геморрагическим инсультом.

Для определения особенностей строения АСБ и описания бляшек применяли классификацию Куликова В. П. и др. (2011):

1. Гомогенная гиперэхогенная бляшка.
2. Гомогенная гипоехогенная бляшка.
3. Гетерогенная, преимущественно гипер- или гипоехогенная бляшка.
4. Кальцинированная бляшка.

В немногочисленных публикациях отмечены возможности ультразвукового исследования (УЗИ) в выявлении процессов дестабилизации в атеросклеротической бляшке, характеризующихся определенными изменениями. В основном описываются кровоизлияния в бляшку и изъязвления покрышки как наиболее опасные осложнения [10, 11].

Всеми пациентами, либо их законными представителями, было подписано информированное согласие на проведение исследования. Данная работа была одобрена этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” (от 12.02.2018г, протокол № 41).

Таблица 1

Распределение больных по возрасту

Возрастная группа, лет	Количество пациентов
18-19	1
20-29	8
30-39	19
40-49	52
50-59	149
60-69	227
70-79	212
80-89	162
90-99	23
100-107	2

Таблица 2

Наличие признаков нестабильности АСБ

Признак нестабильности	Количество
Неоднородная структура	569
Гипоэхогенная структура	88
Гипоэхогенные включения	85
Слоистость	112
Муральный рост	30
Неровная покрышка	265
Изъязвление покрышки	24
Кровоизлияние в АСБ	-
Кальциноз	342

Распределение АСБ по форме



Рис. 1. Распределение АСБ по форме.

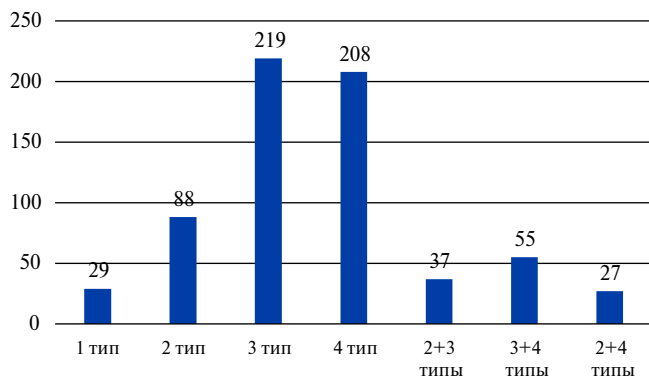


Рис. 2. Распределение АСБ по типам.

## Результаты

В ходе проведения исследования было обследовано 855 пациентов (378 мужчин (44,2%) и 477 женщин (55,8%)). Из них больных с инсультом оказалось 752 (331 мужчин (44%) и 421 женщин (56%)), с ТИА — 103 (47 мужчин (45,6%) и 56 женщин (54,4%)).

При сборе анамнеза активно предъявляли жалобы в неврологическом плане перед свершившимся эпизодом ОНМК/ТИА 482 (56,3%) человек. Средний возраст пациентов составил 68 лет, минимальный 18 лет, максимальный 107 лет.

Из таблицы 1 видно, что 51,3% всех обследованных больных относятся к возрастным группам 60-69 лет и 70-79 лет.

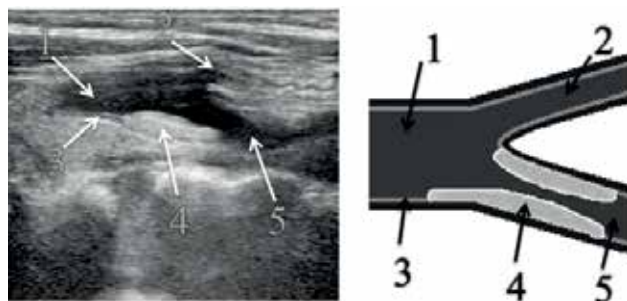


Рис. 3. 1 тип — гомогенная гиперэхогенная АСБ, покрышка ровная, четко визуализируется.

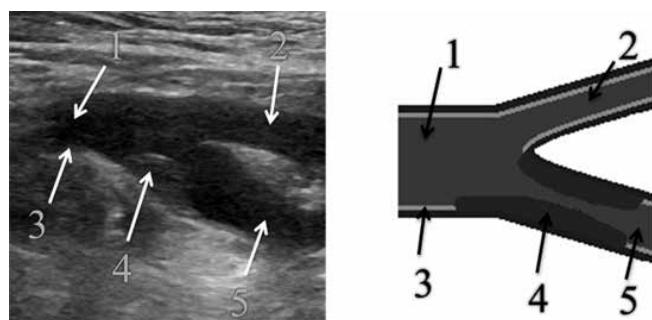
Примечание: 1 — ОСА, 2 — НСА, 3 — КИМ, 4 — АСБ, 5 — ВСА.

По данным УЗИ у 663 (77,5%) пациента было выявлено атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий с перекрытием просвета сосуда от 5% до 100% (окклюзия), из них у 93 (10,9%) больных — гемодинамически значимый стеноз более 70-75% (у мужчин в 3,5 раза чаще); у 489 (73,7%) — двусторонние АСБ каротидных артерий.

По форме были визуализированы следующие типы АСБ: циркулярные — 109 (16,4%), полуциркулярные — 171 (25,8%), локальные — 205 (31%), одновременное наличие различных АСБ — 178 (26,8%) (рис. 1).

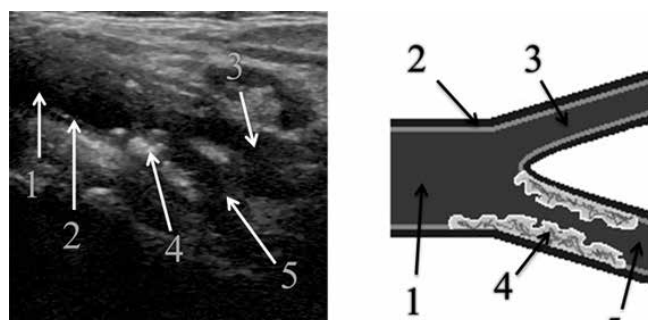
АСБ 1 типа (стабильные, гомогенные гиперэхогенные) определены у 29 (4,4%) больных. У 634 (95,6%) пациентов были выявлены следующие признаки нестабильности структуры бляшки: гетерогенная (>10% объема АСБ) или слоистая структура, гипо- и/или гиперэхогенные включения, гипоэхогенность ≥50% объема, полностью гипоэхогенная АСБ, локальное или диффузное отложение солей кальция, неровность покрышки (наличие углублений), выраженное изъязвление поверхности, муральный рост (табл. 2). При этом достоверно точных кровоизлияний в АСБ по данным УЗИ выявлено не было.

2 тип бляшек был выявлен у 88 обследуемых, 3 тип у 219, 4 тип у 208, сочетание 2 и 3 типов у 37, сочетание 3 и 4 типов у 55, сочетание 2 и 4 типов у 27 больных (рис. 2).



**Рис. 4.** 2 тип — гомогенная гипозоногенная АСБ, бывает анэхогенной, выявляется при использовании цветного или энергетического доплера.

**Примечание:** 1 — ОСА, 2 — НСА, 3 — КИМ, 4 — АСБ, 5 — ВСА.



**Рис. 5.** 3 тип — гетерогенная, преимущественно гиперэхогенная АСБ, покрышка неровная с подрывными краями.

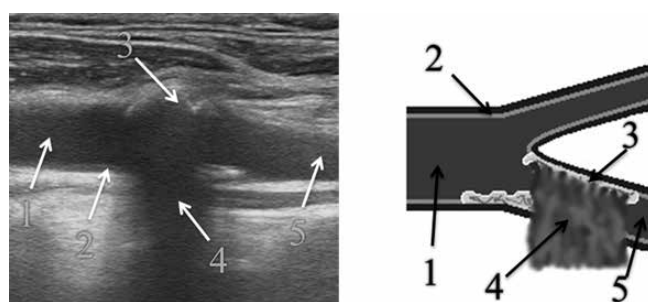
**Примечание:** 1 — ОСА, 2 — КИМ, 3 — НСА, 4 — АСБ, 5 — ВСА.

Типы АСБ представлены на снимках и схемах (рис. 3-6).

В 68 (8%) случаях полностью отсутствовали УЗ-признаки формирования АСБ в каротидных артериях, все исследуемые параметры были в границах допустимой нормы, у 47 (5,5%) больных присутствовали начальные атеросклеротические изменения, у 77 (9%) — диффузные атеросклеротические изменения в виде утолщения комплекса интима-медиа (КИМ) ОСА и ВСА до 1,5 мм.

### Обсуждение

На сегодняшний день УЗИ применяется наиболее часто по сравнению с другими диагностическими методами, позволяющими визуализировать структуру АСБ, определить площади и диаметр стенозирования просвета каротидной артерии и выявить наличие гемодинамических изменений. Данный метод визуализации обладает неоспоримыми преимуществами: отсутствие каких-либо негативных эффектов на организм человека (дискомфорт для пациента ограничен только необходимостью неподвижно пролежать небольшое количество времени), удобство и относительная простота использования, возможность применения на всех этапах госпитализации и в условиях любого отделения. Однако, как и любой другой метод лучевой диагностики, УЗИ имеет ряд ограничений и недостатков: значительное снижение информативности при визуализации кальцинированных бляшек IV типа с выраженной акустической тенью, трудности при обследовании пациентов с короткой шеей и значительным количеством подкожно-жировой клетчатки, высокой бифуркацией ОСА и другими конституционально-анатомическими особенностями. Что касается выявления признаков нестабильности бляшки, то при проведении УЗИ достаточно сложно установить факт наличия кровоизлияния в АСБ, изъязвление её поверхности, хотя данный метод, несмотря на значительный технический прогресс, продолжает оставаться аппаратно- и операторозависимым [2, 3, 6, 7, 9-11].



**Рис. 6.** 4 тип — АСБ с отложением в структуре солей кальция, которые способствуют рассеиванию ультразвуковых волн с формированием акустической тени, которая значительно осложняет исследование.

**Примечание:** 1 — ОСА, 2 — КИМ, 3 — АСБ, 4 — акустическая тень, 5 — ВСА.

В отечественных публикациях стала появляться информация об опыте применения УЗИ в качестве основного метода по выявлению процессов дестабилизации АСБ. Однако подавляющее большинство исследований направлено на выявление наиболее опасных в плане эмбологенности осложнений (кровоизлияние, изъязвление покрышки, её разрыв с последующей флотацией в просвете сосуда). При этом, как исследователями, так и клиническими специалистами игнорируются на первый взгляд менее значимые признаки нестабильности, такие как неоднородность структуры либо её слоистость, неровность контура, муральный рост, различное по интенсивности отложение солей кальция.

У отечественных исследователей появился опыт применения ультразвукового метода исследования с использованием контрастного усиления для повышения информативности визуализации атеросклеротического поражения экстракраниального отдела сонных артерий. Контрастное усиление можно отнести к дополнительному аппаратному режиму, который делает возможным более детальное исследование состояния покрышки бляшки, визуализацию процесса неоваскуляризации внутри структуры АСБ, как одного из основных процессов, ведущих к дестабилизации. Благодаря применению контра-



стирования можно достигнуть снижения субъективности заключения по данному вопросу [12]. Однако определенные недостатки не позволяют внедрить контрастное усиление в общую практику рутинных УЗИ. Появляется необходимость в приобретении специального препарата, дополнительных расходных материалов для внутривенного введения, задействования в исследовании медицинской сестры и, собственно, ультразвукового аппарата экспертного класса с установкой производителем дополнительного программного обеспечения, что не может не сказаться негативным образом на конечной стоимости исследования.

Некоторое количество исследователей в своих публикациях упоминает о значительной информативности 3D-реконструкций при использовании УЗИ в сравнении с простым двумерным методом. 3D-режим делает возможным объемную визуализацию интересующей области, совмещая в режиме реального времени 2D-изображения из нескольких плоскостей. По определению степени стенозирования брахиоцефальных артерий большое многоцентровое исследование возможностей 3D и обычного УЗИ показало данные по чувствительности на уровне 93% vs 85%, специфичности 83% для двух методов, прогностической ценности положительного результата 82% для двух методов и прогностической ценности отрицательного результата 98% vs 95%, соответственно [13]. Однако для 3D-реконструкции характерны аналогичные слабые стороны, что и для обычного УЗ-метода: субъективность описания выявленных изменений, зависимость от возможностей аппарата, конституции пациента, потребность в специальном датчике [14].

### **Заключение**

Проблема ведения пациентов с асимптомными каротидными стенозами как никогда актуальна. Вопрос назначения каротидной эндартерэктомии или стентирования ОСА и ВСА не перестает обсуждаться. В связи с этим, на диагностическую

службу возлагается важная задача своевременного выявления подобных стенозов (скрининг групп риска) и помощи клиническим специалистам в разработке показаний к оперативному лечению путем проведения лучевых методов визуализации. Одним из таких критериев, постепенно выходящих на главный план, является наличие в АСБ процессов дестабилизации.

Таким образом, УЗИ, несмотря на высокие показатели чувствительности и специфичности в выявлении атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий, как и любой другой метод лучевой диагностики, имеет ряд достоинств и недостатков. Информативность УЗИ в определении признаков нестабильности значительно варьирует в зависимости от используемого аппарата, квалификации врача, конституции пациента, структурных особенностей АСБ. В связи с чем, при возникновении диагностических трудностей необходимо назначение более объективных и высокоразрешающих методов лучевой диагностики.

Вероятность возникновения ОНМК или ТИА в значительной степени определяется процессами дестабилизации, протекающими в АСБ. Несмотря на общие патогенетические механизмы формирования признаков нестабильности (воздействие повреждающих факторов на сосудистую стенку, формирование воспалительной реакции, процессы неоваскуляризации), все они различаются по степени эмбологенности. Следовательно, является актуальным определение эмболоопасности каждого признака в отдельности и их совокупности по данным различных диагностических методов. Принимая во внимание полученные данные, необходимо учитывать даже, на первый взгляд, незначительные изменения в виде неоднородности структуры АСБ и неровности контура покрышки.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. National guidelines for the treatment of patients with brachiocephalic artery disease. Moscow. 2013. 72 p. (In Russ.) Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Москва. 2013. 72 с. [http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations\\_brachiocephalic.pdf](http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf)
2. Kuntsevich GI. Ultrasound and morphological characteristics of atherosclerotic plaques removed during carotid endarterectomy. *Functional diagnostics*. 2011;4:3-10. (In Russ.) Кунцевич Г.И. Ультразвуковая и морфологическая характеристика атеросклеротических бляшек, удаленных при каротидной эндартерэктомии. *Функциональная диагностика*. 2011;4:3-10.
3. Markus HS, King A, Shipley M, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2010;9:663-71. doi:10.1016/S1474-4422(10)70120-4.
4. Arai D, Yamaguchi S, Murakami M, et al. Characteristics of carotid plaque findings on ultrasonography and black blood magnetic resonance imaging in comparison with pathological findings. *Acta neurochirurgica*. 2011;112:15-9. doi:10.1007/978-3-7091-0661-7\_3.
5. Kukharchuk VV, Tararak EM. Atherosclerosis: from A.L. Myasnikov to the present day. *Cardiological Bulletin*. 2010; 5: 12-20. (In Russ.) Кухарчук В.В., Тарарак Э.М. Атеросклероз: от А.Л. Мясникова до наших дней. *Кардиологический вестник*. 2010;5:12-20.
6. Khripun AI, Pryamikov AD, Mironkov AB, et al. Surgical tactics in patients with bilateral stenosis of internal carotid artery. *Annaly khirurgii*. 2015;5:5-10. (In Russ.) Хрипун А.И., Прямыков А.Д., Миронков А.Б. и др. Хирургическая тактика у пациентов с двусторонним поражением внутренней сонной артерии. *Анналы хирургии*. 2015;5:5-10.
7. Tanashyan MM, Lagoda OV, Klimenko IS, et al. Asymptomatic carotid stenosis: another look at the problem. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2009;2:17-20. (In Russ.) Танашян М.М., Лагода О.В., Клименко И.С. и др. Асимптомные стенозы сонных артерий: еще один взгляд на проблему. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009;2:17-20.
8. Gulevskaya TS, Kuntsevich GI, Tanashyan MM, et al. Ultrasonic and morphological characteristics of atherosclerotic plaques removed during carotid endarterectomy. *Functional diagnostics*. 2011;4:3-10. (In Russ.) Гулевская Т.С., Кунцевич Г.И., Танашян М.М. и др. Ультразвуковая и морфологическая характеристика атеросклеротических бляшек, удаленных при каротидной эндартерэктомии. *Функциональная диагностика*. 2011;4:3-10.
9. Pogorelova OA, Tripoten MI, Guchaeva DA, et al. Signs of instability of atherosclerotic plaque in the carotid arteries in patients with acute coronary syndrome according to ultrasound duplex scanning. *Kardiologiya*. 2017;12:5-15. (In Russ.) Погорелова О.А., Трипотень М.И., Гучаева Д.А. и др. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиология*. 2017;12:5-15. doi:10.18087/cardio.201712.1006.
10. Salem MK, Bown MJ, Sayers RD, et al. Identification of Patients with a Histologically Unstable Carotid Plaque Using Ultrasonic Plaque Image Analysis. *Eur. J. of Vascular & Endovascular Surgery*. 2014;48(2):118-25. doi:10.1016/j.ejvs.2014.05.015.
11. Picano E, Paterni M. Ultrasound Tissue Characterization of Vulnerable Atherosclerotic Plaque. *Int J Mol Sci*. 2015;16:10121-33. doi:10.3390/ijms160510121.
12. Chechetkin AO, Druina LD, Evdokimenko AN, et al. New approaches to assessing signs of instability of atherosclerotic plaque in the carotid arteries. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2017;1:47-54. (In Russ.) Четчин А.О., Друина Л.Д., Евдокименко А.Н. и др. Новые подходы к оценке признаков нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;1:47-54.
13. Touboul PJ, Hernandez-Hernandez R, Cucukoglu S, et al. Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007;23(5):557-67. doi:10.1007/s10554-006-9197-1.
14. Koshurnikova MV, Balakhonova TV, Karpov YA. The possibilities of ultrasound three-dimensional visualization in the study of the size and structure of an atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2013;4:31-8. (In Russ.) Кошурникова М.В., Балахонova Т.В., Карпов Ю.А. Возможности ультразвуковой трехмерной визуализации при изучении размеров и структуры атеросклеротической бляшки. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;4:31-8.

https://russjcardiol.elpub.ru  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-76-86

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Фармакоэкономическое исследование применения комбинированной терапии ривароксабаном с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или заболеванием периферических артерий

Погосова Н.В.<sup>1</sup>, Панов А.В.<sup>2</sup>, Куликов А.Ю.<sup>3</sup>, Серпик В.Г.<sup>3</sup>, Куликов В.А.<sup>3</sup>

**Цель.** Провести сравнительную оценку экономических последствий применения комбинации ривароксабана с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и монотерапии АСК у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или заболеванием периферических артерий (ЗПА).

**Материал и методы.** Основываясь на опубликованных результатах крупного международного многоцентрового плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования COMPASS, была разработана модель, в рамках которой были оценены клинические исходы применения комбинированной терапии ривароксабаном и АСК в сравнении с монотерапией АСК, а также рассчитаны экономические последствия с помощью следующих методов: анализ затрат, анализ "затраты-эффективность" и анализ "влияния на бюджет" в течение двух лет. В анализе были учтены как прямые медицинские затраты (затраты на терапию, госпитализации по причине осложнений, стоимость реабилитации), финансируемые в рамках системы обязательного медицинского страхования, так и не прямые затраты (потеря ВВП вследствие утраты трудоспособности или смерти). Расчет результатов приведен на когорту из 100 тыс. пациентов с ИБС и/или ЗПА.

**Результаты.** Моделирование клинических исходов на 100 тыс. пациентов на основе данных COMPASS показало сокращение количества случаев мозгового инсульта на 649 случаев, инфаркта миокарда — на 301 случай, ампутаций конечностей — на 478 случаев, смертей от сердечно-сосудистых заболеваний — на 476 случаев при применении комбинированной терапии ривароксабаном и АСК по сравнению с монотерапией АСК. Анализ "затраты-эффективность" показал, что комбинированная терапия ривароксабаном и АСК имеет большую клиническую эффективность, при этом применение данной терапии характеризуется меньшими затратами в сравнении с применением монотерапии АСК. Анализ "влияния на бюджет" показал, что перевод 100 тыс. пациентов с ИБС и/или ЗПА с лекарственной терапии АСК на комбинированную терапию ривароксабаном и АСК приводит к экономии бюджетных средств в размере 1026 млн руб. за 2 года за счет сокращения числа случаев сердечно-сосудистых событий.

**Заключение.** В результате фармакоэкономического моделирования установлено, что применение комбинации ривароксабан + АСК в сравнении с монотерапией АСК у пациентов с ИБС и/или ЗПА позволяет не только предотвратить развитие большего количества осложнений основных заболеваний, но и приводит к экономии денежных средств, несмотря на изначально более высокую стоимость фармакотерапии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, ривароксабан, ацетилсалициловая кислота, анализ "затраты-эффективность", анализ "влияния на бюджет".

**Конфликт интересов.** Данный фармакоэкономический анализ выполнен при поддержке АО "Байер". АО "Байер" не оказывало какого-либо влияния на дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Погосова Н.В. — д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе и профилактической кардиологии, ORCID: 0000-0002-4165-804X, Панов А.В. — д.м.н., профессор, зав. НИО ишемической болезни сердца, врач высшей категории, ORCID: 0000-0002-6654-4081, Куликов А.Ю.\* — д.з.н., к.м.н., профессор кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, ORCID: 0000-0002-7025-1185, Серпик В.Г. — к.ф.н., доцент кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, ORCID: 0000-0002-6896-2842, Куликов В.А. — аспирант кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, ORCID: 0000-0002-1396-6395.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 7677041@mail.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОМС — обязательное медицинское страхование, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СМП — скорая медицинская помощь, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 05.11.2019

Рецензия получена 11.11.2019

Принята к публикации 11.11.2019



**Для цитирования:** Погосова Н.В., Панов А.В., Куликов А.Ю., Серпик В.Г., Куликов В.А. Фармакоэкономическое исследование применения комбинированной терапии ривароксабаном с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или заболеванием периферических артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):76–86  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-76-86

## Pharmacoeconomic study of rivaroxaban and acetylsalicylic acid combination use in patients with coronary artery disease and/or peripheral artery disease

Pogosova N. V.<sup>1</sup>, Panov A. V.<sup>2</sup>, Kulikov A. Yu.<sup>3</sup>, Serpik V. G.<sup>3</sup>, Kulikov V. A.<sup>3</sup>

**Aim.** Comparative assessment of the economic results of rivaroxaban/acetylsalicylic acid (ASA) combination and ASA monotherapy use in patients with coronary artery disease (CAD) and/or peripheral artery disease (PAD).

**Material and methods.** Based on the results of a large international multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial COMPASS, a model that evaluated the

clinical outcomes of rivaroxaban/ASA combination and ASA monotherapy was formed. The economic results using cost and cost-effectiveness analyses, and budget impact analysis for two years were also calculated. The analysis took into account both direct medical costs (expenses for treatment, hospitalization due to complications, rehabilitation) financed under the compulsory health insurance, as

well as indirect costs (loss of GDP due to disability or death). The calculation was made by accounting 100,000 patients with CAD and/or PAD.

**Results.** Modeling of clinical outcomes per 100,000 patients based on COMPASS results showed a decrease of stroke prevalence by 649 cases, myocardial infarction — 301 cases, amputations — 478 cases, cardiovascular mortality — 476 cases when using rivaroxaban/ASA combination compared with ASA monotherapy. The cost-effectiveness analysis showed that rivaroxaban/ASA combination has greater clinical efficacy and lower costs in comparison with ASA monotherapy. Budget impact analysis showed that the switching of 100,000 patients with CAD and/or PAD from ASA monotherapy to rivaroxaban/ASA combination leads to budget savings of 1,026 million rubles in two years. This is due to a decrease in the incidence of cardiovascular events.

**Conclusion.** It was found that the use of a rivaroxaban/ASA combination in comparison with ASA monotherapy in patients with CAD and/or PAD can both decrease a number of complications and lead to cost savings, despite the initially higher cost pharmacotherapy.

**Key words:** coronary artery disease, peripheral arterial disease, rivaroxaban, acetylsalicylic acid, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis.

**Conflicts of interest.** The current pharmacoeconomic analysis was performed with the support of AO Bayer. AO Bayer did not impact on the design of the study, analysis and interpretation of the results.

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; <sup>2</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>3</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Pogosova N.V. ORCID: 0000-0002-4165-804X, Panov A.V. ORCID: 0000-0002-6654-4081, Kulikov A. Yu. ORCID: 0000-0002-7025-1185, Serpik V.G. ORCID: 0000-0002-6896-2842, Kulikov V.A. ORCID: 0000-0002-1396-6395.

**Received:** 05.11.2019 **Revision Received:** 11.11.2019 **Accepted:** 11.11.2019

**For citation:** Pogosova N.V., Panov A.V., Kulikov A. Yu., Serpik V.G., Kulikov V.A. Pharmacoeconomic study of rivaroxaban and acetylsalicylic acid combination use in patients with coronary artery disease and/or peripheral artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):76–86. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-12-76-86

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин смертности в мире [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2016г >30% всех смертей (17 млн) в мире наступило вследствие ССЗ, и к 2030г число сердечно-сосудистых смертей увеличится до 23,6 млн за 1 год [2].

Показатель смертности от ССЗ в России остается одним из самых высоких в Европе и мире: в 2018г составил 573,6 случаев на 100 тыс. населения [3]. ССЗ в нашей стране являются причиной более чем 46% смертей, из них более половины связано с ишемической болезнью сердца (ИБС), от которой ежегодно умирают около 450 тыс. человек [3, 4]. Каждый год в России регистрируется около 1 млн новых случаев ИБС [4, 5]. По состоянию на 2017г было зарегистрировано 7 763 340 пациентов с ИБС, среди которых только 185 734 пациента с острыми формами ИБС (острый инфаркт миокарда (ИМ) и повторный ИМ), остальные — это пациенты с хронической формой ИБС [5].

Средний возраст пациентов с ИБС составляет 68 лет [6]. Однако в последнее время наблюдается тенденция к увеличению показателей заболеваемости среди населения моложе 65 лет, что повышает актуальность профилактики и лечения ИБС, особенно, на фоне увеличения пороговых значений трудоспособного возраста. Так, по данным российского регистра пациентов с хронической ИБС было показано, что доля пациентов трудоспособного возраста составляет около 30% среди женщин и 63% среди мужчин [7]. При этом во всем мире, согласно исследованию о глобальном бремени болезней, ИБС вносит наибольший вклад в потерю трудоспособности пациентов вследствие смерти или инвалидности в сравнении с другими нозологиями [8].

Основной причиной развития ИБС является атеросклеротическое поражение коронарных артерий [8]. Вместе с тем атеросклероз представляет собой сис-

темный процесс, который затрагивает и другие сосудистые бассейны, что сопровождается развитием заболеваний периферических артерий (ЗПА), от которых страдают >220 млн людей по всему миру [9, 10]. При этом следует отметить, что среди пациентов с клиническим атеросклерозом, принимающих стандартную терапию, включающую ацетилсалициловую кислоту (АСК), 89% имеют только ИБС, 22% — только ЗПА и 12% — сочетание ИБС и ЗПА [10].

Пациенты с ИБС и ЗПА имеют очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [11, 10]. Так, при проведении стандартной лекарственной терапии, включающей АСК, у 16% пациентов отмечаются ИМ, мозговой инсульт или смерть, а также тяжелые поражения нижних конечностей, в том числе ампутации конечности по данным 2-3-летнего наблюдения [10].

Высокий уровень заболеваемости ИБС и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов, особенно при вовлеченности в патологический процесс других сосудистых бассейнов, подчеркивают значимость проблемы ИБС и ЗПА для России в целом. В то же время на фоне значительного вклада ИБС в смертность от болезней системы кровообращения актуальность проблемы ИБС и ЗПА возрастает в свете целей по снижению смертности от ССЗ к 2024г (до 450 случаев на 100 тыс. населения), поставленных Указом Президента [12] и отраженных в целевых показателях национального проекта “Здравоохранение” и федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” [13]. В рамках реализации поставленных целей особую значимость приобретают мероприятия по проведению эффективной профилактики ССЗ, в том числе с использованием лекарственной терапии.

В настоящее время с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической ИБС и ЗПА рекомендуется назначение АСК



в низких дозах. В случае непереносимости АСК может быть назначен клопидогрел [14, 15]. При этом постоянный прием двойной антитромбоцитарной терапии (АСК в сочетании с клопидогрелом или тикагрелором) при хронической ИБС не рекомендуется в связи с высоким риском кровотечений [14]. Тем не менее, несмотря на предпринимаемые меры, риск развития сердечно-сосудистых осложнений остается высоким [10].

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования COMPASS по оценке эффективности и безопасности применения комбинированной терапии ривароксабаном и АСК в сравнении с монотерапией АСК у пациентов с ИБС и/или ЗПА, показавшего статистически значимое снижение риска мозгового инсульта, сердечно-сосудистой смерти и ИМ на 24% [16], открывают новые перспективы в лечении пациентов с ИБС и ЗПА в России с учетом поставленных целей по снижению смертности от ССЗ и увеличению продолжительности жизни на ближайшие 5 лет [12].

Данное показание (лечение хронической ИБС и ЗПА) уже внесено в утвержденную инструкцию по медицинскому применению ривароксабана, согласно которой 2,5 мг препарата применяют 2 раза/сут. для профилактики мозгового инсульта, ИМ и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактики острой ишемии конечностей и смерти от всех причин в составе комбинированной терапии с АСК. Согласно европейским клиническим рекомендациям, комбинированная терапия ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. в сочетании с АСК рекомендована для лечения пациентов с хронической ИБС с умеренным и высоким риском ишемических событий и низким риском развития кровотечений (уровень рекомендаций Па-Пб) [17, 18].

Появление нового подхода в лечении данной категории больных в условиях ограниченности бюджетных средств обуславливает актуальность оценки экономических последствий применения комбинированной терапии ривароксабаном и АСК для лечения пациентов с хронической ИБС и/или ЗПА. В связи с этим целью данной работы было проведение фармакоэкономического исследования применения ривароксабана в комбинации с АСК в сравнении со стандартной терапией АСК в отечественных условиях.

### Материал и методы

При построении модели были использованы следующие методы: оценка количества предотвращенных случаев, анализ затрат, анализ “затраты-эффективность” и анализ “влияния на бюджет”. Моделирование было проведено на основе калькулятора, разработанного в программном пакете MS Excel, и включало в себя сравнение комбинированной терапии ривароксабаном + АСК и монотерапии АСК.

**Анализ эффективности.** На первом этапе фармакоэкономического исследования в ходе информационного поиска был проведен анализ сравнительной эффективности применения ривароксабана и АСК у пациентов с ИБС и/или ЗПА. Информационный поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ) проводился в базах данных PubMed, Cochrane и других открытых источниках с использованием следующих ключевых слов: “ишемическая болезнь сердца”, “заболевания периферических артерий”, “атеросклероз”, “атеротромбоз”, “ривароксабан”, “ацетилсалициловая кислота”. Оценка найденных публикаций была проведена по следующим критериям отбора: наличие прямого сравнения комбинации ривароксабана и АСК с монотерапией АСК, полный текст представленной публикации, английский или русский язык, исключение множественных публикаций.

По результатам поиска в качестве источника данных об эффективности и безопасности комбинации ривароксабан + АСК и монотерапии АСК было выбрано двойное слепое, рандомизированное исследование COMPASS [16, 19], в котором представлено сравнение эффективности трех схем лекарственной терапии: ривароксабан + АСК, монотерапия АСК и монотерапия ривароксабаном у 27 395 пациентов с ИБС и/или ЗПА. Пациенты в первой группе получали терапию ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут. в комбинации с АСК 100 мг 1 раз/сут. и плацебо. Пациенты во второй группе получали терапию АСК 100 мг 1 раз/сут. и плацебо, а пациенты в третьей группе получали терапию ривароксабаном 5 мг 2 раза/сут. и плацебо. Далее будут рассматриваться данные об эффективности и безопасности терапии в первой и второй группах исследования.

Первичная конечная точка эффективности в данном РКИ была комбинированной и включала сердечно-сосудистую смерть (смерть от ССЗ), мозговой инсульт и ИМ. Первичной конечной точкой безопасности являлись большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis — Международного общества тромбоза и гемостаза). В качестве больших кровотечений расценивались смертельные кровотечения, кровотечения в критические органы, сопровождающиеся клиническими проявлениями, а также кровотечения в области хирургического вмешательства, по поводу которых требовалась повторная операция, и кровотечения, приводившие к госпитализации (включая пребывание в отделении неотложной помощи, даже если пациент не оставался в стационаре на ночь) [16].

В РКИ были предусмотрены также вторичные конечные точки эффективности: комбинированная конечная точка, включавшая ишемический инсульт, ИМ, острую ишемию конечности или смерть в связи с ИБС; комбинированная конечная точка, включав-

Таблица 1

Частота развития осложнений на терапии ривароксабаном + АСК и АСК по данным исследования COMPASS [16, 19]

Наименование осложнений	Лекарственный препарат		Сравнение комбинации ривароксабана + АСК с монотерапией АСК	
	Ривароксабан + АСК	АСК	Отношение рисков (95% ДИ)	Значение Р
Мозговой инсульт	0,91%	1,56%	0,58 (0,44-0,76)	<0,001
Инфаркт миокарда	1,94%	2,25%	0,86 (0,70-1,05)	0,14
Ампутация конечности	0,20%	0,68%	0,40 (0,20-0,79)	0,007
Большое кровотечение	3,15%	1,86%	1,70 (1,40-2,05)	<0,001
Смерть от ССЗ	1,75%	2,22%	0,78 (0,64-0,96)	0,02

шая ишемический инсульт, ИМ, острую ишемию конечности или сердечно-сосудистую смерть; а также смерть по любой причине. Третичные конечные точки эффективности включали среди прочего ампутацию конечностей [16].

Профиль и характеристика пациентов при фармакоэкономическом моделировании были определены аналогично профилю пациентов в исследовании COMPASS [16, 19] (которое в дальнейшем легло в основу анализа эффективности): возраст старше 18 лет, наличие ИБС или ЗПА, или двух состояний одновременно, для пациентов с ИБС в возрасте <65 лет — документально подтвержденный клинический атеросклероз или реваскуляризация по крайней мере в двух сосудистых бассейнах либо наличие двух дополнительных факторов риска.

В качестве критериев оценки сравнительной эффективности в текущем клинико-экономическом исследовании были взяты следующие показатели: мозговой инсульт, ИМ, большие кровотечения, смерть от ССЗ [16], а также ампутации конечностей [19]. Частота возникновения данных осложнений представлена в таблице 1.

Согласно исследованию COMPASS [20], доля сердечно-сосудистых осложнений, возникающих в первый год, составила 49%, а доля осложнений во второй год — 51%.

Данные исследования COMPASS показали, что комбинированная терапия ривароксабаном и АСК статистически значимо снижает частоту мозговых инсультов, ампутаций конечностей и смерти от ССЗ в сравнении с монотерапией АСК [16].

**Анализ количества предотвращенных осложнений.** Для оценки влияния лечения на ключевые показатели (смерти от ССЗ, мозговой инсульт, ИМ, ампутация конечностей и большие кровотечения) был проведен расчет количества предотвращенных осложнений. Было рассмотрено два сценария: в текущем сценарии 100 тыс. пациентов получают монотерапию АСК, в моделируемом сценарии 100 тыс. пациентов получают терапию ривароксабан + АСК. Количество предотвращенных случаев составляет разницу между количеством осложнений в текущем сценарии и в моделируемом сценарии. Для определения коли-

чества предотвращенных осложнений была использована следующая формула:

$$N_i = 100\,000 \cdot (p_{\text{Рива+АСК}i} - p_{\text{АСК}i}),$$

где  $N_i$  — количество предотвращенных случаев i-осложнения;  $p_{\text{Рива+АСК}i}$  — вероятность возникновения события i-осложнения в группе терапии ривароксабан + АСК;  $p_{\text{АСК}i}$  — вероятность возникновения события i-осложнения в группе монотерапии АСК.

**Анализ затрат.** При проведении анализа затрат были рассчитаны прямые и непрямые затраты. Прямые затраты включали в себя затраты на лекарственную терапию, затраты на лечение осложнений, затраты на реабилитацию после мозгового инсульта, ИМ и ампутации, а также затраты на вызов скорой помощи в случае смерти. Непрямые затраты включали в себя потерю ВВП вследствие потери трудоспособности и смерти. Временной горизонт составил 2 года.

#### *Затраты на лекарственную терапию*

Оба рассматриваемых лекарственных препарата включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Для расчета стоимости терапии были взяты предельные отпускные цены производителя с учетом НДС (10%) по состоянию на 10 июля 2019г: зарегистрированная цена упаковки ривароксабана 2,5 мг № 56 — 2 812,32 руб., 2,5 мг № 28 — 1 406,16 руб. [21]. Исходя из этого, стоимость одной таблетки ривароксабана 2,5 мг составила 55,24 руб.

Для определения стоимости одной таблетки АСК 100 мг была рассчитана средняя стоимость одной таблетки всех лекарственных препаратов с МНН АСК и дозировкой 100 мг. Так, средняя стоимость одной таблетки АСК 100 мг с учетом НДС составила 1,62 руб.

#### *Затраты на лечение осложнений и реабилитацию*

При проведении расчета стоимости лечения осложнений были включены следующие затраты: стоимость вызова скорой медицинской помощи (СМП) при возникновении осложнений и стоимость законченного случая лечения осложнений. Для расчета данных показателей были использованы нормативы финансовых затрат, утвержденные постановлением Правительства РФ от 10.12.2018 № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного

Таблица 2

**Коэффициенты затратоемкости законченных случаев лечения осложнений  
в круглосуточном стационаре для расчета норматива финансовых затрат в рамках ОМС [23]**

Наименование осложнения	Круглосуточный стационар	
	№ КСГ	Среднее значение КЗ
Инфаркт мозга	st15.014, st15.015, st15.016	3,38
Инфаркт миокарда	st13.003	3,48
Большое кровотечение	st25.003, st27.004, st27.010, st25.003, st21.007, st15.013	1,13
Ампутация конечности	st29.011	1,37
Реабилитация после мозгового инсульта	st37.001, st37.002, st37.003, st37.004	3,71
Реабилитация после ИМ	st37.008, st37.009, st37.010	1,47
Реабилитация после ампутации конечности	st37.005, st37.006, st37.007	1,98

**Примечание:** КЗ — коэффициент затратоемкости, КСГ — клиничко-статистическая группа [28].

оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов” (ПГГ на 2019г) [22] и коэффициенты затратоемкости (табл. 2). Согласно ПГГ на 2019г, норматив финансовых затрат одного случая госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств ОМС, составил 30 082,2 руб., а норматив финансовых затрат одного вызова СМП за счет средств ОМС — 2 314 руб.

Следует отметить, что при расчете затрат на вызов СМП в случае инфаркта миокарда была использована стоимость проведения тромболизиса на этапе оказания СМП. Согласно Тарифным соглашениям субъектов Российской Федерации по состоянию на 01.04.2019 среднее значение стоимости проведения тромболизиса на этапе оказания СМП составило 67 551 руб. По данным Территориальных Программ государственных гарантий, доля пациентов с острым и повторным ИМ, которым должна проводиться данная процедура в 2019г составляет 21% в среднем по всем субъектам.

Стоимость одного случая осложнения была рассчитана с учетом того, что медицинская помощь предоставлялась как в рамках ОМС, так и в рамках высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) [22, 23]. Распределение случаев лечения по ОМС и ВМП было взято на основании данных статистики о деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях [24].

Стоимость реабилитации включала в себя только стоимость законченного случая реабилитации пациентов, перенесших соответствующее осложнение. Было принято допущение, что пациенты, перенесшие мозговой инсульт, ИМ и ампутацию, получали реабилитацию в 100% случаев.

#### *Непрямые затраты*

При расчете непрямых затрат была использована доля пациентов с хронической ИБС по возрастным

группам [7], а также распределение населения России по возрастным группам согласно данным Федеральной службы государственной статистики [25].

Учитывая возраст выхода на пенсию в России, доля пациентов в трудоспособном возрасте составила 54%. Доля пациентов в трудоспособном возрасте, которая получает инвалидность в результате мозгового инсульта и ИМ была рассчитана согласно данным Федеральной службы государственной статистики, а именно в результате деления численности лиц в возрасте старше 18 лет, впервые признанных инвалидами по причине болезней системы кровообращения (201 тыс. человек), на количество зарегистрированных больных с этим диагнозом (4 706 тыс. человек) [25]. Таким образом, доля пациентов, теряющих трудоспособность в результате ИМ и мозгового инсульта, составила 4%. Также было принято допущение, что в результате ампутации конечности пациент теряет трудоспособность в 100% случаев. Уровень ВВП на душу населения, согласно данным Федеральной службы государственной статистики, составил 705 422 руб. [25].

**Анализ “влияния на бюджет”.** Анализ “влияния на бюджет” проводился с точки зрения государства и учитывал как прямые, так и непрямые затраты. Горизонт исследования составил 2 года. В ходе расчетов сравнивали два сценария: в текущем сценарии 100 тыс. пациентов получают монотерапию АСК, в моделируемом сценарии 100 тыс. пациентов получают терапию ривароксабан + АСК.

Анализ “влияния на бюджет” выполнялся по следующей формуле:

$$ABB = C0 - C1,$$

где: АБВ — разница в суммарных затратах государства при использовании терапии ривароксабан + АСК по сравнению с монотерапией АСК у выбранной когорты пациентов с ИБС и/или ЗПА, руб.; C0 — суммарные затраты государства на когорту пациентов с ИБС и/или ЗПА, получающих терапию ривароксабан + АСК, руб.; C1 — суммарные затраты государ-

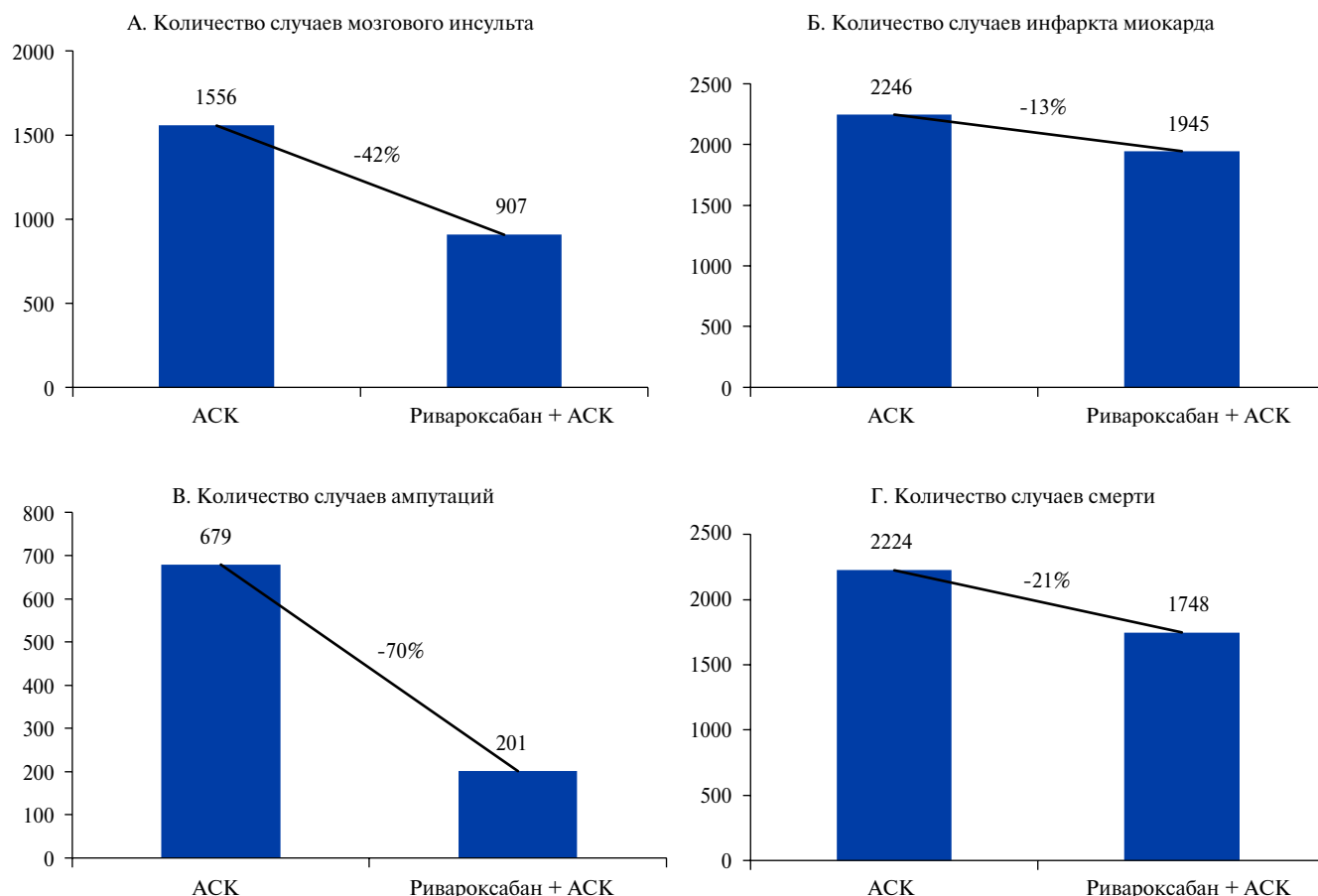


Рис. 1 (А, Б, В, Г). Количество осложнений на 100 тыс. пациентов, получающих терапию АСК в сравнении с терапией ривароксабан + АСК.

ства на когорту пациентов с ИБС и/или ЗПА, получающих терапию АСК, руб. [26].

**Анализ “затраты-эффективность”.** По данным исследования COMPASS, было определено, что терапия ривароксабаном + АСК приводит к снижению количества осложнений в сравнении с монотерапией АСК [16, 19]. Вследствие чего в качестве метода клинико-экономического анализа был выбран анализ “затраты-эффективность”, а критериями эффективности стали такие показатели, как снижение случаев ИМ, мозгового инсульта, ампутации конечности и смерти по причине ССЗ в течение двух лет терапии. Расчет коэффициентов затраты-эффективность проводился по следующей формуле:

$$CER_{ij} = \frac{Cost_{ij}}{Eff_{ij}}$$

где  $CER_{ij}$  — соотношение “затраты/эффективность” при применении варианта терапии  $i$  для  $j$ -критерия эффективности;  $Cost_{ij}$  — расходы на одного пациента при применении варианта терапии  $i$ ;  $Eff_{ij}$  — количество осложнений при применении варианта терапии  $i$  для  $j$ -критерия эффективности.

В качестве критериев эффективности в фармако-экономическом исследовании были выбраны следу-

ющие показатели: частота развития осложнений основного заболевания (мозговой инсульт, ИМ, ампутация конечностей, смерть), а также наличие осложнений терапии (большие кровотечения).

### Результаты

**Анализ количества предотвращенных осложнений.** Расчет количества осложнений у 100 тыс. пациентов в течение двух лет при проведении монотерапии АСК и комбинированной терапии ривароксабаном + АСК представлен на рисунке 1.

Моделирование количества предотвращенных осложнений показало, что при проведении комбинированной терапии ривароксабаном + АСК количество случаев мозгового инсульта снизится на 649 (42%), количество случаев ИМ — на 301 (13%), количество случаев ампутации конечностей — на 478 (70%), количество случаев смерти от ССЗ — на 476 (21%) (рис. 2). В то же время увеличится количество случаев больших кровотечений на 1 284 (69%). Тем не менее, следует отметить, что по данным исследования COMPASS частота развития фатальных и внутричерепных кровотечений не увеличивается: (ривароксабан + АСК vs АСК: отношение рисков (ОР) 1,49, 95% ДИ (0,67-3,33);  $p=0,32$ ; и ОР 1,16 95% ДИ

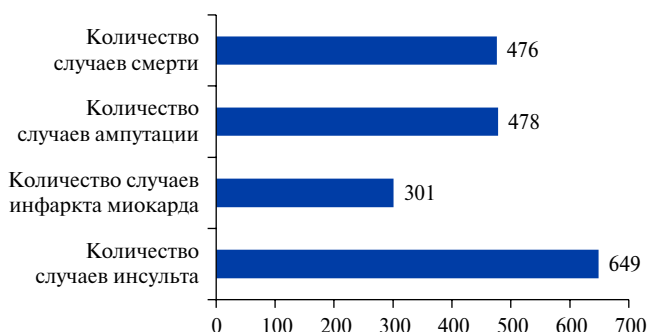


Таблица 3

## Стоимость лекарственной терапии ривароксабаном + АСК и монотерапии АСК, руб.

Схема терапии	Способ применения*	Стоимость терапии		
		За 1 день	За 1 год	За 2 года
Ривароксабан + АСК	Ривароксабан — 2,5 мг 2 раза/сут. АСК — 100 мг 1 раз/сут.	112,10	40 917,20	81 834,41
АСК	АСК — 100 мг 1 раз/сут.	1,62	590,54	1 181,09

**Примечание:** \* — суточная доза была взята из исследования COMPASS [16, 19] и соответствует инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов.



**Рис. 2.** Количество предотвращенных случаев осложнений при переходе 100 тыс. пациентов, получающих терапию АСК, на терапию ривароксабан + АСК.

(0,67–2,00);  $p=0,60$ , соответственно) [19]. В то же время частота развития комбинированных событий (смерть по причине ССЗ, мозговой инсульт, ИМ, фатальное кровотечение или кровотечение в критически значимые органы) статистически значимо ниже на терапии ривароксабаном + АСК (ОР 0,80, 95% ДИ (0,70–0,91);  $p<0,001$ ).

В результате фармакоэкономического моделирования анализа эффективности установлено, что терапия ривароксабаном + АСК является более эффективной в сравнении с монотерапией АСК и позволяет предотвратить большее количество сердечно-сосудистых событий.

**Анализ затрат.** В результате расчета затрат на лекарственную терапию с учетом зарегистрированных предельных отпускных цен было получено, что стоимость одного года комбинированной терапии ривароксабаном + АСК составляет 40 917 руб. на одного пациента или 81 834 руб. — за два года, в то время как стоимость одного года монотерапии АСК составляет 590 руб. или 1 181 руб. за два года (табл. 3).

Результаты расчетов стоимости осложнений и реабилитации представлены в таблице 4. Стоимость осложнений была посчитана согласно условию, что медицинские услуги на лечение данных осложнений оказывались в рамках ОМС и ВМП. Данных по стоимости реабилитации больных с большими кровотечениями не было обнаружено, вследствие чего в расчетах данные затраты не учитывались.

Результаты проведенного анализа затрат на одного пациента с учетом вероятности возникновения

Таблица 4

## Стоимость лечения осложнений и реабилитации на одного человека, руб.

Наименование осложнения	Стоимость одного случая осложнения	Стоимость одного случая реабилитации
Мозговой инсульт	193 650	119 105
Инфаркт миокарда	161 666	47 054
Ампутация конечности	46 267	63 523
Большое кровотечение	38 513	не применимо

осложнений представлены в таблице 5. Временной горизонт составил 2 года.

Согласно полученным результатам, прямые затраты на лечение осложнений и реабилитацию в случае терапии ривароксабаном + АСК по сравнению с монотерапией АСК на одного пациента ниже на 2 701 руб. (24%). Непрямые затраты на одного пациента в случае терапии ривароксабаном + АСК составили 183 568 руб., что на 88 210 руб. ниже, чем в случае монотерапии АСК (271 778 руб.).

**Анализ “влияния на бюджет”.** В таблице 6 представлены результаты анализа влияния на бюджет у симулированной когорты 100 тыс. пациентов со сравнением двух сценариев: монотерапии АСК и комбинированной терапии ривароксабаном и АСК. Согласно данным результатам, терапия ривароксабаном + АСК, несмотря на более высокую стоимость лекарственной терапии в сравнении с терапией АСК, приводит к экономии денежных средств в размере 1 026 млн руб. за два года за счет снижения затрат на лечение сердечно-сосудистых осложнений и снижения инвалидизации пациентов, а именно:

- Затраты на лечение мозгового инсульта ниже на 125,7 млн руб.;
- Затраты на лечение ИМ ниже на 48,7 млн руб.;
- Затраты на ампутацию конечности ниже на 22,1 млн руб.;
- Затраты на реабилитацию после ИМ, мозгового инсульта и ампутации конечности ниже на 121,9 млн руб.;
- Затраты на вызов СМП в случае смерти от ССЗ ниже на 1,1 млн руб.

При этом применение комбинированной терапии сопровождалось снижением не прямых затрат (потери

Таблица 5

Результаты анализа затрат на одного пациента в течение двух лет, тыс. руб.

Затраты с учетом количества осложнений в целом по группе	Затраты в группе пациентов, принимающих АСК			Затраты в группе пациентов, принимающих ривароксабан + АСК		
	1-й год	2-й год	За 2 года	1-й год	2-й год	За 2 года
Затраты на лечение мозгового инсульта	147 646	153 672	301 318	86 055	89 567	175 622
Затраты на лечение инфаркта миокарда	177 946	185 209	363 155	154 070	160 359	314 429
Затраты на лечение больших кровотечений	35 154	36 589	71 743	59 386	61 810	121 196
Затраты на ампутацию конечности	15 391	16 020	31 411	4 549	4 734	9 283
Затраты на реабилитацию	163 734	170 417	334 152	104 018	108 262	212 279
Затраты на вызов скорой помощи в случае смерти от ССЗ	2 522	2 625	5 147	1 982	2 063	4 045
Потери ВВП, вследствие нетрудоспособности	3 654 571	3 803 737	7 458 307	1 400 673	1 457 843	2 858 516
Потери ВВП, вследствие преждевременной смерти	9 662 568	10 056 959	19 719 526	7 594 181	7 904 148	15 498 329
Затраты на изучаемую лекарственную терапию	59 054	59 054	118 109	4 091 720	4 091 720	8 183 441
ВСЕГО	13 918 588	14 484 283	28 402 870	13 496 634	13 880 508	27 377 142

Таблица 6

Результаты анализа влияния на бюджет применения монотерапии АСК в сравнении с комбинированной терапией ривароксабаном и АСК у 100 тыс. пациентов в течение двух лет, руб.

Экономия/дополнительное финансирование по параметрам	Результаты анализа "влияния на бюджет" ("+" — экономия/"—" — дополнительное финансирование)		
	1-й год	2-й год	За 2 года
Лечение мозгового инсульта	61 591 067	64 104 988	125 696 056
Лечение инфаркта миокарда	23 852 559	24 826 133	48 678 692
Лечение больших кровотечений	-24 231 923	-25 220 981	-49 452 905
Ампутация конечностей	10 842 726	11 285 286	22 128 011
Реабилитация в результате мозгового инсульта, инфаркта миокарда и ампутации	59 717 723	62 155 181	121 872 904
Вызов скорой помощи в случае смерти	539 901	561 938	1 101 839
Потери ВВП, вследствие нетрудоспособности	2 253 897 630	2 345 893 452	4 599 791 082
Потери ВВП, вследствие преждевременной смерти	2 068 386 740	2 152 810 689	4 221 197 429
Изучаемая лекарственная терапия	-4 032 666 000	-4 032 666 000	-8 065 332 000
ВСЕГО	Экономия: 421 930 423	Экономия: 603 750 423	Экономия: 1 025 681 108

ВВП по причине потери трудоспособности или смерти) в размере 8 821 млн руб.

Таким образом, анализ влияния на бюджет у 100 тыс. пациентов показал, что сценарий с применением комбинированной терапии ривароксабаном и АСК в сравнении с назначением только АСК приводит к экономии денежных средств в размере 1 026 млн руб. за два года (422 млн руб. — в первый год и 604 млн руб. — во второй год), за счет сокращения затрат на лечение сердечно-сосудистых осложнений ИБС и ЗПА на 270 млн руб. и снижения потерь ВВП вследствие преждевременной утраты трудоспособности пациентов или смерти — на 8 820 млн руб., тогда как стоимость лекарственной терапии при этом увеличивается на 8 065 млн руб.

Дополнительно в таблице 7 отображены результаты анализа "влияния на бюджет" для всех субъектов России с учетом количества пациентов с хронической ИБС в данных субъектах и с учетом Тарифных

соглашений субъектов и Территориальных Программ государственных гарантий.

**Анализ "затраты-эффективность".** Согласно полученным данным, коэффициент "затраты-эффективность" предотвращения по каждому осложнению в группе ривароксабан + АСК ниже, чем в группе АСК. Таким образом, можно сделать вывод о том, что терапия ривароксабаном + АСК характеризуется большей клинической эффективностью и меньшими значениями коэффициента "затраты-эффективность", в результате чего должна стать рекомендуемой доминантной схемой терапии по сравнению с монотерапией АСК [27]. Результаты анализа представлены в таблице 8.

**Выводы.** 1. Применение комбинированной терапии ривароксабана и АСК у 100 тыс. пациентов в сравнении с монотерапией АСК позволяет предотвратить 649 случаев мозговых инсультов, 301 случай ИМ, 478 ампутаций конечностей, 476 случаев смерти

Таблица 7

**Результаты анализа “влияния на бюджет” по субъектам Российской Федерации с учетом количества пациентов с хроническим ИБС в данном субъекте и затрат, согласно Территориальным Программам государственных гарантий и Тарифным соглашениям**

Субъект	Зарегистрировано больных с хронической ИБС в 2017г	Результат анализа “влияния на бюджет” (“+” — экономия; “-” — доп. затраты), руб.
Российская Федерация	4 660 536	47 802 237 284
Алтайский край	84 584	836 796 587
Амурская область	14 850	144 669 479
Архангельская область	43 735	421 436 362
Астраханская область	15 290	148 996 814
Белгородская область	107 635	1 051 680 427
Брянская область	42 531	414 700 943
Владимирская область	42 706	416 496 992
Волгоградская область	127 702	1 249 295 611
Вологодская область	23 781	235 664 809
Воронежская область	77 698	759 185 965
Город Москва	457 929	4 729 367 886
Город Санкт-Петербург	369 247	3 781 393 916
Город Севастополь	36 147	353 126 111
Еврейская автономная область	2 662	28 120 899
Забайкальский край	49 410	500 702 847
Ивановская область	15 865	154 479 205
Иркутская область	34 875	343 004 269
Кабардино-Балкарская Республика	8 693	82 997 081
Калининградская область	39 960	392 668 269
Калужская область	31 559	307 762 990
Камчатский край	8 906	89 706 490
Карачаево-Черкесская Республика	7 414	72 339 271
Кемеровская область	55 284	549 527 886
Кировская область	36 326	356 531 112
Костромская область	29 751	290 423 185
Краснодарский край	136 763	1 360 095 203
Красноярский край	65 360	640 730 267
Курганская область	17 876	175 813 138
Курская область	14 201	138 685 720
Ленинградская область	77 951	783 015 637
Липецкая область	83 906	828 252 025
Магаданская область	2 583	25 254 229
Московская область	234 389	2 299 352 171
Мурманская область	21 810	230 232 219
Ненецкий автономный округ	880	10 358 040
Нижегородская область	112 654	1 097 974 202
Новгородская область	34 842	339 454 006
Новосибирская область	44 930	448 659 194
Омская область	74 277	730 379 353
Оренбургская область	60 661	608 555 105
Орловская область	38 120	374 126 487
Пензенская область	81 208	790 639 592
Пермский край	51 407	500 029 293

Субъект	Зарегистрировано больных с хронической ИБС в 2017г	Результат анализа “влияния на бюджет” (“+” — экономия; “-” — доп. затраты), руб.
Приморский край	19 857	193 313 895
Псковская область	30 979	301 319 578
Республика Адыгея	12 238	118 039 642
Республика Алтай	5 194	52 897 513
Республика Башкортостан	119 113	1 161 805 121
Республика Бурятия	11 830	115 320 802
Республика Дагестан	40 442	396 838 911
Республика Ингушетия	9 613	95 915 560
Республика Калмыкия	4 980	48 721 064
Республика Карелия	22 865	223 891 360
Республика Коми	22 283	216 403 071
Республика Крым	200 210	1 942 242 990
Республика Марий Эл	16 026	156 012 988
Республика Мордовия	23 568	230 462 257
Республика Саха (Якутия)	20 221	206 006 043
Республика Северная Осетия-Алания	33 867	330 252 020
Республика Татарстан	66 308	645 705 010
Республика Тыва	2 285	22 243 724
Республика Хакасия	6 199	62 959 012
Ростовская область	120 493	1 176 200 600
Рязанская область	37 916	370 306 487
Самарская область	119 904	1 188 090 265
Саратовская область	109 162	1 079 054 881
Сахалинская область	4 810	55 632 747
Свердловская область	49 716	482 291 269
Смоленская область	64 291	628 165 048
Ставропольский край	65 790	650 939 252
Тамбовская область	43 651	430 023 283
Тверская область	21 951	216 051 698
Томская область	12 971	126 687 032
Тульская область	70 189	683 012 011
Тюменская область	36 437	329 949 574
Удмуртская Республика	32 840	323 269 408
Ульяновская область	35 687	348 897 374
Хабаровский край	48 049	472 827 995
Ханты-Мансийский автономный округ-Югра	26 669	286 082 058
Челябинская область	81 528	795 312 979
Чеченская Республика	18 594	184 866 463
Чувашская Республика	14 575	142 012 351
Чукотский автономный округ	515	5 272 258
Ямало-Ненецкий автономный округ	4 943	63 102 951
Ярославская область	36 963	359 532 884

(снижение риска этих событий на 42%, 13%, 70% и 21%, соответственно).

2. По результатам анализа “затраты-эффективность” было выявлено, что терапия ривароксабаном и АСК должна рассматриваться как доминантная (по сравнению с монотерапией АСК), так как характеризуется большей эффективностью и меньшими коэффициентами “затраты-эффективность”.

3. Анализ “влияния на бюджет” у 100 тыс. пациентов показал, что сценарий с применением комбинированной терапии ривароксабаном и АСК в сравнении с назначением только АСК приводит к экономии денежных средств в размере 1 026 млн руб. за 2 года (422 млн руб. — в первый год и 604 млн руб. — во второй год) за счет сокращения затрат на лечение сердечно-сосудистых осложнений ИБС и ЗПА, а также снижения потерь ВВП вследствие преждевременной утраты трудоспособности пациентов или смерти.

### Обсуждение

Результаты фармакоэкономического исследования продемонстрировали преимущество комбинированной терапии ривароксабаном + АСК в сравнении с монотерапией АСК при расчете экономических последствий и клинических исходов у пациентов с хронической ИБС и/или ЗПА у симулируемой когорты пациентов (100 тыс. чел.). При рассмотрении эффекта от внедрения нового подхода в рамках всей российской популяции пациентов, страдающих ИБС (7 577 606 чел. [5]), число предотвращенных случаев смерти от ССЗ может сократиться на 36,08 тыс. случаев, мозгового инсульта — на 49,19 тыс. случаев, ИМ — на 22,84 тыс. случаев, ампутаций — на 36,24 тыс. случаев. Следовательно, при условии сокращения медицинских затрат на лечение осложнений ИБС и ЗПА, а также сокращения числа нетрудоспособных пациентов, комбинированная терапия ривароксабаном и АСК может позволить снизить экономическое бремя ИБС и ЗПА для государства в целом на 77,72 млрд руб. в масштабах всей страны. Также следует отметить, что согласно исследованию COMPASS [16] несмотря на более высокий риск возникновения больших кровотечений при комбинированной терапии ривароксабаном + АСК в сравнении

Таблица 8

Результаты анализа “затраты-эффективность” для сравниваемых лекарственных подходов, руб.

Критерий эффективности	Коэффициент “затраты-эффективность”	
	Ривароксабан + АСК	АСК
Мозговой инсульт	276 451	288 692
Инфаркт миокарда	279 377	290 731
Ампутация конечности	282 844	289 595
Смерть от ССЗ	274 494	286 143

с АСК, при рассмотрении отношения рисков (ОР) возникновения фатальных кровотечений (ОР: 1,49; доверительный интервал (ДИ): 0,67–3,33) и не фатальных внутричерепных кровоизлияний (ОР: 1,10; ДИ: 0,59–2,04), данные значения не обладают статистической значимостью.

### Заключение

Данное фармакоэкономическое исследование показало, что внедрение в клиническую практику нового подхода к лекарственной терапии в виде комбинации ривароксабана и АСК у пациентов со стабильной ИБС и/или ЗПА существенно эффективнее с точки зрения предотвращения сердечно-сосудистых осложнений, снижения показателей смертности и улучшения прогноза заболеваний. Такой подход позволяет значительно уменьшить частоту случаев инвалидности пациентов (за счет предотвращения мозговых инсультов, ИМ и ампутаций конечностей) и снизить экономическое бремя ИБС и ЗПА для государства в целом за счет предотвращения потери ВВП по причине смерти от осложнений ССЗ. Таким образом, актуальность применения комбинированной терапии ривароксабаном и АСК для терапии пациентов с ИБС/ЗПА не вызывает сомнений и является предпочтительной как с клинической, так и с фармакоэкономической точки зрения.

**Конфликт интересов.** Данный фармакоэкономический анализ выполнен при поддержке АО “Байер”. АО “Байер” не оказывало какого-либо влияния на дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов.

### Литература/References

1. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. JAMA. 2007;297(11):1197-206. doi:10.1001/jama.297.11.1197.
2. World Health Organization. Cardiovascular disease. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (17 September 2019).
3. Information on mortality due to death in the Russian Federation for January-December 2018 (In Russ.) Сведения о смертности населения по причинам смерти по Российской Федерации за январь-декабрь 2018 года. [https://www.gks.ru/free\\_doc/2018/demo/edn12-18.htm](https://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/edn12-18.htm) (3 Sept 2019).
4. The Morbidity of the Population of Russia in 2017. Statistical materials. (In Russ.) Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (3 Sept 2019).
5. The total incidence of the adult population of Russia in 2017. Statistical materials. (In Russ.). Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (3 Sept 2019).
6. De Luca L, Temporelli PL, Lucci D, et al. Characteristics, treatment and quality of life of stable coronary artery disease patients with or without angina: Insights from the START study. PLoS ONE. 2018;13(7):e0199770. doi:10.1371/journal.pone.0199770.
7. Nomokonova EA, Elykomov VA, Efremushkina AA, et al. Registry Management Program for Ischemic Heart Disease in Altai Kray. Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):25-9. (In Russ.) Номоконова Е.А., Елыкомов В.А., Ефремушкина А.А. и др. Программа управления регистром больных хронической ишемической болезнью



- сердца в Алтайском крае. Российский кардиологический журнал. 2017;(3):25-9. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-25-29.
8. Sayols-Baixeras S, Lluís-Ganella C, Lucas G, et al. Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *Appl Clin Genet*. 2014;7:15-32. doi:10.2147/TACG.S35301.
9. Hiramoto JS, Katz R, Weisman S, et al. Gender-specific risk factors for peripheral artery disease in a voluntary screening population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000651. doi:10.1161/JAHA.116.000651.
10. Berger A, Leeper N, Zhao Q, et al. Incidence of cardiovascular events among real-world patients with chronic coronary artery disease or peripheral artery disease receiving aspirin. *JACC*. 2019;73(9):251. doi:10.1016/S0735-1097(19)30859-9.
11. Eisen A, Bhatt DL, Steg PG, et al. Angina and Future Cardiovascular Events in Stable Patients With Coronary Artery Disease: Insights From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10):e004080. doi:10.1161/JAHA.116.004080.
12. The activity plan of the Ministry of Health of the Russian Federation for the period 2019 — 2024 "approved by the Ministry of Health of Russia on January 28, 2019). (In Russ.) План деятельности Министерства здравоохранения Российской Федерации на период 2019 — 2024 год" (утв. Минздравом России 28.01.2019) [https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/043/396/original/%D0%B5%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9\\_%28pdf.io%29\\_%281%29.pdf?1552305296](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/043/396/original/%D0%B5%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%28pdf.io%29_%281%29.pdf?1552305296) (8 Sept 2019).
13. Decree of the Government of the Russian Federation of December 26, 2017 N 1640 (as amended on October 18, 2019) "On approval of the state program of the Russian Federation "Development of healthcare" (In Russ.) Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 N 1640 (ред. от 18.10.2019) "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения" <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/health/info> (8 Sept 2019).
14. Recommendations on stable coronary artery disease treatment. (approved by the Ministry of Health of Russia). (In Russ.) "Клинические рекомендации "Стабильная ишемическая болезнь сердца" (утв. Минздравом России) <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedcad.pdf> (8 Sept 2019).
15. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) the task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
16. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
17. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2019;ehz486. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
18. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;ehz425. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
19. Anand SS, Bosch J, Eikelboom, JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):219-29. doi:10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
20. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10117):205-18. doi:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
21. The state register of maximum selling prices (In Russ.) Государственный реестр предельных отпускных цен <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (27 Sept 2019).
22. Decree of the Government of the Russian Federation of December dated December 12, 2018 N 1506 "About the Program of State Guarantees for the Free Provision of Medical Assistance to Citizens for 2019 and for the Planning Period 2020 and 2021". (In Russ.) Постановление Правительства РФ от 10.12.2018 N 1506 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов". <https://www.rulaws.ru/government/Postanovlenie-Pravitelstva-RF-ot-10.12.2018-N-1506/> (27 Sept 2019).
23. Letter of the FFOMS dated December 03, 2018 N 15031/26-1/i "Instructions on the grouping of cases, including the rules for considering classification criteria, and approaches to paying for outpatient care according to per capita funding standards. Decoding of clinical and statistical groups for medical care provided in stationary conditions (groupier KSG KS). Decryption of KSG for medical care provided in a day hospital (KSG DS grouper). Analytical report of the Central Research Institute of Health Protection of Starodubov, 2018 (stat form No. 14, table 4000)". (In Russ.) Письмо ФОМС от 3 декабря 2018 г. N 15031/26-1/i "Инструкция по группировке случаев, в том числе правила учета классификационных критериев, и подходов к оплате медицинской помощи в амбулаторных условиях по подушевому нормативу финансирования. Расшифровка клинко-статистических групп для медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях (группировщик КСГ КС). Расшифровка КСГ для медицинской помощи, оказанной в условиях дневного стационара(группировщик КСГ ДС). [https://www.rulaws.ru/acts/Pismo-FFOMS-ot-03.12.2018-N-15031\\_26-1\\_i/](https://www.rulaws.ru/acts/Pismo-FFOMS-ot-03.12.2018-N-15031_26-1_i/) (27 Sept 2019).
24. Analytical report of FRIHOI Starodubova, 2018 (stat form No. 14, table 4000). (In Russ.) Аналитический отчет ЦНИИОЗ Стародубова, 2018 год (стат форма № 14, табл.4000).
25. Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 11-7 / 10 / 2-7543 and the Federal Fund No. 14525 / 26-1 / and dated November 21, 2018 (as amended on July 2, 2019) "Methodological recommendations on methods of paying for medical care at the expense of means of compulsory health insurance". (In Russ.) Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации N 11-7/10-2-7543 и Федерального фонда N 14525/26-1/и от 21.11.2018 (в редакции от 02.07.2019) "Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования" <https://ppt.ru/docs/pismo/minzdrav/n-11-7-10-2-7543-207935>.
26. Federal State Statistics Service (In Russ.) <http://www.gks.ru> (11 Oct 2019).
27. Yagudina RI, Serpik VG, Ugrehelidze DT. Methodological basis for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2015;3(4):9-12. (In Russ.) Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Угрехелидзе Д.Т. Методологические основы анализа "влияния на бюджет". *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2015;3(4):9-12. doi:10.30809/phe.4.2015.5.
28. Yagudina RI, Serpik VG, Sorokovikov IV. Methodological basics of analysis of "cost-effectiveness". *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2014;2(2):23-7. (In Russ.) Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сорокиков И.В. Методологические основы анализа "затраты-эффективность". *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014;2(2):23-7. doi:10.30809/phe.2.2014.1.

## Оценка эффектов фиксированной комбинации индапамида/периндоприла в отношении артериальной функции у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек: основные результаты программы КАМЕРТОН

Кобалава Ж. Д.<sup>1</sup>, Киреева В. В.<sup>2</sup>, Черноморец В. С.<sup>1</sup>, Троицкая Е. А.<sup>1</sup>, Ставцева Ю. В.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучить эффекты фиксированной комбинации индапамида и периндоприла в отношении эндотелиальной функции и характеристик артериальной ригидности у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени и хронической болезнью почек (ХБП).

**Материал и методы.** 100 пациентов с АГ, не леченной или неконтролируемой на фоне стабильной в течение 3 мес. до включения терапии, и ХБП СЗ стадии (67% женщин, средний возраст 59,1±12,5 лет). Всем назначен индапамид/периндоприл в 3 существующих дозах на 3 мес. Первичная цель: оценка эффектов индапамида/периндоприла в отношении эндотелиальной функции и характеристик артериальной ригидности через 12 нед. лечения (оценка с помощью комплекса АнгиоСкан). Вторичные цели: оценка достижения целевого уровня артериального давления (АД) через 4 и 12 нед. лечения и динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и отношения альбумин/креатинин (А/Кр) мочи через 12 нед.

**Результаты.** Исходно отмечалось повышение артериальной жесткости у всех пациентов, на фоне лечения — снижение всех показателей: центрального систолического АД (САД) со 120±10,1 до 112,9±6,3 мм рт.ст., медианы индекса аугментации с 10,9% до 4,6%, индекса жесткости с 8,1±2,4 до 7,1±0,9. Снижение сосудистого возраста составило 9,6% ( $p<0,001$  для всех). Отмечалась положительная динамика эндотелиальной функции независимо от наличия сахарного диабета: индекс окклюзии вырос с 1,5±0,3 до 1,7±0,5, медиана сдвига фаз — с -4,6 до -2,4 мс ( $p<0,001$  для всех). Абсолютное снижение САД через 12 нед. — 37,8 мм рт.ст., диастолического АД — 13,3 мм рт.ст. ( $p<0,01$ ). Через 4 нед. целевого АД достигли 27% пациентов, к концу исследования — 90% пациентов. Отмечалось снижение медианы отношения альбумин/креатинин мочи с 16,3 до 15,0 мг/г, повышение СКФ с 50,2±7,6 до 53,6±8,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p<0,01$  для всех).

**Заключение.** Терапия фиксированной комбинацией индапамида/периндоприла у пациентов с неконтролируемой АГ 1-2 степени и ХБП 3 стадии приводит к значимому улучшению артериальной ригидности, эндотелиальной функции и функции почек, достижению целевого АД в 90% случаев.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, фиксированная комбинация, индапамид/периндоприл, артериальная ригидность, эндотелиальная функция.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование:** спонсором программы КАМЕРТОН является компания Сервье.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; <sup>2</sup>Больница ИНЦ СО РАН, Иркутск, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-1126-4282, Киреева В. В. — к.м.н., зам. главного врача, с.н.с. отдела медико-биологических исследований и технологий, ORCID: 0000-0003-3696-9799, Черноморец В. С.\* — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0003-4684-7680, Троицкая Е. А. — доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0003-1756-7583, Ставцева Ю. В. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0001-9323-4444.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vika.chernomorets.91@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, А/Кр — отношение альбумин/креатинин, АК — антагонист кальция, ББ — бета-блокаторы, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОХС — общий холестерин, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 22.11.2019

Рецензия получена 02.12.2019

Принята к публикации 09.12.2019



**Для цитирования:** Кобалава Ж. Д., Киреева В. В., Черноморец В. С., Троицкая Е. А., Ставцева Ю. В. Оценка эффектов фиксированной комбинации индапамида/периндоприла в отношении артериальной функции у пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек: основные результаты программы КАМЕРТОН. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):87-95

doi:10.15829/1560-4071-2019-12-87-95

## Effects of fixed-dose indapamide/perindopril combination on arterial function in patients with hypertension and chronic kidney disease: key results of the CAMERTON program

Kobalava Zh. D.<sup>1</sup>, Kireeva V. V.<sup>2</sup>, Chernomorets V. S.<sup>1</sup>, Troitskaya E. A.<sup>1</sup>, Stavtseva Yu. V.<sup>1</sup>

**Aim.** To study the effects of fixed-dose indapamide/perindopril combination on endothelial function and arterial stiffness in patients with uncontrolled stage 1-2 hypertension (HTN) and chronic kidney disease (CKD).

**Material and methods.** Total of 100 patients with uncured or uncontrolled with  $\geq 3$  months antihypertensive therapy HTN and CKD G3 (67% females, mean age 59,1±12,5 years) were included in the study. Each patient took indapamide/perindopril

combination in accordance with 1 of 3 existing regimes (depending on doses) for 3 months. Primary aim was to assess the effects of indapamide/perindopril combination on endothelial function and parameters of arterial stiffness after 12 weeks of treatment (assessment by AngioScan diagnostic complex). Secondary aims were achievement of target blood pressure (BP) after 4 and 12 weeks of therapy and assessment of glomerular filtration rate (GFR) and the albumin-to-creatinine ratio (ACR) changes after 12 weeks.

**Results.** Initially, there was an increase in arterial stiffness parameters in all patients, and during treatment decrease was observed: central systolic BP (SBP) from  $120 \pm 10,1$  to  $112,9 \pm 6,3$  mm Hg, median augmentation index from 10,9% to 4,6%, stiffness index from  $8,1 \pm 2,4$  to  $7,1 \pm 0,9$ , vascular age decreased by 9,6% ( $p < 0,001$  for trend). Significant improvement of endothelial function was observed regardless of diabetes presence: occlusion index increased from  $1,5 \pm 0,3$  to  $1,7 \pm 0,5$ , median phase shift — from  $-4,6$  to  $-2,4$  ms ( $p < 0,001$  for trend). After 12 weeks of therapy, the absolute decrease of SBP was 37,8 mm Hg, diastolic BP — 13,3 mm Hg ( $p < 0,01$ ). After 4 weeks, 27% of patients reached target BP, by the end of the study — 90%. A decrease in the median ACR from  $16,3$  to  $15,0$  mg/g, GFR increase from  $50,2 \pm 7,6$  to  $53,6 \pm 8,7$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> were observed ( $p < 0,01$  for trend).

**Conclusion.** Therapy with a fixed-dose indapamide/perindopril combination in patients with uncontrolled stage 1-2 HTN and G3 CKD leads to a significant improvement in arterial stiffness, endothelial and renal function, and achievement of target BP in 90% of patients.

**Key words:** hypertension, chronic kidney disease, fixed-dose combination, indapamide/perindopril, arterial stiffness, endothelial function.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding:** CAMERTON program is sponsored by Servier.

<sup>1</sup>The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Research Center Hospital, Irkutsk, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282, Kireeva V. V. ORCID: 0000-0003-3696-9799, Chernomorets V. S. ORCID: 0000-0003-4684-7680, Troitskaya E. A. ORCID: 0000-0003-1756-7583, Stavtseva Yu. V. ORCID: 0000-0001-9323-4444.

**Received:** 22.11.2019 **Revision Received:** 02.12.2019 **Accepted:** 09.12.2019

**For citation:** Kobalava Zh. D., Kireeva V. V., Chernomorets V. S., Troitskaya E. A., Stavtseva Yu. V. Effects of fixed-dose indapamide/perindopril combination on arterial function in patients with hypertension and chronic kidney disease: key results of the CAMERTON program. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):87–95. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2019-12-87-95

Хроническая болезнь почек (ХБП) является независимым фактором сердечно-сосудистого риска (ССР). Все стадии ХБП ассоциированы с повышенной смертностью и часто со снижением качества жизни. Распространенность ХБП в мире высока — от 11 до 13% населения страдает ХБП, при этом у большинства больных наблюдается 3 стадия заболевания [1].

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования ХБП, независимо от ее исходной причины [2]. Известно, что ХБП ассоциирована с увеличением артериальной ригидности, которая, в свою очередь, способствует повышению систолического артериального давления (САД). Повышение артериальной ригидности ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а остаточная артериальная ригидность на фоне адекватной антигипертензивной терапии (АГТ) может играть важную роль в формировании остаточного ССР у пациентов с АГ [3].

Согласно крупным РКИ и метаанализам ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) при длительном применении ассоциированы с АД-независимым снижением артериальной ригидности [4]. Благоприятные эффекты иАПФ (в частности, периндоприла) в отношении артериальной ригидности и эндотелиальной функции продемонстрированы в исследовании CAFÉ и EUROPA [5, 6]. Улучшение артериальной функции также выявлено и при использовании диуретиков [7].

Рекомендации ЕОК/ЕОАГ по АГ 2018г акцентируют внимание на необходимость назначения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов большинству пациентов с АГ. При этом пред-

почтительной стартовой комбинацией у пациентов с АГ и ХБП является сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы (РАС) с антагонистом кальция (АК) или диуретиком [2]. Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла показала свою антигипертензивную эффективность во многих российских и международных исследованиях [8, 9], а также ассоциировалась со снижением ССР и общей смертности у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа в исследовании ADVANCE [10]. Данные об эффектах фиксированной комбинации индапамида и периндоприла на артериальную функцию у пациентов с АГ и ХБП ограничены.

Программа КАМЕРТОН была организована с целью изучения эффектов фиксированной комбинации индапамида и периндоприла (Нолипрел, Servier, Франция) в отношении эндотелиальной функции и характеристик артериальной ригидности у пациентов с неконтролируемой АГ и ХБП.

## Материал и методы

**Дизайн исследования.** В научно-практической программе КАМЕРТОН приняли участие кардиологи и терапевты амбулаторного звена, которые включили 100 пациентов с АГ и ХБП С3 стадии.

Протокол программы был подготовлен на базе кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики ФГАОУ ВО РУДН и согласован с Комитетом по Этике Медицинского института РУДН (номер протокола № 218).

Основной целью программы являлась оценка эффектов назначения фиксированной комбинации индапамида/периндоприла у пациентов с не леченой или неконтролируемой АГ и ХБП в отношении эндотелиальной функции и характеристик артери-

альной ригидности через 12 нед. лечения. Вторичные цели — процент достижения целевого уровня АД ( $<140/90$  мм рт.ст., при наличии СД 2 типа  $<140/85$  мм рт.ст.) через 4 и 12 нед. лечения и динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, и альбуминурии через 12 нед. Программа спланирована до выхода новых рекомендаций по лечению АГ, что обусловило выбор целевых значений АД.

**Критерии отбора пациентов.** В программу включали пациентов 18 лет и старше с эссенциальной АГ, не леченной или неконтролируемой на фоне стабильной в течение 3 мес. до включения монотерапии или двухкомпонентной терапии свободными или фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов. Обязательным критерием являлось наличие ХБП СЗ стадии (СКФ в диапазоне 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и/или отношение альбумин/креатинин (А/Кр) в разовой порции мочи от 30 до 300 мг/г. Не включали пациентов с вторичной АГ, повышением САД  $>180$  и/или ДАД  $>100$  мм рт.ст., тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК), инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 6 мес., хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV ФК (NYHA)), ХБП с СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и альбуминурией  $>300$  мг/г, СД 1 типа, непереносимостью или противопоказаниями к назначению исследуемых препаратов, беременными и кормящими грудью.

**Описание исследования.** В течение заданного времени врачом проводился отбор пациентов, удовлетворяющих необходимым критериям, с подписанием пациентами информированного согласия и последующим включением их в программу. Все пациенты получали фиксированную комбинацию индапамида/периндоприла в различных дозах действующих компонентов. Период наблюдения после визита включения составил 12 нед., в течение которых пациент дважды посещал врача — через 4 и 12 нед.

Доза препарата определялась врачом в зависимости от исходного АД и предшествующей АГТ. Коррекция дозы препарата осуществлялась на 4-ой нед. терапии в зависимости от величины клинического АД: при значениях АД выше предопределенного целевого уровня было возможно удвоение дозы препарата.

При включении в программу оценивали демографические данные, анамнез наличия факторов ССР, поражения органов-мишеней (ПОМ), ССЗ и почечных заболеваний. В зависимости от уровня СКФ и категории альбуминурии оценивался комбинированный риск прогрессирования ХБП и СС осложненных [11]. На первом и последнем визите проводилось измерение клинического АД, частоты сердечных

сокращений (ЧСС), неинвазивная оценка артериальной ригидности и эндотелиальной функции при помощи технологии АнгиоСкан (ООО “АнгиоСкан Электроникс”), заполнение индивидуальной регистрационной карты, оценка лабораторных данных (глюкоза, гликозилированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) у пациентов с СД, СКФ, липидный спектр, калий, натрий, мочевая кислота, альбуминурия в произвольной порции мочи).

**Измерение клинического АД, ЧСС.** Измерение клинического АД выполнялось валидированным автоматическим сфигмоманометром утром на одной и той же руке в положении сидя после 5-минутного отдыха трижды с расчетом среднего значения. ЧСС измерялась в положении сидя после 5-минутного отдыха. На первом визите АД измеряли на обеих руках, в дальнейшем для контроля АД использовали руку с более высокими значениями.

**Оценка эндотелиальной функции и характеристик артериальной ригидности.** Контурный анализ с использованием медицинского диагностического комплекса АнгиоСкан выполнялся в соответствии с инструкцией производителя [12]. В основе работы прибора АнгиоСкан лежит метод фотоплетизмографии, позволяющий регистрировать пульсовую волну объема и изменение просвета мелких артерий и артериол при прохождении пульсовой волны оптическим датчиком, установленным на концевой фаланге пальца руки на основании изменения оптической плотности.

При анализе артериальной функции оценивали следующие параметры: (1) центральное САД (SPa) — систолическое давление в проксимальном отделе аорты; (2) индекс жесткости (SI), отражающий вязко-эластичные свойства крупных проводящих артерий и аорты; (3) индекс аугментации (AIP) — интегральный показатель артериальной жесткости, который представляет собой отношение разности кровенаполнений периферийных капилляров в поздней и средней систоле к амплитуде пульсовой волны (для получения сравнимых результатов, независимых от частоты пульса, использовали AIP75 — индекс аугментации, приведенный к частоте пульса в 75 уд./мин) и (4) возраст сосудистой системы (VA) — интегральный показатель, который определяется на основании возрастного индекса, рассчитанного с использованием математических моделей. Далее на основании указанных данных устанавливали тип пульсовой кривой (рис. 1) [12].

Для оценки эндотелиальной функции в мелких артериях и артериолах проводилась окклюзионная проба с определением прироста кровенаполнения капилляров руки в ответ на проведенную окклюзию с помощью плечевой манжеты, подключенной к прибору АнгиоСкан. Основными параметрами, измеряемыми при окклюзионной пробе, были индекс окклю-



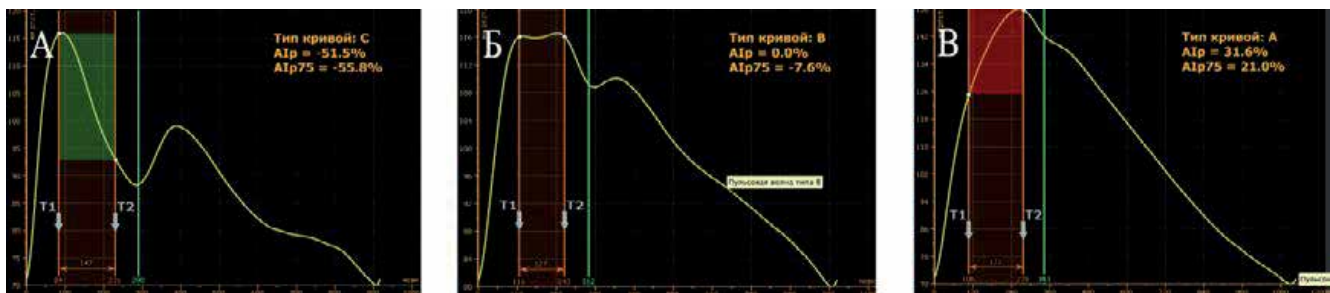


Рис. 1 (А, Б, В). Типы пульсовых кривых, получаемых при использовании комплекса АнгиоСкан [12].

**Примечания:** А — тип волны С, наблюдается у лиц молодого возраста, которые не имеют факторов риска развития ССЗ, связанных с атеросклерозом. Б — тип кривой В, наблюдается у лиц старше 40 лет или у более молодых, но имеющих факторы риска развития ССЗ. В — тип волны А, наблюдается у лиц пожилого возраста старше 55 лет или у более молодых при сочетании высокой жесткости крупных артерий с высоким тонусом мелких резистивных артерий.

Таблица 1

**Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в программу КАМЕРТОН (n=100)**

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	33 (33)
Возраст, лет, M±SD	59,1±12,5
Возраст ≥55 у мужчин, ≥65 лет у женщин, n (%)	47 (47)
Ожирение <sup>1</sup> , n (%)	56 (56)
Абдоминальное ожирение <sup>2</sup> , n (%)	48 (48)
Курение, n (%)	31 (31)
Семейный анамнез ранних ССО, n (%)	48 (48)
Длительность АГ, лет, Me (IQR)	15 (7,8;25)
Средний возраст диагностики АГ, лет, M±SD	41±9
СД 2 типа, n (%)	65 (65)
Средняя продолжительность СД, лет, Me (IQR)	8 (5;10)
Нарушенная гликемия натощак, n (%)	16 (16)
Нарушенная толерантность к глюкозе, n (%)	10 (10)
ИБС : ИМ, стенокардия, ЧКВ или АКШ, n (%)	44 (44) : 18 (18), 8 (8), 14 (14)
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	6,7±2,3
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,1±1,3
Прием статинов при включении, n (%)	45 (45)
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	119,0±19,8
СКФ <sub>СКД-EP1</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , M±SD	50,2±7,6
А/Кр мочи, мг/г, Me (IQR)	16,3 (6,2;18,3)
Альбинурия, n (%)	75 (75)

**Примечания:** <sup>1</sup> — ИМТ >30, кг/м<sup>2</sup>, <sup>2</sup> — ОТ >102 см у мужчин, >88 см у женщин.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, А/Кр — отношение альбумин/креатинин, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, IQR — межквартильный интервал, M — среднее значение, Me — медиана, SD — стандартное отклонение.

зии (при сохраненной функции эндотелия его величина должна быть >2) и сдвиг фаз (в норме >10 мс). Под сдвигом фаз понимают задержку прохождения сигнала на участке дистальнее места окклюзии,

обусловленную влиянием монооксида азота на гладкомышечные клетки артериальной стенки крупных мышечных артерий (плечевой, лучевой), в результате которого происходит снижение скорости пульсовой волны.

В ходе исследования проводилась регистрация нежелательных явлений.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладного программного обеспечения Statistica (версия 8.0). При сравнении изменений всех изучаемых параметров использовался t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения данных и непараметрический критерий Вилкоксона в случае ненормального распределения. Различия средних величин и корреляционные связи считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

**Характеристика пациентов.** Основные клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в программу, представлены в таблице 1. Большинство составляли женщины, наиболее распространенными факторами ССР были ожирение (56%) и возраст (47%). СД 2 типа выявлен у 65%. Среди ПОМ помимо альбинурии наиболее часто наблюдалось утолщение комплекса интима-медиа >0,9 мм (рассматривалось в рамках ПОМ до выхода рекомендаций ЕОК/ЕОАГ 2018г), гипертрофия левого желудочка. Наиболее частыми ассоциированными клиническими состояниями были ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ХСН. На момент включения у 48% больных имелась ХБП С3аА1, у 34% — С3аА2, у 16% — С3бА1 и у 2% — С3бА2. У 72% больных длительность АГ превышала 10 лет. На момент включения уровень АД соответствовал 1 степени повышения у 46% больных, 2 степени — у 54%. Среди пациентов с СД 2 типа 54% находились на терапии пероральными сахароснижающими препаратами, 23% — на инсулинотерапии, 23% — без терапии. У двух третей пациентов длительность СД составила 5-19 лет: 5-9 лет у 34%

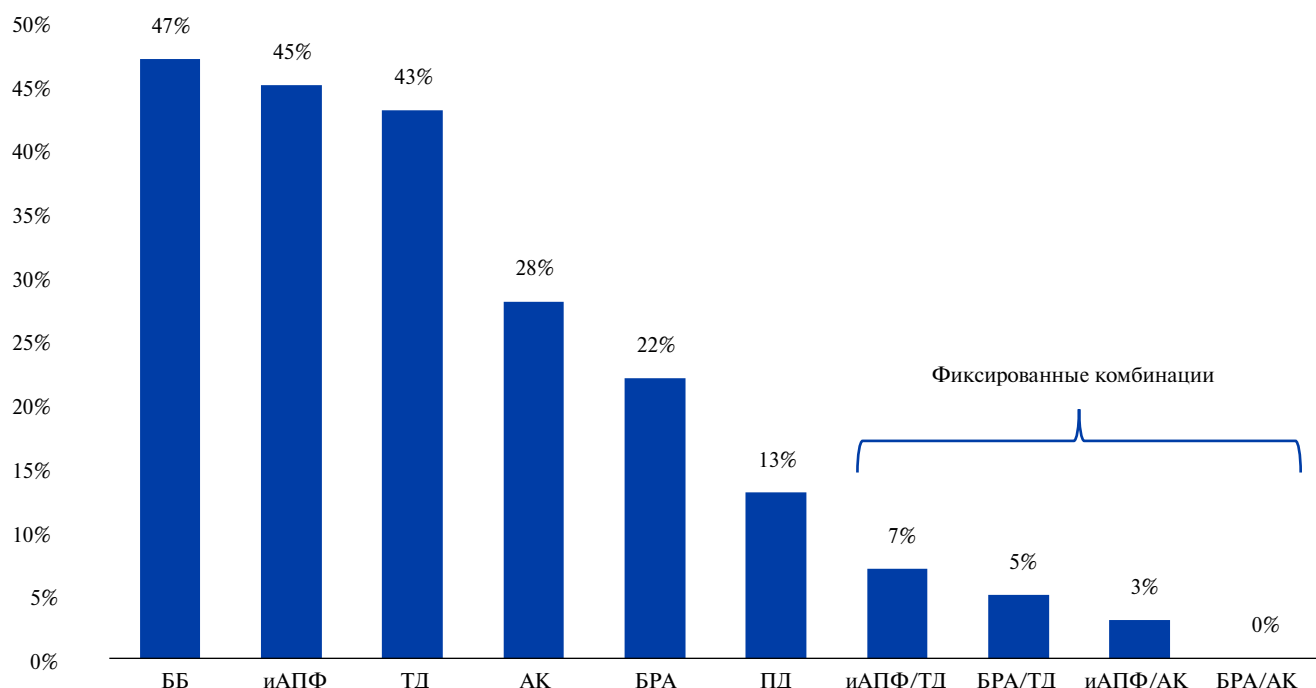


Рис. 2. АГТ препаратами различных классов перед включением в программу.

Примечание: АК — антагонисты кальция, ББ — бета-блокаторы, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ТД — тиазидные диуретики, ПД — петлевые диуретики.

и 10-19 лет у 32,3%. Продолжительность СД <5 лет и >20 лет отмечена у 24% и 6,5%, соответственно.

**Антигипертензивная терапия до включения в программу.** Перед включением все больные получали АГТ, при этом 77% — 2 и более препаратов. Наиболее часто назначаемыми классами антигипертензивных препаратов были бета-блокаторы, иАПФ и тиазидные диуретики (рис. 2). Фиксированные комбинации получали 15% больных (в 80% случаев (12 из 15 больных) — комбинацию блокатора РАС с тиазидным диуретиком).

Распределение количества препаратов в зависимости от степени АГ представлено на рисунке 3.

**Антигипертензивная терапия в ходе исследования.** Указанная комбинация индапамида/периндоприла использовалась в трех дозах: 0,625 мг/2,5 мг (Нолипрел А), 1,25 мг/5 мг (Нолипрел А форте), 2,5 мг/10 мг (Нолипрел А Би-форте). Субмаксимальная доза индапамида/периндоприла (нолипрел А форте) была назначена большинству включенных пациентов (55%), максимальная доза (нолипрел А Би-форте) — 37% пациентов, минимальная доза (нолипрел А) — лишь 8%. На рисунках 4 и 5 представлено распределение по дозам индапамида/периндоприла в зависимости от исходного уровня АД и количества исходно принимаемых препаратов.

В ходе исследования изменение дозы наблюдалось у 40% больных, чаще всего в группе индапамида/периндоприла 1,25 мг/5 мг — 58% случаев (у 32 пациентов из 55, получающих указанную дозу). В группе

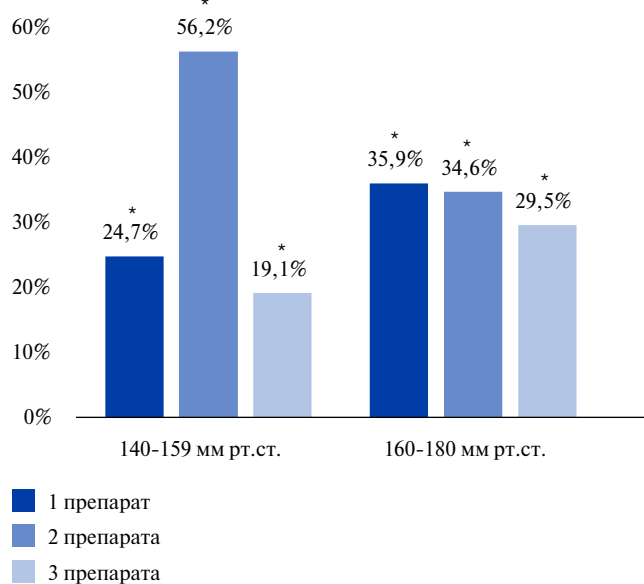


Рис. 3. Исходное количество классов препаратов в зависимости от диапазона АГ.

Примечание: \* —  $p < 0,001$  для каждого значения в зависимости от диапазона АГ.

с исходно минимальной дозой препарата всем пациентам потребовалось удвоение дозы; в группе максимальной дозы коррекция не потребовалась.

К моменту завершения программы дозу 0,625 мг/2,5 мг получали 2%, дозу 1,25 мг/5 мг — 32% и дозу 2,5 мг/10 мг — 66% пациентов. Обращает внимание то, что назначение максимальной дозы препарата

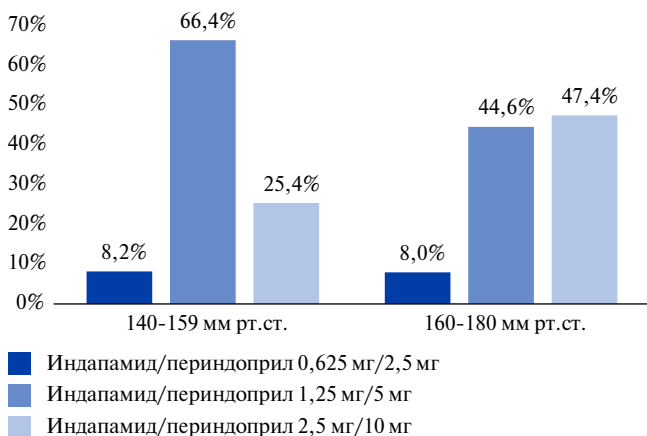


Рис. 4. Распределение по дозам индапамида/периндоприла в зависимости от степени АГ.

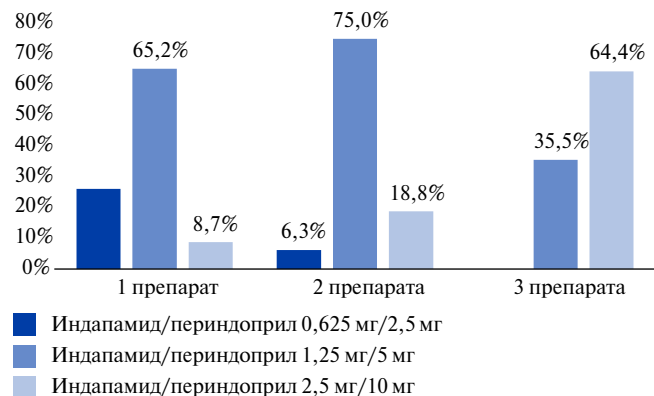


Рис. 5. Распределение по дозам индапамида/периндоприла в зависимости от количества исходно принимаемых препаратов.

Таблица 2

Динамика АД и ЧСС на фоне назначения индапамида/периндоприла\* (n=100)

Показатель	Исходно	4 недели	12 недель
САД, мм рт.ст., M±SD	168,0±9,7	141,3±10,1	130,2±7,0
ДАД, мм рт.ст., M±SD	94,7±5,3	79,3±6,8	72,5±4,8
ЧСС, уд./мин, M±SD	79,6±12,7	73,7±8,3	74,0±7,9

Примечание: \* —  $p < 0,01$  для каждого последующего значения по сравнению с предыдущим и для 12 недель по сравнению с исходным значением.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, M — среднее значение, SD — стандартное отклонение.

Таблица 3

Динамика параметров ригидности в общей группе\* (n=100)

Параметр	Визит 1	Визит 3*
цСАД, мм рт.ст., M±SD	120,0±10,1	112,9±6,3
Индекс аугментации, Me (IQR)	10,9 (2,4;18,6)	4,6 (-5,7;12,7)
Сосудистый возраст, лет, M±SD	72,3±11,6	58,7±15,1
Индекс жесткости, M±SD	8,1±2,4	7,1±0,9

Примечание: \* —  $p < 0,001$  для всех параметров по сравнению с исходными значениями.

Сокращения: цСАД — центральное систолическое артериальное давление, IQR — межквартильный интервал, M — среднее значение, Me — медиана, SD — стандартное отклонение.

требовалось преимущественно пациентам с СД — 28/65 (43%), в группе же пациентов без СД максимальная доза назначалась существенно реже 9/35 (14%) ( $p=0,002$ ). В ходе исследования в группе пациентов с СД необходимость в назначении дополнительной АГТ возникала чаще (40% vs 11%,  $p=0,004$ ), в большинстве случаев это были пациенты на максимальной дозе индапамида/периндоприла (85% и 100% в группе с и без СД, соответственно).

**Динамика клинического АД в ходе исследования.** Динамика клинического АД и ЧСС по визитам представлена в таблице 2.

Абсолютное снижение САД через 12 нед. составило 37,8 мм рт.ст., ДАД — 22,2 мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ). Влияние на ЧСС было статистически незначимым ( $p=0,86$ ). Через 4 нед. после начала приема индапамида/периндоприла целевого АД  $< 140/90$  мм рт.ст. достигли 27% пациентов. К концу исследования целевое АД было достигнуто у абсолютного большинства (90%): 91% с СД и 89% без СД. Антигипертензивная эффективность препарата не зависела от количества принимаемых исходно препаратов (табл. 3), исходной степени АГ (пациенты с 1-ой степенью АГ достигли целевых значений АД в 98%, 2-ой — 74%), начальной дозы индапамида/периндоприла и стадии ХБП.

**Динамика параметров артериальной ригидности и эндотелиальной функции в ходе исследования.** У всех пациентов исходно отмечалось повышение артериальной ригидности, в последующем на фоне лечения — положительные статистически значимые изменения всех показателей, ее отражающих (табл. 3). Тип пульсовой волны А исходно наблюдался у 85%, тип волны С — у 15%. Через 12 нед. тип А отмечался у 45%, тип С — у 15%. Тип волны В не наблюдался вовсе исходно, но в последующем имелся у 2% пациентов. Динамика параметров ригидности в общей группе, наглядно демонстрирующая положительное влияние лечения индапамидом/периндоприлом, отражена в таблице 3.

Таблица 4

Параметры артериальной ригидности в зависимости от наличия СД\* (n=100)

Параметр	СД (n=65)		Без СД (n=35)	
	Визит 1	Визит 3	Визит 1	Визит 3
цСАД, мм рт.ст., M±SD	120,2±10,0	111,9±6,5	119,7±10,3	114,9±5,2
Индекс аугментации, Me (IQR)	12 (2;18,6)	4 (-9,4;11,0)	9,4 (2,7;17,1)	6 (-5,3;14,1)
Сосудистый возраст, лет, M±SD	70,8±11,3	49,1±14,8	68,4±9,5	45,9±16,2
Индекс жесткости, M±SD	8,3±2,9	7,0±0,9	7,6±0,9	7,2±0,8

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  для всех параметров по сравнению с исходными значениями.

**Сокращения:** цСАД — центральное систолическое артериальное давление, IQR — межквартильный интервал, M — среднее значение, Me — медиана, SD — стандартное отклонение, СД — сахарный диабет.

Таблица 5

Параметры эндотелиальной функции в зависимости от наличия СД\* (n=100)

Параметр	СД (n=65)		Без СД (n=35)	
	Визит 1	Визит 3	Визит 1	Визит 3
Индекс окклюзии, M±SD	1,5±0,3	1,7±0,5	1,5±0,4	1,7±0,6
Сдвиг фаз, мс, Me (IQR)	-4,6 (-9;-1,3)	-2 (-4,6;0,4)	-5,3 (-18,6;-1)	-3,2 (-7,9;1,2)

**Примечание:** \* —  $p > 0,05$  для всех параметров при сравнении в группах с СД и без СД.

**Сокращения:** цСАД — центральное систолическое артериальное давление, IQR — межквартильный интервал, M — среднее значение, Me — медиана, SD — стандартное отклонение, СД — сахарный диабет.

Представляло интерес сравнение динамики артериальной ригидности в группах пациентов в зависимости от наличия СД (табл. 4). Отмечено статистически значимое улучшение всех параметров внутри групп, что говорит об эффективности фиксированной комбинации индапамида/периндоприла в отношении влияния на артериальную ригидность в зависимости от наличия СД.

При оценке эндотелиальной функции в общей группе значение индекса окклюзии при включении в исследование составило  $1,5 \pm 0,3$ , при 3-ем визите —  $1,7 \pm 0,5$ , что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ). Сдвиг фаз при включении в исследование —  $-4,6$  ( $-10,6$ ;  $-1,1$ ) мс при 3-ем визите —  $-2,4$  мс ( $-7,8$ ;  $0,4$ ) ( $p < 0,001$ ). При анализе данных в группах пациентов с СД и без СД так же выявлено статистически значимое улучшение эндотелиальной функции в обеих группах (табл. 5).

Статистически значимых различий по исходным и итоговым параметрам артериальной ригидности и эндотелиальной функции, в зависимости от стадии ХБП.

**Переносимость и нежелательные явления.** Пациенты хорошо переносили терапию индапамидом/периндоприлом. За время программы нежелательные явления не наблюдались. Отмечено достоверное улучшение ряда биохимических показателей, в том числе липидного профиля и гликемии (табл. 6). Отмечалось улучшение функции почек, что принципиально важно в исследуемой группе пациентов. Назначение препарата не влияло на уровень электролитов в крови.

Таблица 6

Влияние индапамида/периндоприла на основные биохимические показатели

Параметр	Исходно	3 месяца	p
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,07±1,3	4,8±0,9	<0,001
ТГ, ммоль/л, M±SD	2,0±0,9	1,6±0,6	<0,001
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,7±1,5	5,3±1,5	<0,009
Натрий, ммоль/л, M±SD	134,3±9,9	133,3±8,4	0,3741
Калий, ммоль/л, M±SD	4,1±0,4	4,8±0,5	0,2738
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	119,0±19,8	112,7±17,3	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , M±SD	50,2±7,6	53,6±8,7	<0,001
А/Кр, мг/г, Me (IQR)	16,3 (6,2;34,3)	15,0 (4,4;26,4)	0,0152

**Сокращения:** ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, M — среднее значение, SD — стандартное отклонение, Me — медиана, IQR — межквартильный интервал.

Влияние индапамида/периндоприла на функцию почек представлено в таблице 7. Отмечалось статистически значимое изменение всех показателей ( $p < 0,01$ ). При сравнении групп пациентов с СД и без СД различий не было ( $p > 0,05$ ), что говорит о том, что фиксированная комбинация улучшает почечную функцию, вне зависимости от наличия СД.

**Обсуждение**

Программа КАМЕРТОН была организована с целью изучения эффектов фиксированной комбинации индапамида/периндоприла (Нолипрел,



Таблица 7

Влияние индапамида/периндоприла на функцию почек в зависимости от наличия СД\* (n=100)

Параметр	СД (n=65)		Без СД (n=35)	
	Визит 1	Визит 3	Визит 1	Визит 3
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	118,7±18,9	112,8±17,2	119,5±21,7	112,5±17,8
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , M±SD	49,6±7,4	52,8±7,7	51,4±8,0	55,2±10,3
A/Kp, мг/г, Me (IQR)	12,3 (0;27,3)	14,1 (0;26,4)	26,4 (10,6;36,7)	17,6 (8,8;26,8)

**Примечание:** \* —  $p < 0,01$  для всех параметров по сравнению с исходными значениями,  $p > 0,05$  для всех параметров при сравнении в группах с СД и без СД.

**Сокращения:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации, IQR — межквартильный интервал, M — среднее значение, Me — медиана, SD — стандартное отклонение, СД — сахарный диабет.

Servier) в отношении эндотелиальной функции и характеристик артериальной ригидности у пациентов с неконтролируемой АГ и ХБП. Исследование имело практическую направленность и не требовало специальной подготовки для своего выполнения, что важно для возможности последующего прикладного применения результатов в реальной клинической практике.

Прием индапамида/периндоприла сопровождался значимым антигипертензивным эффектом, что соответствует результатам как российских, так и зарубежных исследований [8, 13]. Целевого АД достигли 27% пациентов уже через 1 мес. приема препарата, в дальнейшем к 3 мес. терапии отмечалось нарастание антигипертензивного эффекта — целевого АД достигли 90% пациентов. В целом, показатели достижения целевого АД в течение 12 нед. терапии различными дозами фиксированной комбинации индапамида/периндоприла варьируют в исследованиях в диапазоне от 68 до 100%, что отражает высокую эффективность препарата [8, 14].

Антигипертензивная эффективность индапамида/периндоприла в программе КАМЕРТОН не зависела от количества исходно принимаемых препаратов, степени АГ. Пациенты с СД достигли целевых значений практически в одинаковом числе случаев по сравнению с пациентами без СД, в 91% и 89%, соответственно, что несколько выше, чем в аналогичных исследованиях. Так, в исследовании PREMIER по изучению влияния низких доз индапамида/периндоприла на альбуминурию у пациентов с СД, целевых значений АД достигло лишь 68% пациентов [14].

В отношении основной цели исследования получены результаты, соответствующие исходному патологическому повышению артериальной ригидности у всех пациентов с последующим статистически и клинически значимым снижением артериальной ригидности с улучшением типа пульсовой кривой у половины пациентов. Отмечалось и улучшение параметров эндотелиальной функции в группах пациентов как с СД, так и без него. Известно, что антигипертензивная терапия, кроме снижения АД, способствует улучшению функции эндотелия и снижению ригидности артериальной стенки. В исследо-

вании Викуловой О. К. и др. (2008) получены данные о положительном влиянии иАПФ рамиприла на функцию эндотелия и жесткость артериальной стенки у пациентов с СД и АГ [15]. Согласно данным Asmar RG, et al. низкие дозы (0,625 мг/2 мг) индапамида/периндоприла приводят к улучшению значений САД и артериальной функции в значительно большей степени, чем атенолол [13]. Исследование параметров эндотелиальной функции на более крупной популяции пациентов могло бы внести больше ясности относительно их значимости.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II — препараты выбора у пациентов со снижением СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> как диабетического, так и недиабетического генеза. Их способность снижать выраженность протеинурии, замедлять темп прогрессирования поражения почек подтверждена многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) [2]. Фиксированная комбинация индапамида/периндоприла — единственная обеспечивает доказанный нефропротективный эффект, наряду со снижением сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, что подтверждено результатами исследования ADVANCE [10].

Особенностью программы КАМЕРТОН было использование врачами максимальной дозы индапамида/периндоприла пациентам с ХБП. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Нолипрел А Би-форте [16], использование максимальных доз индапамида/периндоприла противопоказано при умеренной и тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 60 мл/мин). Данная информация добавлена компанией Сервье, спонсором исследования Камертон. Авторы статьи не разделяют позиции компании по данному вопросу.

Эффективность и безопасность максимальной дозы данной фиксированной комбинации изучена в ряде исследований. В ходе исследования отмечено достоверное улучшение функции почек, в том числе у пациентов с СД 2 типа, что подтверждает данные ранее проведенных исследований [10].

Большинство пациентов программы КАМЕРТОН характеризовалось неконтролируемым АД на фоне

терапии двумя и более препаратами. До момента включения редко использовались фиксированные комбинации препаратов (15%). Получение данных об эффективности комбинации индапамида/периндоприла как в отношении снижения АД, так и в отношении артериальной функции, возможно, будет способствовать назначению АГТ в виде фиксированных комбинаций.

### Заключение

АГТ фиксированной комбинацией индапамида/периндоприла у пациентов с АГ 1-2 степени и ХБП 3 стадии приводит к достижению целевых значений

АД у 90% пациентов, значимому улучшению артериальной ригидности, эндотелиальной функции и функции почек. Фиксированная комбинация индапамида/периндоприла является эффективным препаратом с хорошим профилем переносимости, что делает обоснованным его назначение данной категории пациентов.

**Финансирование:** спонсор, ом программы КАМЕР-ТОН является компания Сервье.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, et al. Relative Contributions of Arterial Stiffness and Hypertension to Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11). doi:10.1161/JAHA.116.004271.
- Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):18-33. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, 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(9):1213-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
- Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007;73(1):237-46. doi:10.1016/j.cardiores.2006.10.021.
- Yugar LBT, Moreno B, Moreno H. Do thiazide diuretics reduce central systolic blood pressure in hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(1):133-5. doi:10.1111/jch.13134.
- Borisova EV, Kochetkov AI, Ostroumova OD. Single Pill Indapamide and Perindopril Arginine Combination: Optimal Coupling of Vascular Protection and Hemodynamic Risk Factors Reduction in Patients with Essential Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2019;59(3):18-26. (In Russ). Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла аргинина: оптимальное сочетание ангиопротекции и коррекции гемодинамических факторов риска у пациентов с артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2019;59(3):18-26. doi:10.18087/cardio.2019.3.10236.
- Mourad JJ, Lameira D, Guillausseau PJ. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):443-51. doi:10.2147/vhrm.s2778.
- Patel A, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-40. doi:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
- Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology* 2012;16(1):89-115. (In Russ.) Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89-115.
- Angioscan-01. Diagnostic complex for the analysis of the cardiovascular system. User manual. 2015 LLC "Angioscan electronics". (In Russ.) АнгиоСкан-01. Диагностический комплекс для анализа сердечно-сосудистой системы. Руководство пользователя. 2015 ООО "АнгиоСкан Электроникс".
- Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001;4(4):922-6. doi:10.1161/hy1001.095774.
- Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension*. 2003;41(5):1063-71. doi:10.1161/01.HYP.0000064943.51878.58.
- Vikulova OK, Yarek-Martynova IR, Trubitsina NP. Endothelial function and arterial wall elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus receiving ramipril. *Kardiologiya*. 2008;11:47-52. (In Russ). Видулова О.К., Ярек-Мартынова И.Р., Трубицына Н.П. и др. Показатели вазомоторной функции эндотелия и эластичности артериальной стенки при терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2008;11:47-52.
- Instruction for medical use of the drug Noliprel A Bi-Forte. Registration certificate LSR-008847 from 30.08.2010. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нолипрел А Би-форте. Регистрационное удостоверение ЛСР-008847 от 30.08.2010.

<https://russjcardiol.elpub.ru>  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-96-102

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Цифровые средства повышения приверженности к лечению

Ноздрачев Д. И., Замятин К. А., Таратухин Е. О.

В статье рассматриваются способы повышения приверженности медикаментозной терапии при помощи программ для электронных устройств. Предложен анализ приложений для контроля медикаментозной терапии, доступных в настоящее время в русскоязычном сегменте Интернета, для устройств с ОС Android, и индексированных в Google Play Store. Для анализа были выделены на основании репрезентативных обзоров приложений основные функциональные характеристики, приведены схемы их классификации; отобранные приложения были проверены на наличие ключевых функций. Установлены главные особенности поля приложений, индексированных в русскоязычном сегменте: низкая степень русификации, высокая степень универсальности приложений, частое размещение рекламы, относительная простота функций большинства приложений. Лишь сравнительно небольшое число приложений имеют широкий спектр специфических функций. Помимо того, приведены данные исследований об эффективности использования приложений для повышения приверженности терапии и улучшения прогноза. Возможности практикующих врачей по повышению приверженности расширяются с внедрением в практику соответствующих целей и обладающих нужным функционалом программ.

**Ключевые слова:** приверженность, комплаентность, неинфекционная патология, хронические болезни, коморбидность, полипрагмазия, неприверженность.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Digital tools for improving medication adherence

Taratukhin E. O., Nozdrachev D. I., Zamyatin K. A.

The article discusses ways to improve medication adherence using electronic devices. Applications for medication monitoring, currently available in the Russian-language Internet segment for Android OS devices in the Google Play Store are analyzed. For analysis, the main functional characteristics, determined by representative reviews of applications, and classification are given; selected applications were tested for core functions. The main features of Russian-language segment applications are established: insufficient Russian language support, high application versatility, frequent advertising, and the relative simplicity of most applications. Only a relatively small number of applications have a wide range of specific functions. In addition, research data is provided on the effectiveness of using applications to improve medication adherence and prognosis. A practitioner ability to increase medication adherence is raised with the implementation of functional programs that are consistent with the aims.

**Key words:** commitment, compliance, non-infectious pathology, chronic diseases, comorbidity, polypharmacy, non-adherence.

Терапия неинфекционной патологии, в том числе кардиоваскулярной, обычно длится десятилетиями, нередко всю оставшуюся жизнь. Высокая степень коморбидности и множественность поражения организма при сердечно-сосудистых болезнях требует

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Ноздрачев Д. И. — студент научного кружка кафедры биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО международного факультета, ORCID: 0000-0003-3269-7917, Замятин К. А. — студент научного кружка кафедры биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО международного факультета, ORCID: 0000-0001-6271-228X, Таратухин Е. О.\* — к. м. н., доцент, магистр психологии, магистр культурологии, зав. кафедрой биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО международного факультета, ORCID: 0000-0003-2925-0102.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
cardio03@list.ru

Рукопись получена 19.10.2019  
Рецензия получена 03.11.2019  
Принята к публикации 05.11.2019



**Для цитирования:** Таратухин Е. О., Ноздрачев Д. И., Замятин К. А. Цифровые средства повышения приверженности к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):96–102  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-96-102

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Taratukhin E. O. ORCID: 0000-0003-2925-0102, Nozdrachev D. I. ORCID: 0000-0003-3269-7917, Zamyatin K. A. ORCID: 0000-0001-6271-228X.

**Received:** 19.10.2019 **Revision Received:** 03.11.2019 **Accepted:** 05.11.2019

**For citation:** Taratukhin E. O., Nozdrachev D. I., Zamyatin K. A. Digital tools for improving medication adherence. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):96–102. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-96-102

от пациента одновременного систематического приёма множества медикаментов. Здесь и возникает проблема низкой приверженности.

Согласно документам Всемирной организации здравоохранения, приверженность — это степень,

в которой поведение человека — приём лекарств, следование диете, изменение образа жизни — соотносится со следованием рекомендациям врача [1]. Таким образом, приверженность является не слепым подчинением, а активным вовлечением пациента в процесс лечения. Это ярко проявляется терминологически: в английском языке существует два слова для обозначения приверженности — *compliance*, которое обозначает пассивное подчинение пациента инструкциям врача и их дословное выполнение, и *adherence*, предполагающее более осознанное следование предписаниям [2].

Полная приверженность встречается далеко не всегда. Неприверженность лечению при хронической неинфекционной патологии в развитых странах составляет 30-50%, в развивающихся — ещё выше, и многие усилия по её повышению оказываются неэффективны [1, 3, 4]. Проблема неприверженности снижает эффективность медикаментозной помощи и коррекции ФР, вдобавок снижая доверие системе здравоохранения [1].

Причины неприверженности множественны, по документам Всемирной организации здравоохранения они классифицируются на связанные с социально-экономическими условиями, системой здравоохранения, состоянием пациента, личностью пациента, с терапией. Неприверженность наблюдается при всех формах приёма лекарств и при всех заболеваниях. Основные формы неприверженности — *intentional* (намеренная) и *unintentional* (непреднамеренная). Непреднамеренная неприверженность связана с невниманием пациента к болезни и её возможным последствиям, с забывчивостью, которая вызывает до 30% всех случаев непреднамеренной неприверженности даже у мотивированных людей. При намеренной, осознанной неприверженности отказ от препарата или самовольная модификация режима его приёма — рациональное решение пациента, основанное на его убеждениях, восприятии своего состояния.

Особенно выражена неприверженность у пожилых, в связи с полипрагмазией, хроническими болезнями, высокой коморбидностью. Большое количество лекарств увеличивает число их возможных взаимодействий и побочных эффектов [1]. Следует отметить и когнитивное снижение у пожилых людей как фактор, ведущий к неприверженности вследствие повышенной забывчивости и сложностей с пониманием схемы приёма лекарств.

Выделяется 3 основных способа интервенций для повышения приверженности лечению: поведенческие, образовательные и организационные [3]. В отношении всех видов интервенций в результате исследований получены противоречивые сведения: так, поведенческие вмешательства доказанно эффективны, но неоптимальны с точки зрения соотноше-

ния цены и эффективности. Исследования образовательных программ для пациентов показали, что они повышают уровень осведомлённости пациента о своей болезни, но реже и в меньшей степени повышают приверженность [1]. Это ставит вопрос о природе неприверженности на первое место: с одной стороны, знание о последствиях неприверженности для состояния организма ведёт к повышению приверженности в случае, если у пациента есть интенция к улучшению своего состояния; сохранение неприверженности при доказанном росте осведомлённости может указывать на важность мотивационного компонента в структуре (не)приверженности.

В отличие от неумышленной (*unintentional*) неприверженности, в случае намеренной (*intentional*) неприверженности ключевым компонентом, ядром её структуры, является восприятие и переживание риска. Таким образом, намеренная неприверженность — рациональное, осознанное решение человека, связанное не с недостатком мотивации или внимания, а с особенностями мировосприятия человека. Осознанная неприверженность может быть также вызвана выраженными побочными эффектами лекарства, которые ярче ощущаются человеком, чем польза от него.

Цифровые средства повышения приверженности можно условно разделить на 2 категории — приложения для смартфонов и отдельные гаджеты (которые могут быть связаны со смартфоном, равно как могут быть и не связаны). Приложения для смартфонов — наиболее доступная форма средств для повышения приверженности. Они не требуют покупки дополнительной техники, просты в использовании, занимают немного места в памяти; сами смартфоны имеет большинство населения развитых стран мира. Среди приложений есть платные и бесплатные; в последнем случае разработчики приложения могут возмещать свои затраты и получать прибыль, размещая рекламу и продвигая медикаменты спонсора [3]. Это требует внимания и осторожности.

Другой вид цифровых средств — “гаджеты”, отдельные устройства, имеющие значительно более узкий функционал, чем смартфоны, но при этом в большей степени приспособленные для решения конкретных задач — в частности, регулирования приёма таблеток, контроля физической активности и т.д.

Подводным камнем электронных средств для повышения приверженности является возможность того, что их разработчики не всегда опираются на достоверную доказательную базу при разработке инструкций медицинского характера. С учётом того, что приложения, помимо роли ремайндера (“напоминалки”) или календаря, часто выполняют информационную и образовательную функцию [3], наличие в их ресурсах недостоверных, неточных, устаревших источников может быть опасным.



Таблица 1

Основные функции и характеристики приложений для повышения приверженности лечению (n=45)

№№	Название	Ср. балл в Google Play	Язык	Платность		Нозологическая широта	Всплывающий список медикаментов	Экспорт данных	Статистика и трекинг	Отметки о приёме	Push уведомления	"Будильник"	Отложенные напоминания, повтор	История терапии	Связь с врачом	Реклама	Создание аккаунта	Контроль состояния (АД, сахар и др.)	Облачное хранение данных	Напоминание о конце запаса лекарств	Защита паролем
				Полностью бесплатное	Частично бесплатное (lite/full)																
1	Напоминание о таблетках и трекер лекарств MyTherapy	4,8	Рус	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+		+	+
2	Напоминания и трекер таблеток Medisafe	4,6	Рус		+	+	+	+	+	+	+	+	+		+		+	+			
3	Мои таблетки	4,5	Рус		+	+			+	+	+		+			+					
4	Мои таблетки Напоминание и трекер о лекарствах Pills time	4,5	Рус	+		+			+	+	+			+		+	+				
5	Мои таблетки напоминания lite	2,8	Рус		+	+		+		+	+			+							
6	Mr. Pillster	4,5	Рус		+	+			+	+	+	+	+	+		+		+			
7	Противозачаточные таблетки	4,4	Рус		+		+			+	+		+	+		+					
8	Напоминания о таблетках	4,0	Рус	+			+			+	+	+				+					+
9	Таблетки лекарства напоминание		En	+		+				+	+	+		+		+					
10	Medication reminder, Pill tracker & Refill: medica	4,6	En	+		+				+	+	+		+					+		
11	myPill	2,8	Рус		+		+		+	+	+	+		+					+	+	+
12	Мои лекарства. Напоминания о приеме лекарств		Рус	+		+			+	+	+	+		+		+					
13	Пилулинг	3,8	Рус		+	+			+	+	+	+		+			+		+		
14	Contraception pill reminder	4,1	Рус	+			+		+	+	+	+	+	+		+					
15	Pill reminder — medication tracker	4,2	Рус	+		+				+	+	+				+					
16	Pill reminder & medication tracker — TakeYour	4,5	En	+		+				+	+			+		+					
17	Birth control and pill reminder	4,3	Рус	+			+			+	+	+		+		+					
18	Напоминание лекарства	3,7	Рус	+		+				+	+		+			+					
19	Таблетки напоминания — доктор слон	4,9	En	+		+						+		+							
20	Pills on time	3,8	En	+		+			+	+	+	+		+							
21	Pill reminder — таблетки и лекарства		En		+	+				+	+	+		+		+		+		+	
22	Лекарство напоминание		Рус	+		+				+	+			+							
23	Pills on time — medication reminder	3,8	En	+		+			+		+		+								

Таблица 1. Продолжение

24	Мой дневник лекарств	3,2	Рус	+		+						+			+					+		
25	Dosecast — таблетки напоминание	4,2	En		+	+		+	+	+	+	+	+	+			+		+			
26	Pill Reminder — Medication reminder alarm	3,9	En	+		+					+	+		+	+		+					
27	Pill Reminder: Medication alarm and pill tracker	3,9	En	+		+			+	+	+	+	+	+		+	+		+			
28	Contraceptive pill reminder	3,1	En		+		+				+	+	+	+		+			+			
29	Pill Reminder & Medication Tracker — MyMedsTracker	4,4	En	+		+					+		+	+								
30	Две пилюли	3,5	Рус	+		+		+	+		+	+		+	+		+	+	+	+		
31	Клиника напоминания		Рус	+		+				+	+	+	+	+	+		+					
32	Напоминание	3,0	Рус	+		+							+	+								
33	Alarm and pill reminder	4,6	En	+		+							+	+			+					
34	m.Pill	4,6	Рус		+		+			+	+	+	+	+	+		+			+		
35	Противозачаточные таблетки	3,1	Рус	+			+				+	+	+	+			+					
36	Medication Tracker	4,2	En	+		+					+	+				+		+				
37	Medicine reminder		En	+		+					+	+	+									
38	Pill Reminder	4,1	En	+		+					+	+		+		+						
39	Popit	3,8	En	+		+		+			+	+	+	+		+						
40	Pill Reminder	4,4	En	+		+					+	+		+								
41	Pill Reminder	3,9	En	+		+		+		+	+	+		+	+		+	+				
42	MediMate	4,0	Рус		+	+				+	+	+		+	+		+	+	+			
43	Remeds	3,5	En	+		+							+				+					
44	PocketNurse	4,5	En	+		+			+		+	+	+	+								
45	Medication Tracker		Рус	+		+					+	+			+		+		+			
Количество приложений		Ср балл — 4,0	Рус — 24 En — 21	33	12	38	8	7	6	17	39	40	28	25	27	4	24	10	8	4	6	5

Сокращения: Рус — русский, En — английский.

Цифровые средства повышения приверженности активно изучаются во всём мире — анализируется их функциональность, контент, степень их эффективности при различных хронических заболеваниях. Важно учитывать, что в вопросах медикаментозной терапии высока социальная ответственность, однако высок и риск конфликта интересов. Широкий выбор приложений может включать потенциально опасные средства, предлагающие устаревшие или противоречивые сведения.

Цель настоящего исследования: охарактеризовать функциональность и основные черты существующих в настоящее время, индексируемых российской версией Google Play Store приложений для смартфонов, разработанных для повышения приверженности медикаментозной терапии.

### Материал и методы

На основе обзоров [3-8] выделены основные функции и характеристики приложений для отслеживания и контроля медикаментозной терапии:

- Платность, наличие упрощённых (*lite*) и полных (*full*) версий
- Язык
- Наличие списка лекарств, подсказок при вводе названия
- Специализация приложения относительно нозологии: специальное или универсальное приложение
- Наличие рекламы
- Способ выведения напоминания: *push*, *alarm*
- Отложенное напоминание
- Наличие облачного хранения данных
- История лечения
- Связь с аккаунтом пациента
- Статистика приёма и приверженности. Трекинг
- Отслеживание фактов приёма
- Напоминание об истощении запаса лекарств
- Защита данных паролем

Поиск приложений в Google Play Store осуществлялся по запросу <таблетки напоминания>. Всего по запросу на 14.10.2019 найдено 248 приложений.

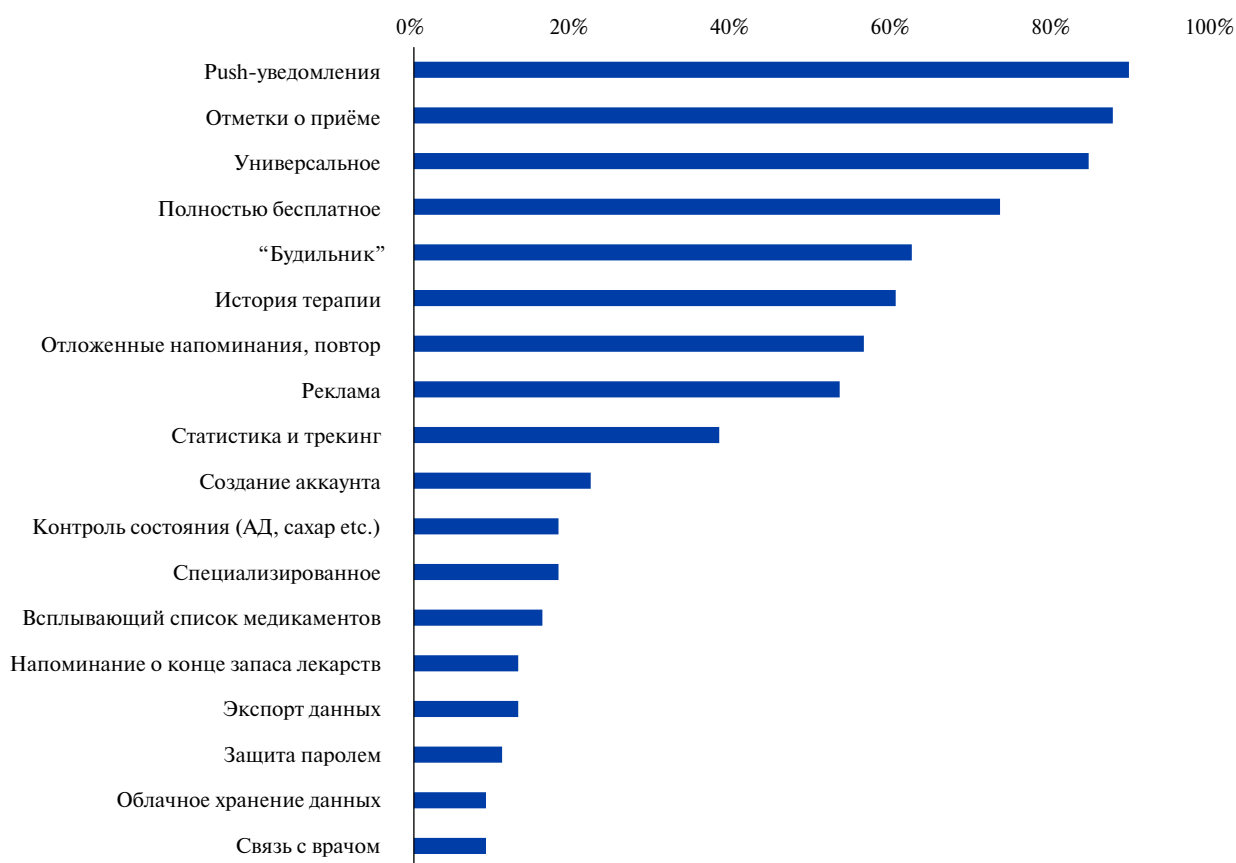


Рис. 1. Доля приложений с наличием той или иной функции (n=45).

Для исследования отбирались приложения, имеющие русскую и/или английскую версию, имеющие хотя бы демонстрационную версию, не требующие предварительной регистрации, способные запуститься после установки. По критериям отобрано и проанализировано 45 приложений.

### Результаты и обсуждение

Далее приводятся характеристики приложений по типу их основного функционала. Результат анализа функциональности приложений дан в таблице 1; сводные данные — в таблице 2. На диаграмме (рис. 1) представлена частота встречаемости основных свойств и характеристик приложений для повышения приверженности лечению.

*Reminders* — так называемые “напоминалки”. Они предназначены для лиц с непреднамеренной неприверженностью, забывчивых или легкомысленно относящихся к лечению. Ремайндерами могут быть как приложения для смартфона, так и отдельные носимые устройства, в нужное время сигнализирующие о необходимости приёма лекарства. Эффективность использования смартфонов для напоминания о времени контроля состояния и/или приёма терапии показала свою эффективность при сахарном диабете 2 типа, артериальной гипертензии, бронхиальной астме, ВИЧ-инфекции [1].

Одной из форм напоминания и организации во времени приёма лекарств является использование специальных контейнеров. Сами по себе типичные контейнеры не относятся к цифровым средствам, но сейчас разработаны и аналогичные электронные устройства. В отношении пожилых людей с когнитивными нарушениями и деменцией показано, что напоминания от людей для них более эффективны, чем цифровые средства [1]. Ремайндеры могут связывать сигнал о необходимости приёма лекарства с установленным временем или с некоторым циклическим событием в течение дня (например, с приёмом пищи). Второй тип ремайндеров эффективнее за счёт того, что они вписаны в контекст повседневности, в отличие от приложений, рассылающих сигналы о необходимости приёма лекарства в фиксированное время [4].

Важным полезным следствием использования ремайндеров является встраивание приёма лекарств в повседневную рутину, в стереотипы поведения. Этому способствует привязка приёма лекарств к другим рутинным действиям, вроде завтрака или утреннего туалета [4].

*Календари и организаторы, дневники.* Близкий к ремайндеру тип приложения — календарь. Часто приём лекарств ориентирован относительно дней недели и времени дня, иногда необходимы короткие

перерывы между курсами препаратов, определённый порядок их чередования. Календарь или органайзер помогает эффективно организовать всё это. Помимо функции организации приёма лекарств относительно дней недели/месяца, календарь или дневник может содержать информацию об истории приёма лекарств пациентом. На повышение приверженности работает надзорная функция календаря — то есть функция дневника: пациент может отслеживать свои пропуски и анализировать структуру неприверженности.

**Калькуляторы.** Другой вариант использования приложения — калькуляторы для расчёта дозы медикамента, необходимого времени приёма с учётом различных факторов и т.д. Повышение приверженности здесь осуществляется путём облегчения и упрощения тех мыслительных действий, которые пациент вынужден предпринимать, рассчитывая дозу. Также калькуляторы снижают вероятность ошибки.

**Информационные приложения.** Ряд медицинских приложений являются информационно-образовательными, содержащими данные о медикаментах, их дозах, побочных эффектах. Существуют отдельные приложения для проверки лекарств на предмет взаимодействий и побочных эффектов [9].

**Для общения с медработником.** Выше упоминалось, что общение с медицинским работником способно повысить приверженность, особенно, в случае пациентов с когнитивным снижением. Очевидно, этот феномен имеет психологическую природу.

**Skype, Whatsapp** — универсальные приложения, которые используются в том числе и для общения с медицинскими работниками. Помимо того, многие медицинские приложения содержат функцию связи с врачом — как правило, через привязку к номеру телефона или адресу электронной почты.

**Эффективность цифровых приложений.** Многочисленные исследования показывают, что цифровые средства повышения приверженности эффективны [3, 10–12] при различных нозологиях, включая артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца, хотя и не слишком значительно [13]. Для некоторых данных недостаточно [14], но по крайней мере, явного вреда выявлено не было. Этого достаточно, чтобы сказать, что приложения можно рекомендовать к использованию пациентам, испытывающим проблемы с приверженностью.

Очевидно, проблема неприверженности сложна и достаточно фундаментальна, чтобы её можно было решить простым использованием приложений для напоминаний. Особенно это касается намеренной неприверженности; её корни не в забывчивости, а в мотивационной сфере и в области принятия рациональных решений. Тем не менее, приложения способны организовать стабильный приём лекарств и доказанно повысить приверженность, что опять же

Таблица 2

### Характеристики и функциональность приложений для повышения приверженности лечению (n=45)

Push-уведомления	89%
Отметки о приёме	87%
Универсальное	84%
Полностью бесплатное	73%
Будильник	62%
История терапии	60%
Отложенные напоминания, повтор	56%
Реклама	53%
Статистика и трекинг	38%
Создание аккаунта	22%
Специализированное	18%
Контроль состояния (АД, глюкоза крови, etc.)	18%
Всплывающий список медикаментов	16%
Экспорт данных	13%
Напоминание о конце запаса лекарств	13%
Защита паролем	11%
Связь с врачом	9%
Облачное хранение данных	9%

даёт основание говорить о возможности и желательности их клинического применения.

### Заключение

Общая характеристика доступных цифровых средств для повышения приверженности, по результатам анализа:

1. Низкая степень русификации рынка — даже из тех, что индексируются в российской версии Google Play Store и выдаются поиском при русскоязычном запросе, полноценную русскую версию имеют 53%. Остальные имеют только англоязычный интерфейс.

2. Из специализированных приложений (разработанных для использования в конкретной ситуации), в российском сегменте имеются только приложения для контроля приёма оральных контрацептивов (18% всех приложений).

3. Наиболее универсальные черты — push-уведомления (89%) и отметка о приёме (87%).

4. Большинство приложений полностью бесплатны (73%), при этом многие имеют рекламу (53%).

5. Большая часть приложений имеют 2 основных функции — выведение напоминания (push-уведомление, будильник, или и то, и другое) и отметка об осуществлённом принятии лекарства. С содержательной стороны, это просто “напоминалки”, не имеющие специфически медицинской функции и могущие служить для напоминания о чём угодно. Из плюсов подобных приложений можно отметить простоту в использовании.

6. Только 38% приложений имеют уже специфически медицинскую функцию — трекинг приёма лекарств и выдачу статистики приверженности.



7. Дополнительные сложные функции (история терапии, связь с врачом, напоминание об истощении запаса лекарств, защита паролем, облачное хранение данных, всплывающие подсказки с названиями медикаментов, контроль состояния) — встречаются редко, в 9–18% случаев. Как правило, они сочетаются в многопрофильных приложениях, хорошо оптимизированных и сочетающих сразу несколько из этих функций.

Проведённое исследование говорит о наличии в русскоязычной части рынка мобильных приложений сложившегося круга приложений для повышения приверженности медикаментозной терапии;

при этом нельзя не отметить, что лишь чуть больше половины приложений русифицированы. Полноценных многофункциональных приложений для контроля и повышения приверженности терапии немного. Тем не менее, можно заключить, что наличие подобного средства работы с приверженностью, доступного для любого человека, может способствовать улучшению показателей здоровья в долгосрочной перспективе.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Costa E, Giardini A, Savin M, et al. Interventional tools to improve medication adherence: review of literature. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1303-14. doi:10.2147/PPA.S87551.
- Shaydyuk OYu, Kudinova MA, Taratukhin EO, Romashenko OV. Clinician — treats, and patient — being treated? Recent view on the treatment adherence in coronary heart disease setting. *Russ J Cardiol* 2017;22(9):104-8. (In Russ.) Шайдук О.Ю., Кудинова М.А., Таратухин Е.О., Ромашенко О.В. Врач — лечит, а больной — лечится? Современные представления о приверженности к терапии пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(9):104-108. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-41-43.
- Dayer L, Heldenbrand S, Anderson P, et al. Smartphone medication adherence apps: potential benefits to patients and providers. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2013;53(2):172-81. doi:10.1331/JAPhA.2013.12202.
- Stawarz K, Cox AL, Blandford A. Don't forget your pill!: designing effective medication reminder apps that support users' daily routines, Proceedings of the SIGCHI Conference on Human Factors in Computing Systems, April 26-May 01, 2014, Toronto, Ontario, Canada. doi:10.1145/2556288.2557079.
- Ahmed I, Ahmad NS, Ali S, et al. Medication Adherence Apps: Review and Content Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2018;6(3):e62. doi:10.2196/mhealth.6432.
- Park JYE, Li J, Howren A, et al. Mobile Phone Apps Targeting Medication Adherence: Quality Assessment and Content Analysis of User Reviews. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(1):e11919. doi:10.2196/11919.
- Santo K, Richtering SS, Chalmers J, et al. Mobile Phone Apps to Improve Medication Adherence: A Systematic Stepwise Process to Identify High-Quality Apps. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2016;4(4):e132. doi:10.2196/mhealth.6742.
- Badawy SM, Barrera L, Sinno MG, et al. Text Messaging and Mobile Phone Apps as Interventions to Improve Adherence in Adolescents With Chronic Health Conditions: A Systematic Review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017;5(5):e66. doi:10.2196/mhealth.7798.
- Kim BY, Sharafoddini A, Tran N, et al. Consumer Mobile Apps for Potential Drug-Drug Interaction Check: Systematic Review and Content Analysis Using the Mobile App Rating Scale (MARS). *JMIR Mhealth Uhealth*. 2018;6(3):e74. doi:10.2196/mhealth.8613.
- Pérez-Jover V, Sala-González M, Guilabert M, Mira JJ. Mobile Apps for Increasing Treatment Adherence: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2019;21(6):e12505. doi:10.2196/12505.
- Whitehead L, Seaton P. The Effectiveness of Self-Management Mobile Phone and Tablet Apps in Long-term Condition Management: A Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2016;18(5):e97. doi:10.2196/jmir.4883.
- Gandapur Y, Kianoush S, Kelli HM, et al. The role of mHealth for improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2(4):237-44. doi:10.1093/ehjqcco/qcw018.
- Morawski K, Ghazinouri R, Krumme A, et al. Association of a Smartphone Application With Medication Adherence and Blood Pressure Control: The MediSAFE-BP Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(6):802-9. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0447.
- Palmer MJ, Barnard S, Perel P, Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No.: CD012675. doi:10.1002/14651858.CD012675.pub2.

\*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.



## Методическое обеспечение дистанционного повышения квалификации врачей-кардиологов: опыт разработки

Аржаник М. Б.<sup>1,2</sup>, Карась С. И.<sup>1,2</sup>, Гракова Е. В.<sup>2</sup>, Васильцева О. Я.<sup>2</sup>, Корнеева Т. Б.<sup>3</sup>, Кара-Сал Э. Э.<sup>1</sup>

**Цель.** Разработка методического обеспечения дистанционного повышения квалификации врачей-кардиологов в формате виртуальных пациентов. В статье описан первый этап проекта по созданию базы виртуальных пациентов, включающий в себя интеграцию текстовой и мультимедийной клинико-диагностической информации о пациентах и последующую программную реализацию ее представления. Виртуальный пациент рассматривается как информационная модель лечебно-диагностического процесса.

**Материал и методы.** Для создания базы виртуальных пациентов использовалось описание конкретного завершённого случая заболевания в специально разработанных шаблонах. Для обеспечения удалённого доступа к информации о виртуальных пациентах использован язык JavaScript.

**Результаты.** При разработке базы виртуальных пациентов использовались две категории архивных историй болезни — наиболее часто встречающиеся случаи и редкие варианты патологии. Из архивных историй болезни и результатов исследований пациентов отобраны сведения, играющие существенную роль для диагностики и лечения заболевания. Было принято решение представлять обучающимся информацию в виде отдельных порций, обозначенных "посещение". Каждое посещение включает результаты проведенных исследований, консультаций специалистов, необходимых для принятия решения о дальнейшем проведении лечения.

В разработанном врачами и аналитиками шаблоне информация о пациентах разбита на блоки, которые включали жалобы; анамнез; объективное исследование; предварительный диагноз; план обследования и лечения; результаты исследований; назначения; окончательный диагноз; эпикриз. Эти блоки послужили основанием для разработки таблиц реляционной базы данных.

Для визуализации сведений о виртуальном пациенте были реализованы прототипы экранных форм. Информация о разных посещениях была помещена на разные закладки, причем обучающемуся была предоставлена возможность посмотреть имевшуюся ранее информацию из любой закладки.

**Заключение.** Полученный программный продукт после тестирования будет использоваться в учебном процессе для демонстрации обучающимся завершённых случаев заболеваний. Кроме того, на основе каждого виртуального случая могут быть разработаны клинико-диагностические задачи, требующие принятия обучающимся решений относительно диагностики и лечения пациента. Технология виртуальных пациентов может применяться как для повышения квалификации врачей, так и в вузовском медицинском образовании.

**Ключевые слова:** непрерывное медицинское образование, дистанционное обучение, информационные технологии, лечебно-диагностический процесс, виртуальный пациент.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование.** Авторы выражают признательность Российскому фонду фундаментальных исследований за финансовую поддержку работы в рамках выполнения гранта № 19-013-00231 А "Информационно-коммуникационные технологии формирования и совершенствования клинико-диагностических компетенций обучающихся в системе послевузовского медицинского образования".

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; <sup>3</sup>ООО "Контек-Софт", Томск, Россия.

Аржаник М. Б.\* — к.пед.н., доцент кафедры физики с курсом высшей математики; специалист по биомедицинской статистике, SPIN-код: 1788-6098, ResearcherID: Y-9310-2019, ORCID: 0000-0003-4844-9803, Карась С. И. — д.м.н., доцент; зав. отделом координации научной и образовательной деятельности; профессор кафедры медицинской и биологической кибернетики, SPIN-код: 2875-7450, ResearcherID: O-3671-2016, ORCID: 0000-0001-6716-856X, Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, SPIN-код: 7281-8120, ResearcherID: O-2739-2015, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Васильцева О. Я. — д.м.н., с.н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, SPIN-код: 9825-2451, ResearcherID: I-9451-2017, ORCID: 0000-0002-2932-3159, Корнеева Т. Б. — главный инженер проектов, SPIN-код: 3890-7315, ORCID: 0000-0002-7314-9450, Кара-Сал Э. Э. — студент медико-биологического факультета, ORCID: 0000-0003-3184-4268.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
arzh\_m@mail.ru

ВП — виртуальный пациент, ЛДП — лечебно-диагностический процесс, ЭКГ — электрокардиография, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

Рукопись получена 05.11.2019

Рецензия получена 14.11.2019

Принята к публикации 15.11.2019



**Для цитирования:** Аржаник М. Б., Карась С. И., Гракова Е. В., Васильцева О. Я., Корнеева Т. Б., Кара-Сал Э. Э. Методическое обеспечение дистанционного повышения квалификации врачей-кардиологов: опыт разработки. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):104–108  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-104-108

## Methodology in cardiologists' postgraduate education

Arzhanik M. B.<sup>1,2</sup>, Karas S. I.<sup>1,2</sup>, Grakova E. V.<sup>2</sup>, Vasil'tseva O. Ya.<sup>2</sup>, Korneeva T. B.<sup>3</sup>, Kara-Sal E. E.<sup>1</sup>

**Aim.** To develop the methodological ware for distance cardiologists' postgraduate education by virtual patients' simulations. The article describes the first stage of the project to create a database of virtual patients. It includes the integration of text and multimedia clinical and diagnostic information about patients and software for its presentation. A virtual patient is considered as an informational model of the diagnostic and treatment processes.

**Material and methods.** To create a database of virtual patients, a description of completed clinical cases in specially designed patterns was used. To provide distance access to information about virtual patients, the JavaScript was used.

**Results.** When forming the database of virtual patients, two categories of case histories were used — the most common cases and rare disease variants. From archival case histories and examination data, information has been selected that

plays a significant role in the diagnosis and treatment. It was decided to present the information in the form of separate portions-visits. Each visit includes the results of tests and specialty consultations necessary to make a decision on further treatment. In the template developed by doctors and analysts, patient information is broken down into blocks that included complaints; anamnesis; physical examination; provisional diagnosis; diagnostic and treatment plan; tests' results; administrations; final diagnosis; clinical report. These blocks served as the basis for the development of relational database tables.

To visualize information about the virtual patient, prototypes of screen forms were implemented. Information about different visits was placed on different marks, and the user is able to see previously available information.

**Conclusion.** After testing, this software will be used in education to demonstrate complete clinical cases to students. In addition, by each virtual case, tasks that require students to make medical decisions can be formed. The technology of virtual patients can be used both for postgraduates (doctors) and medical students.

**Key words:** continuing medical education, distance education, information technology, diagnostic and treatment process, virtual patient.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** The authors are grateful to the Russian Foundation for Basic Research for financial support under grant № 19-013-00231 A "Information and Communication Technologies for the Formation and Improvement of Clinical and Diagnostic Competencies in the Postgraduate Medical Education System".

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk; <sup>2</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>3</sup>ООО Kontek-Soft, Tomsk, Russia.

Arzhanik M. B. ResearcherID: Y-9310-2019, ORCID: 0000-0003-4844-9803, Karas S. I. ResearcherID: O-3671-2016, ORCID: 0000-0001-6716-856X, Grakova E. V. ResearcherID: O-2739-2015, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Vasilitseva O. Ya. ResearcherID: I-9451-2017, ORCID: 0000-0002-2932-3159, Korneeva T. B. ORCID: 0000-0002-7314-9450, Kara-Sal E. E. ORCID: 0000-0003-3184-4268.

**Received:** 05.11.2019 **Revision Received:** 14.11.2019 **Accepted:** 15.11.2019

**For citation:** Arzhanik M. B., Karas S. I., Grakova E. V., Vasilitseva O. Ya., Korneeva T. B., Kara-Sal E. E. Methodology in cardiologists' postgraduate education. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):104–108. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2019-12-104-108

Одна из главных задач медицинского образования — развитие клинического мышления у будущих врачей, совершенствование навыков принятия клинико-диагностических решений. В последние годы в медицинское образование активно внедряются симуляционные технологии, которые эффективны как для освоения практических навыков, так и для развития клинического мышления [1–3]. Один из форматов симуляционного обучения — использование виртуальных пациентов (ВП).

Чаще всего за термином “виртуальный пациент” скрывается компьютеризированный робот-симулятор с высокой степенью интерактивности, имитирующий разные клинические ситуации [4]. В ряде работ этот термин используется для обозначения “стандартизованных пациентов” — клинических сценариев, разыгрываемых с помощью актеров или добровольцев [5]. Еще один вариант определения данного термина — компьютерные симуляции сценариев диагностики и лечения больных [6, 7]. В данной работе мы будем придерживаться именно этого значения термина.

В любом варианте, использование ВП представляет собой обучение на модели конкретного деперсонализованного случая. Знакомясь с историей лечебно-диагностического процесса (ЛДП) в формате виртуальных пациентов, врач совершенствует навыки принятия клинико-диагностических решений. С этой точки зрения виртуальный пациент представляет собой информационную модель лечебно-диагностического процесса. Преимущество такого обучения — снижение вероятности неадекватных действий врача, возможность отрабатывать свои умения и навыки на модели, а не на реальном пациенте, а также снижение риска ятрогении для больных.

Целью нашего проекта является разработка методического обеспечения дистанционного повышения

квалификации врачей-кардиологов в формате виртуальных пациентов. В данной статье рассмотрен первый этап проекта, который включает интеграцию текстовой и мультимедийной клинико-диагностической информации о пациентах с последующей программной реализацией ее представления.

### Материал и методы

Для создания базы виртуальных пациентов использовалось описание конкретного заверщенного случая заболевания. Источником информации о пациенте служили архивные истории болезни, записи электрокардиографии (ЭКГ), видеоролики ультразвукового исследования (УЗИ) бедренных и почечных артерий, плевральной полости и перикарда, эхокардиографии (ЭхоКГ), записи холтеровского мониторирования, результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ), ангиографии, мультиспиральной компьютерной томографии, рентгенологических исследований.

Для представления текстовой информации были созданы универсальные шаблоны, согласованные со всеми участниками разработки; мультимедийные файлы размещались в уникальной для каждого случая структуре. Для обеспечения удаленного доступа к информации о виртуальных пациентах использован язык Java Script (фреймворк Vue.js) и технология Twitter bootstrap.

### Результаты

**Общий дизайн проекта.** Создание базы ВП возможно только в условиях командной работы. В нашем проекте команда состояла из врачей-клиницистов, преподающих на послевузовском этапе системы непрерывного медицинского образования; врачей функциональной и лучевой диагностики, аналитиков



и программистов. Врачи-клиницисты сформировали выборку из 50 архивных историй болезни, врачи диагностических отделений нашли в базах данных или подобрали в базах данных мультимедийные результаты исследований для этих случаев. Аналитики совместно с врачами разработали шаблоны для передачи информации в базу данных, определили общую структуру ВП и ее особенности для каждого случая, разработали дизайн пользовательских форм и сценарии предъявления информации о ВП на экране. Программисты разработали структуру реляционной базы данных, реализовали ее в СУБД PostgreSQL, записали информацию о виртуальных пациентах и создали экранные формы для представления ВП обучающимся.

**Выбор текстовой и мультимедийной информации о случаях.** Проект предусматривал подбор двух категорий архивных историй болезни. Первая категория — “типичные” случаи. Для этого был проанализирован поток пациентов в разных отделениях НИИ кардиологии и определены нозологии, которые встречаются наиболее часто. Для каждой нозологии подбирались несколько примеров, которые отличались друг от друга различными сопутствующими заболеваниями, особенностями терапевтического и хирургического лечения. Часть историй болезни этой категории должна соответствовать стандартным случаям (это важно для обучения молодых врачей), другая часть должна давать возможность врачу проявить творческий подход (они должны быть интересны опытным врачам, повышающим свою квалификацию).

Вторая категория архивных историй болезни — редко встречающиеся варианты кардиологической патологии, способные нанести серьезный ущерб здоровью пациента или представляющие угрозу его жизни. Были выбраны наиболее интересные случаи, которые редко встречаются в клинической практике; показать их обучающимся среди пациентов практически не представляется возможным. Все отобранные истории болезни были деперсонализированы.

Каждая история болезни содержит большое количество текстовой информации, часть которой не играет существенной роли для принятия врачебных решений. Все сведения об анамнезе жизни, заболевания, фармакологическом анамнезе, несомненно, являются частью ВП. Однако если результаты исследований не дают новой или дополнительной информации для дальнейшей диагностики, или выбора тактики лечения заболевания, они могут не включаться в структуру ВП. Напротив, если результаты исследования по каким-то причинам у пациента отсутствуют, но могли бы быть информативны для ЛДП, они могут быть восстановлены из базы данных лечебного учреждения. Таким способом в ходе совместной работы врачей и аналитиков для каждого

виртуального пациента были собраны все необходимые мультимедийные результаты (ЭхоКГ, УЗИ, ЭКГ, коронарография, МРТ, ангиография и пр.).

**Определение структуры представления информации.** Лечение пациента в стационарном отделении во многом представляет собой непрерывный процесс; в истории болезни дневник посещений должен заполняться 1 раз в 2 дня (у пациентов в тяжелом состоянии — ежедневно). Несмотря на это, при разработке сценария виртуального пациента было принято решение предоставлять обучающимся информацию дискретно в виде отдельных порций, обозначенных “посещение”.

Вначале аналитиками было создано и согласовано с врачами общее описание последовательности этапов лечебно-диагностического процесса. Несколько случайно отобранных пациентов использованы как примеры для верификации описания, которое было уточнено и расширено. Количество посещений в структуре каждого ВП может быть различным. Не каждый контакт врача с больным добавляет информацию, важную для ЛДП. Для включения в структуру ВП были отобраны только те медицинские записи, которые содержат новую информацию — результаты диагностических исследований, консультации специалистов, изменение лечения. Были также определены требования к форматам представления текстовой, графической, видеоинформации. В результате создан шаблон для подготовки текстовой информации для ВП из архивных историй болезни, некоторые компоненты которого приведены на рисунке 1.

Для проектирования базы данных информация о ВП была разбита на блоки, которые включали жалобы; анамнез; объективное исследование; предварительный диагноз; план обследования и лечения; результаты исследований; назначения; окончательный диагноз; эпикриз. Структура и логические связи информационных блоков послужили основанием для разработки таблиц реляционной базы данных.

Затем были реализованы прототипы экранных форм, что является важным моментом. На этом этапе визуализируется виртуальный пациент, определяется экранный формат и порядок представления данных на пользовательских интерфейсах приложения. Определено, что экранные формы ВП будут представлены в виде вкладок; каждая вкладка содержит все информационные блоки одного посещения; количество вкладок не является постоянной величиной; обучающийся имеет возможность посмотреть информацию из предыдущих посещений (рис. 2).

Полученный программный продукт соответствует разработанному ранее техническому заданию и в настоящее время проходит тестирование по нескольким направлениям:

- качество контента ВП и достаточность представленной информации,

## Шаблон для подготовки данных

поступил в отделение, в плановом / экстренном порядке

нозология:

клинический случай:

медицинская карта стационарного больного:

Название папки с файлами пациента:

Период лечения:

Количество посещений:

Форма «О пациенте»:

Название поля	данные	Примечание или описание данных для ввода в поле
Фамилия Имя		
Отчество		
Пол		М/Ж
Возраст (полных лет)		
Вес, кг		
ИМТ		
С пов		
Окр. б		
Окр. т		

## Форма «Посещение № 1»:

Название поля	данные	Примечание
<b>Жалобы</b>		
<b>Объективное исследование</b>	<b>Показатель</b>	<b>значение</b>
	Телосложение	Гиперстеническое
	Состояние	удовлетворительное
	Кожные покровы, видимые слизистые	физиологической окраски
	Мышцы	тонус сохранён
<b>Анамнез заболевания</b>		
<b>Анамнез жизни</b>		
<b>Фармакологический анамнез</b>		
<b>Исследования до поступления</b>		

## Предварительный диагноз

Название поля	данные	Примечание
<b>Основной</b>		
<b>Фоновый</b>		
<b>Осложнения</b>		
<b>Сопутствующий</b>		

Рис. 1. Шаблон подготовки данных клинического случая.

- удобство экранных форм интерфейса,
- корректность и удобство перемещений между этапами ЛДП.

После тестирования база виртуальных пациентов будет использована в учебном процессе для демонстрации обучающимся ЛДП завершённых случаев заболеваний.

### Обсуждение

Разработанная база ВП может быть использована на разных этапах непрерывного медицинского образования. Поскольку мы не ставили задачу отработки мануальных или коммуникативных навыков, для демонстрации клиничко-диагностических решений была реализована линейная модель лечебно-диагностического процесса. Созданная модель ЛДП обладает малой интерактивностью, но целью была именно демонстрация завершённых случаев, правильных

сценариев лечения пациентов. Текстовая и мультимедийная информация о ВП предоставляется последовательно и содержит полное описание проведенного лечения.

Технология ВП может быть использована как для повышения квалификации врачей, так и в вузовском медицинском образовании; как в дистанционном формате, так и в условиях очного смешанного обучения. Система непрерывного медицинского образования в качестве фактологической базы проблемно-ориентированного повышения квалификации может иметь именно базу ВП.

На основе этой базы могут быть разработаны клиничко-диагностические задачи как “разветвленный” вариант лечебно-диагностического процесса. В отличие от демонстрации завершённых случаев лечения виртуальных пациентов, обучающийся должен принимать этапные решения относительно диагностики

Посещение 1 - (3-й день госпитализации)

Посещение 2 - (5-й день госпитализации)

Выписка

Система: информация о пациенте

Жалобы

приеме:

08:09 АД: 123/78 мм рт.ст.

АД: 125/80 мм рт.ст.

ЧСС: 54 в мин.

Периферических отеков нет.

Объективные исследования

10:36 ЧСС: 100; АД: 150 / 86 ЧДД: 16.

Жалобы: на учащенное неритмичное сердцебиение.

Дыхание объективно: одышки. Состояние удовлетворительно. Кожные покровы физиологической окраски. По органам и системам без отрицательной динамики. По ЭКГ: фибрилляция, предсердий. С целью купирования новокаиномид в/в катетера.

14:32: Жалобы на неритмичное сердцебиение. По органам и системам без отрицательной динамики. По ЭКГ: сохранен ритм ВП. К лечению кардион в/в катетера. ССС: АД: 130/85 ЧДД: 16.

Жалобы: нет. Динамика объективного состояния: Состояние удовлетворительно. По органам и системам без отрицательной динамики. По ЭКГ ритм синусовый. Терапия плановая.

Результаты исследований

Система: результаты исследования

Описание процедуры

Операция радиочастотный эндокардиальный MAZE (13.09.2019 г.) Ручная нагрузка 1.0 мВт. Проведен(ы) 3 электрод(ы) и установлен(ы) в типичные места. Документирована фибрилляция предсердий. Под контролем чреспищеводного УЗИ выполнена пункция МПП, через которую проведены электроды Lasso и Navigator. Выполнена КЭМ Сито реконструкция левого предсердия. Восстановление проведения во все легочные вены. На область устья легочных вен нанесена серия Р4-аппликаций 50 С - 45 Вт.

С электродом Lasso изолированы все легочные вены. Также изолированы задняя стенка, крыша левого предсердия и митральный истмус. Фибрилляция предсердий перешла во внутрисердечную тахикардию с циклом 220 мс. Сформирована линия от митрального клапана до устья верхней правой легочной вены по передней стенке. Внутрисердечная тахикардия перешла в трепетание предсердий I типа. При картировании клапано-трикуспидального истмуса механически купирование тахикардии, восстановление синусового ритма. На кардиотерапевтический монитор нанесена серия радиочастотных аппликаций, получены локальные критерии блока истмуса.

Установленный диагноз

Основной

ИБС. Стенокардия напряжения функциональный класс I. Атеросклероз коронарных артерий (ветвь тулоса края 75% 18.01.2017 г.). Баллонная дилатация стеноза проксимальной трети ветви тулоса края и стенозирование остаточного стеноза ветви тулоса края Ветвь 1,5x24 мм (18.01.2017 г.). Перестроенная форма фибрилляции предсердий. Пароксизмальная внутрисердечная тахикардия, пароксизмальная форма трепетания предсердий I типа. Хроническая сердечная недостаточность I ст. Функциональный класс I.

Вспомогательный

Гипертоническая болезнь III ст. Достигнутые целевые значения АД. Дислипидемия. Атеросклероз сонных артерий (слева в устье внутренняя сонная артерия 75-80%). Атеросклероз бедренных артерий (в верхней трети поверхностной бедренной артерии стеноз 60%). Кардиальная эндоваскулопатия слева с пластикой дуговой аорты (v. carchena magna dextra) на внутреннем шунте (25.01.2017) Риск 4.

Осложнения

Хронический гастрит, вне обострения. Хронический колит, стадия ремиссии. Гемипарезиформная структура по поводу инсульта мозга (2007). Варикозная болезнь вен нижних конечностей.

Тактика лечения

Не изменять

План обследования

Пациент

Назначение

Пациент

Рис. 2. Экранная форма реализации базы ВП.

и лечения ВП. Содержание и траектория дальнейшего предоставления информации могут меняться и должны зависеть от решений, принятых обучающимся. От этих решений будут зависеть и показатели его рейтинга; при этом эффективный вариант ЛДП может быть не единственным.

## Закключение

Данная статья представляет опыт разработки базы из 50 ВП для демонстрации эффективного лечебно-диагностического процесса в рамках проекта, реализуемого в НИИ кардиологии. На их основе к концу 2020г будут разработаны 50 разветвленных интерактивных клиничко-диагностических задач с рейтинговой системой оценки решений обучающихся. В рам-

ках проекта планируется внедрение базы ВП в процесс подготовки ординаторов и систему непрерывного медицинского образования.

**Финансирование.** Авторы выражают признательность Российскому фонду фундаментальных исследований за финансовую поддержку работы в рамках выполнения гранта № 19-013-00231 А "Информационно-коммуникационные технологии формирования и совершенствования клиничко-диагностических компетенций обучающихся в системе послевузовского медицинского образования".

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Pozner ChN. Medical Simulation in the United States. Medical Education and Professional Development. 2013;2:3:83-100. (In Russ.) Pozner Ch.N. Медицинская симуляция в США. Медицинское образование и профессиональное развитие. 2013;2:3:83-100.
- Gorshkov MD, Moroz VV, Evdokimov EA. Simulation Training in Anesthesiology and Resuscitation. M.:ROSOMED. 2014. p. 312 (In Russ.) Горшков М.Д., Мороз В.В., Евдокимов Е.А. Симуляционное обучение по анестезиологии и реаниматологии. М.: ROSOMED. 2014. p. 312.
- Tolmachov IV, Ripp YG, Tropin SV, et al. Development of clinical scenario's information model in the medical simulation center. Bulletin of Siberian Medicine. 2014;13(4):118-22. (In Russ.) Толмачев И.В., Рипп Е.Г., Тропин С.В. и др. Разработка информационной модели клинических сценариев на базе обучающего симуляционного центра. Бюллетень сибирской медицины. 2014;13(4):118-22. doi:10.20538/1682-0363-2014-4-118-122.
- Kononowicz AA, Zary N, Edelbring S, et al. Virtual patients — what are we talking about? A framework to classify the meanings of the term in healthcare education. BMC Med Educ. 2015;15:11. doi:10.1186/s12909-015-0296-3.
- Bulatov SA. The "standard patient": entertainment for intellectuals or obligate level for professional mastering. The Department of Traumatology and Orthopedics. 2013;1(5):7-10. (In Russ.) Булатов С.А. Методика "стандартизированный пациент" — развлечение для интеллектуалов или обязательный этап освоения мастерством будущей профессии. Кафедра травматологии и ортопедии. 2013;1(5):7-10.
- Poulton T, Balasubramaniam C. Virtual patients: A year of change. Med Teach. 2011;33(11):933-7. doi:10.3109/0142159X.2011.613501.
- Cook DA, Triola MM. Virtual patients: a critical literature review and proposed next steps. Med Educ. 2009;43(4):303-11. doi:10.1111/j.1365-2923.2008.03286.x.

## Детерминанты кардиореспираторной выносливости у мужчин, увлекающихся катанием на беговых лыжах

Natalia Grzebisz<sup>1</sup>, Laura Piejko<sup>2</sup>, Agnieszka Sulich<sup>1</sup>

Целью исследования являлась оценка показателей физической активности мужчин, увлекающихся катанием на беговых лыжах, а также выявление предикторов, связанных с изменением переносимости нагрузки. В ходе работы использовался тредмил-тест. Для диагностики состава тела применялся метод биоимпедансного анализа. Было показано, что с уровнем максимального потребления кислорода коррелировали следующие показатели: процент жира в организме, скорость бега (максимальная) (км/ч), скорость бега (конечная) (км/ч), вентиляция (л/мин) и физиологические затраты на бег (мл/кг/км). Учет предикторов изменения переносимости физической нагрузки необходим в практике для разработки наиболее подходящего плана обучения катанию на беговых лыжах.

**Ключевые слова:** катание на беговых лыжах, любители, максимальное потребление кислорода, предикторы.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке со стороны Министерства науки и высшего образования (грант № 71/E-716/S2018), а также субсидии для поддержания исследовательской деятельности в 2018 году для Школы Гостиничного Бизнеса (группа университетов Вистула в Варшаве).

<sup>1</sup>Vistula School of Hospitality, Faculty of Dietetics, Warsaw; <sup>2</sup>Jerzy Kukuczka Academy of Physical Education in Katowice, Faculty of Physiotherapy, Katowice, Poland.

Natalia Grzebisz\* — Lecturer, ORCID: 0000-0002-8012-7815, Laura Piejko — Lecturer, ORCID: 0000-0002-5338-1842, Agnieszka Sulich — Lecturer, ORCID: 0000-0002-1194-8484.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
n.grzebisz@gmail.com

Рукопись получена 21.08.2019

Рецензия получена 06.09.2019

Принята к публикации 13.09.2019



**Для цитирования:** Grzebisz N, Piejko L, Sulich A. Детерминанты кардиореспираторной выносливости у мужчин, увлекающихся катанием на беговых лыжах. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):109–113  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-109-113



## Determinants of cardiorespiratory fitness in amateur male cross-country skiers

Natalia Grzebisz<sup>1</sup>, Laura Piejko<sup>2</sup>, Agnieszka Sulich<sup>1</sup>

The aim of the study was to present the performance parameters, their assessment and their predictors in the group of amateur cross-country skiers at the beginning of the preparatory period. For this purpose, incremental exercise tests were carried out on the treadmill. Body composition measurement was performed using impedance analyzer. The main findings of the study were that the most correlated with  $\text{VO}_2$  relative (max) were percentages of body fat, running speed (maximum) (km/h), running speed (final) (km/h), ventilation (L/min) and physiological cost of running (ml/kg/km). The appointment of the predictors can be an effective tool to assess the efficiency of this group and prepare a proper training plan for them.

**Key words:** cross country skiers, amateur,  $\text{VO}_{2\text{max}}$ , predictors.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** The study received financial support by the Ministry of Science and Higher Education (grant No. 71 / E-716 / S2018) the entity subsidy to maintain the research potential (base subsidy) in 2018 for Vistula School of Hospitality, Vistula Group of Universities in Warsaw.

Natalia Grzebisz ORCID: 0000-0002-8012-7815, Laura Piejko ORCID: 0000-0002-5338-1842, Agnieszka Sulich, ORCID: 0000-0002-1194-8484.

**Received:** 21.08.2019 **Revision Received:** 06.09.2019 **Accepted:** 13.09.2019

**For citation:** Grzebisz N, Piejko L, Sulich A. Determinants of cardiorespiratory fitness in amateur male cross-country skiers. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):109–113. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-109-113

Sports training is a long-term process. It is focused on achieving the maximum capacity of the body. This applies to all aspects in the mental and physical sphere of a sportsman. They are caused by numerous adaptation mechanisms. They occur in the cardiovascular, muscular, nervous, hormonal and an immune system. The weight and composition of the body are also important. They are most visible in athletes of endurance disciplines (for

example: cross-country skiing, triathlon, cycling etc.). Monitoring and evaluation of physiological changes is essential in the training process, also in nonprofessional athletes.

The aim of the study was to determine and evaluate the baseline of cardiovascular capacity in amateur athletes who have started in long distance races. In addition, predictors for maximum oxygen uptake were determined.



**Characteristics of the study group**

Variable	Arithmetic average (N=16) means±SD (difference Δ — delta)
Age (years)	38.69±7.95 (28.00-56.00)
Body height (cm)	181.44±6.53 (169.00-197.00)
Body mass (kg)	78.52±6.18 (68.10-91.50)
Fat mass (kg)	12.22±2.53 (7.90-16.00)
Fat mass (%)	15.51±2.59 (10.00-19.30)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.84±1.35 (21.00-25.70)

**Note:** all data are presented as means ± standard deviation and the difference (Δ — delta).

**Abbreviations:** BMI — Body Mass Index, N — number of patients, SD — Standard deviation.

**The Pearson correlation coefficients used in the case of statistical significance**

Coefficient (r)	Interpretation
0.0≤ r ≤0.2	no correlation
0.2< r ≤0.4	Weak correlation
0.4< r ≤0.7	Average correlation
0.7< r ≤0.9	Strong correlation
0.9< r ≤1.0	Very strong correlation

It is an indicator of maximum exercise capacity. Systematic physical activity can protect such people against an early heart attack and civilization diseases such as obesity and overweight with their consequences. On the other hand, long distance races are becoming more and more popular among amateurs. This is easily seen in the steadily increasing number of participants in such competitions.

Cross-country skiing is an endurance effort that involves almost all muscle groups and requires sustained endurance strength training preparations. Adjusting the right training plan is therefore the key to achieve the goals in the base-building period. It is also the main factor that can protect against excessive strain on the body by physical effort. The level of efficiency of highly qualified athletes is well known and described in the literature, but there is still lack of information about these parameters at amateur athletes. Due to the specificity of sport and physical effort, as well as trends in society, the issues raised are extremely important. Setting predictors for maximum oxygen uptake can give important data for trainers, nutritionists and physicians cooperating with such persons. This paper takes into consideration those issues and presents the results of the ergospirometry test and the evaluation of the results of

**Table 1**

the cross-country skiers after the recovery period, at the beginning of the macrocycle, and their predictors.

### Material and methods

The study was conducted in accordance with the guidelines of Good Clinical Practice and the Helsinki Declaration. The test report was approved by the Bioethics Committee. All participants submitted a written consent for research. The research group consisted of 16 well-trained amateur skiers. The competitors worked professionally in a big city and could spend up to 90 minutes daily for physical training.

The research was carried out at the end of the recovery period in May. The goal was to determine and evaluate the parameters of circulatory-respiratory fitness and predictors of maximum oxygen uptake. The criteria for inclusion in the study were: consent to participate in the study, possession of current medical approval, completion of at least three long distance races in the last season. Exclusion criteria were: lack of consent for participation in the study, poor health, lack of medical consent.

Body weight and the weight were measured on Tanita Body Composition Analyzer BODY IN MC-980 MA consisting of an 8-point touch electrode system. The test was carried out just before the incremental exercise tests began. The following were determined: body weight, water content, minerals, vitamins, fat content in the body (% and kg) and slim mass muscle (muscle mass in % and kg), WHR (waist to hip ratio) and BMI (body mass index). Body weight and body composition are important in endurance sports. They have a significant impact on the level of maximum oxygen uptake, which is the best measure of the ability of endurance athletes (especially content of adipose tissue and body muscle). Changes toward lower values of body fat are characteristic of a healthy influence of endurance training. Detailed data characteristics of the study group are shown in Table 1.

**Incremental exercise test.** To assess the aerobic capacity expressed by the level of maximum oxygen uptake ( $\text{VO}_{2\text{max}}$ ) an incremental exercise test was used with gradually increasing intensity. This test was performed on a treadmill using HP Cosmos CPET equipment and Cosmed Quark/k4B2. The test started at speed of 6 km/h and 0% treadmill inclination. Then every 3 minutes, the speed was increased by 1 km/h, and the inclination by 1%. The test was continued until the subjective feeling of exhaustion by the competitor (to refuse). The frequency of heart contractions at rest and during exercise was recorded using the Garmin ANT+ heart rate monitor. The paper presents below the maximum results of the test.

**Statistics.** Variables were analyzed using basic descriptive statistics: number of persons (N), arithmetic mean, median, minimum (Min), maximum (Max) and standard deviation (SD). The Pearson correlation coefficients were used, whose values — in the case of

Table 3

Descriptive statistics for maximum capacity  
of the study group

Variable	Arithmetic average (N=16) means±SD (difference $\Delta$ — delta)
Test time (sec)	1550.62±141/40 (1300.00-1740.00)
Maximum respiratory rate (breaths/minute)	58.94±12.30 (46.00-91.00)
The physiological cost of the effort (ml/kg/km)	227.81±18.87 (205.00-275.00)
Running speed (final) (km/h)	13.75±1.06 (12.00-15.00)
Maximum speed of running (km/h)	13.86±0.78 (12.30-15.10)
VO <sub>2</sub> max (absolute) (L/min)	3.83±0.51 (2.80-4.50)
VO <sub>2</sub> max (relative) (ml/kg/min)	48.37±5.06 (38.54-55.81)
HRmax (bpm)	183.38±9.66 (156.00-195.00)
Ventilation max (L/min)	144.32±23.08 (100.20-184.00)

**Note:** all data are presented as means±standard deviation and the difference ( $\Delta$  — delta).

**Abbreviations:** HRmax — maximum heart rate, VO<sub>2</sub> max — maximal oxygen uptake, n — the number of patients, SD — standard deviation.

statistical significance — can be interpreted as follows in Table 2. The value of 0.05 was assumed as the significance level (denoted by \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ).

The calculations were made in the statistical software (ver. 3.6.0).

### Results

The Table 3 shows results of descriptive statistics for maximum capacity during the treadmill exercise test in the group of athletes.

**Correlations for independent variables.** The VO<sub>2</sub> variable relative (max) had significant correlations with 7 variables. Most of these correlations were moderately strong or strong, and positive. The results are shown in Table 4.

### Discussion

The main findings of the study were that the most correlated with VO<sub>2</sub> relative (max) were percentages of body fat, running speed (maximum) (km/h), running speed (final) (km/h), ventilation (L/min) and physiological cost of running (ml/kg/km).

The studies of body composition showed that the average value of this parameter was 78.52 kg and the adipose tissue content was at the level of 15.5% (12 kg). The level of body fat was at medium level. The desirable range of adipose tissue content ranges for amateurs from

Table 4

P-values and correlations for the VO<sub>2</sub>  
variable relative (max) of the athletes

Variables	P-value	Correlation
% Fat mass	0.013	-0.605
Time test (sec)	0.008	0.639
Maximum speed of running (km/h)	0.018	0.583
Running speed (final) (km/h)	0.018	0.581
VO <sub>2</sub> max (absolute) (L/min)	0.000	0.842
Ventilation max (L/min)	0.004	0.677
The physiological cost of the effort (ml/kg/km)	0.020	0.575

11.0–14.00% (rated as good) to 20.0% (rated as acceptable). Elite athletes have significantly lower score. In previous research [1] we noted lower fat mass 13.85%. A reduction in body fat in the body by about 3–5% could improve the efficiency of movement and increase VO<sub>2</sub> max. Too high body weight has an adverse effect on the musculoskeletal system. This increases the possibility of the occurrence of overload injuries. By reducing body mass and accordingly by reducing body fat, the level of oxygen intake per kilogram of body weight increases. This translates into better exercise capacity. The decrease of this parameters are desirable. This was also confirmed by the results of correlations, in which fat tissue was the strongest variable for VO<sub>2</sub> max.

Cross-country (XC) skiing is one of the most demanding sport disciplines. It involves protracted competitions on varying terrain employing a variety of skiing techniques that require whole body work to different extent. Sport-specific peak aerobic power (VO<sub>2</sub> peak) is one of the main determinants of performance in sprint and distance cross-country skiing [2]. Several studies [3, 4] showed that world-class skiers are among the endurance athletes with the highest VO<sub>2</sub> max. It has been associated in both sex with maximal values above 70 and 80 ml/kg/min or 4.0 and 6.0 l/min.

Other scientists [2] monitored physiological differences between sprint and distance-specialized cross-country skiers. In this research the elite male sprint skiers showed different anthropometric and physiological qualities than the distance skiers, with these differences being directly related to body mass (with sprinters weighting more than distance skiers). The elite distance skiers had higher VO<sub>2</sub> max than our amateur (83.0±3.2 vs 48.37±5.06) and they were lighter (71.8±7.2 vs 78.52±6.18 kg) and shorter (178±7 cm 181.44±6.53). They BMI was smaller than in amateur (22.5±1.3 kg/m<sup>2</sup> vs 23.84±1.35). But in the older groups of long-distance cross-country skier the results were lower than in other elite athletes, but still higher than in our research (VO<sub>2</sub> max: 64±5 vs our result 48.37±5.06) [5]. In other studies [6] elite cross-country skiers were younger (aged 25±4 years) and they had a higher VO<sub>2</sub> max (65±4 ml/kg/min). The highest values were recorded at

one Norwegian skier (7.48 liters per minute, which was 94 ml per kilogram of body weight [7]), but they were similar to results of best professional marathon runners and cyclists. We should emphasize that the differences are noted between specialized long-distance versus all-round skiers. The first group was characterized by lower  $\text{VO}_2\text{max}$ , but they had a reduced oxygen cost [8].

The age in our group ( $38.69 \pm 7.95$ ) was significantly higher than among the best long-distance skiers. According to Knechtle and Nikolaidis [9] the age of peak performance of cross-country skiers competing in long distance races was much lower and closer to the peak of aerobic capacity than what was found in previous studies in marathon road runners. In our study ( $\text{VO}_2\text{max}$ ) it was 48.37 ml/kg/min and 3.83 l/min. These results were lower than those reported among professionals in all disciplines and specializations, but higher than those found in the population.

The previous results showed that exercising at very vigorous intensity may be beneficial for oxygen uptake [10]. In person who trained systematically (but not as a professional athlete) the  $\text{VO}_2\text{max}$  level was 47.5 ml/kg/min. In group without impact of exercise  $\text{VO}_2\text{max}$  was lower (40.1 ml/kg/min). In our research the average  $\text{VO}_2\text{max}$  was similar to people who reported 75-149 min activity per week.

WHO guidelines on pro-health activities indicate the desired level of  $\text{VO}_2\text{max}$  as 35 ml/kg/min. In this case, the athlete substantially complies with these guidelines. The high level of maximum oxygen uptake supports the circulatory-respiratory system, quality of life and health protection. This is particularly important in older people who have sarcopenia and the problem of overweight and obesity. It is estimated that every year the level of maximum oxygen uptake decreases about 0.5-0.6 ml/kg/min. In active people that decrease is smaller. Parameters measured in the study were higher, which may affect the state of health. It is worth emphasizing the three-year risk for mortality based on achieved  $\text{VO}_2\text{max}$ . Patients who achieve a  $\text{VO}_2\text{max}$  greater than 17 ml/kg/min have an associated three-year risk of about 20%, significantly lower than in patients who achieve a peak value less than 14 ml/kg/min.

In the group  $\text{VO}_2\text{max}$  level was significantly higher than in population. This could indicate the health-promoting effect of such a lifestyle. In recent decades, methods of cardiac rehabilitation have been widely used in patients after acute myocardial infarction, coronary syndrome and cardiac operations [11]. It is well known that short-term high-intensity interval training (HIIT) to moderate-intensity continuous training (MICT) have impact on improving cardiorespiratory fitness, markers of inflammation, and glucose control in previously inactive adults with elevated risk of developing type 2 diabetes [12]. That type of physical activity could be added to the program of patients' pre-rehabilitation programs before

on-pump coronary artery bypass grafting (CABG) [13]. This result shows that cross country skiing could be successful physical activity in prevention this disease.

Maximum ventilation (VE), which is one of the indicators determining the efficiency of the respiratory system, was at the level of 144.32 l/min. These are mediocre values. The reason for this may be poor biomechanics of breathing, respiratory disease or too much body weight. The maximum rate of heart contractions (HRmax) was 183.38 bpm. This value is genetically determined. At this age, there are no statistically significant changes as a result of physical training. Prevention of cardiovascular disease has to be integrated into primary health care.

### Predictors

The main findings of the study were that the most correlated with  $\text{VO}_2$  relative (max) were percentages of body fat, running speed (maximum) (km/h), running speed (final) (km/h), ventilation (L/min) and physiological cost of running (ml/kg/km). To this moment no  $\text{VO}_2\text{max}$  predictors in amateur sport have been determined. This makes their reference and assessment difficult. Nevertheless, this information suggests that to improve the athletes' level of sports, body fat should be reduced. This will significantly affect the cardiovascular capacity and increase the remaining parameters. This can be achieved mainly thanks to the use of aerobic effort and an appropriate, balanced diet and supplementation. In addition, these behaviors will affect the improvement and protection of health. This study took into account the results of body composition and maximum exercise parameters. In the future, they should be extended, for example, by analysis of morphology, acidity and performance parameters at the anaerobic threshold.

### Conclusion

The results of the study present the cardiovascular capacity of amateur cross-country skiers and its predictors. According to our knowledge, this paper is the first one in the literature that presents the assessment of such a group. Previously, only a case studies were presented.

In the literature, the attention is paid to improve mental tolerance of exercises under the influence of physical training, but only in professional athletes. Evaluation of cardiopulmonary resuscitation devices in middle-aged persons is the starting point in the preparation of competitors for repeated participation in long-distance races in the winter season and protection against civilization diseases. The use of systematic physical training results in lower adipose tissue content and a higher level of maximum oxygen uptake as compared to the recommended for the population. It also has a significant impact on increasing the efficiency of the cardiovascular and respiratory system and protection of the heart against early infarcts, as well as

obesity and overweight and their consequences. However, the measured parameters were significantly lower than in professional athletes. The most correlated with  $\text{VO}_2$  relative (max) were: % body fat, running speed (maximum) (km/h), running speed (final) (km/h), ventilation (L/min) and physiological cost of running (ml/kg/km).

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** The study received financial support by the Ministry of Science and Higher Education (grant No. 71 / E-716 / S2018) the entity subsidy to maintain the research potential (base subsidy) in 2018 for Vistula School of Hospitality, Vistula Group of Universities in Warsaw.

### Литература/References

1. Grzebisz N, Piejko L. The impact of endurance exercise on the cardiovascular capacity of a male amateur cross country skier. Pilot study. *World Scientific News*. 2018;110:72-83.
2. Losnegard T, Hallen J. Physiological differences between sprint- and distance-specialized cross-country skiers. *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2014;9(1):25-31. doi:10.1123/ijsp.2013-0066. Epub 2013 Oct 23.
3. Sandbakk Ø, Losnegard T, Skattebo Ø, et al. Analysis of classical time-trial performance and technique-specific physiological determinants in elite female cross-country skiers. *Frontiers in Physiology*. 2016;7:326. doi:10.3389/fphys.2016.00326. eCollection 2016.
4. Tønnessen E, Sylta O, Haugen TA et al. The road to gold: training and peaking characteristics in the year prior to a gold medal endurance performance. *PLoS One*. 2014;9(7):e101796. doi:10.1371/journal.pone.0101796. eCollection 2014.
5. Børve J, Jevne SN, Rud B et al. Upper-Body Muscular Endurance Training Improves Performance Following 50 min of Double Poling in Well-Trained Cross-Country Skiers. *Frontiers in Physiology*. 2017;2:8:690. doi:10.3389/fphys.2017.00690. eCollection 2017.
6. Gejl KD, Ørtenblad N, Andersson E, et al. Local depletion of glycogen with supramaximal exercise in human skeletal muscle fibres. *Journal of Physiology*. 2017;595:2809-21. doi:10.1113/JP273109. Epub 2016 Nov 8.
7. Sandbakk O, Losnegard T, Skattebo O, et al. Analysis of Classical Time-Trial Performance and Technique-Specific Physiological Determinants in Elite Female Cross-Country Skiers. *Front Physiol*. 2016 Aug 3;7:326. doi:10.3389/fphys.2016.00326. eCollection 2016.
8. Skattebo O, Losnegard T, Stadheim HK. Double poling physiology and kinematics of elite cross-country skiers: specialized long-distance versus all-round skiers. *Int J Sports Physiol Perform*. 2019 Aug 26;1190-1199. doi: 10.1123/ijsp.2018-0471. [Epub ahead of print].
9. Knechtle B, Nikolaidis PT. The Age of Peak Marathon Performance in Cross-Country Skiing-The "Engadin Ski Marathon". *J Strength Cond Res*. 2018 Apr;32(4):1131-1136. doi:10.1519/JSC.0000000000001931.
10. Nes BM, Janszky I, Aspenes ST, et al. Exercise patterns and peak oxygen uptake in a healthy population: the HUNT study. *Med Sci Sports Exerc*. 2012 Oct;44(10):1881-9.
11. Aronov DM. Possible associations between recovery aerobic training and increasing the length of telomeres. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(3):82-9.
12. Robinson E, Durrer C, Simtchouk S et al. Short-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training reduce leukocyte TLR4 in inactive adults at elevated risk of type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985). 2015 Sep 1;119(5):508-16. doi: 10.1152/japplphysiol.00334.2015. Epub 2015 Jul 2.
13. Argunova YuA, Korotkevich AA, Pomeshkina SA, et al. Efficacy of physical trainings as cardioprotection method for coronary bypass surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):159-65. (In Russ.) Аргунова Ю.А., Короткевич А.А., Помешкина С.А., и др. Эффективность физических тренировок как метода кардиопротекции у пациентов перед коронарным шунтированием. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):159-65. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-159-165.



<https://russjcardiol.elpub.ru>  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-114-123

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Ультразвуковое исследование сонных артерий с контрастным усилением: современное состояние вопроса

Погорелова О.А., Трипотень М.И., Балахонова Т.В.

Нестабильные атеросклеротические бляшки (АСБ) являются причиной острых ишемических состояний в каротидном и коронарном бассейнах. Многочисленные исследования показали взаимосвязь между нестабильностью бляшки, её симптомностью, эхогенностью, гистологическими данными и неоваскуляризацией бляшки. Наличие и степень неоваскуляризации АСБ в сонных артериях впервые могут быть выявлены неинвазивно с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) с контрастным усилением. УЗИ с контрастным усилением также повышает точность выявления изъязвления поверхности бляшки и определения степени стеноза, является новым, безопасным методом исследования сосудов, не имеющим нефротоксического эффекта. В статье приведены мнения авторского коллектива и международных экспертов о контрастных ультразвуковых исследованиях периферических артерий. Представлен анализ литературных данных о методике проведения исследования и собственные наблюдения, описаны такие значимые параметры, как используемые дозы, время начала, продолжительность исследования, проанализированы методы качественной и количественной оценки неоваскуляризации бляшки, отмечены трудности анализа при исследовании сонных артерий, с которыми сталкивается каждый врач, занимающийся исследованием сосудов с контрастным усилением.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование, ультразвуковое исследование с контрастным усилением, сонные артерии, атеросклеротическая бляшка, неоваскуляризация.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

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

Погорелова О.А.\* — к.м.н., с.н.с. отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-7897-4727, Трипотень М.И. — к.м.н., н.с. отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4462-3894, Балахонова Т.В. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-7273-6979.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
pogorelova.olya@gmail.com

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, ОСА — общая сонная артерия, СА — сонная артерия, УЗИ — ультразвуковое исследование.

Рукопись получена 05.11.2019  
Рецензия получена 18.11.2019  
Принята к публикации 18.11.2019



**Для цитирования:** Погорелова О.А., Трипотень М.И., Балахонова Т.В. Ультразвуковое исследование сонных артерий с контрастным усилением: современное состояние вопроса. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):114–123  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-114-123



## Contrast-enhanced carotid ultrasound: current status

Pogorelova O. A., Tripoten M. I., Balakhonova T. V.

Unstable atherosclerotic plaques (ASP) are the cause of acute ischemia in the carotid and coronary systems. Numerous studies have shown a relationship between plaque instability, manifestations, echogenicity, histological findings and its neovascularization. The presence and extent of ASP neovascularization in the carotid arteries can be detected for the first time using contrast-enhanced carotid ultrasound. Contrast-enhanced carotid ultrasound does not have nephrotoxic effect; it also improves the accuracy of plaque ulceration detecting and determining the severity of stenosis. The article presents the opinions of the authors and international experts on contrast ultrasound of peripheral arteries. An analysis of the literature data and our own observations is presented. Significant parameters such as the doses, procedure onset time and duration, methods for the qualitative and quantitative assessment of plaque neovascularization are analyzed. The difficulties of contrast-enhanced ultrasound are described.

**Key words:** ultrasound, contrast-enhanced ultrasound, carotid arteries, atherosclerotic plaque, neovascularization.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Pogorelova O. A. ORCID: 0000-0001-7897-4727, Tripoten M. I. ORCID: 0000-0003-4462-3894, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979.

**Received:** 05.11.2019 **Revision Received:** 18.11.2019 **Accepted:** 18.11.2019

**For citation:** Pogorelova O. A., Tripoten M. I., Balakhonova T. V. Contrast-enhanced carotid ultrasound: current status. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):114–123. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-114-123

Современные ультразвуковые технологии позволяют с высокой точностью диагностировать как минимальные, доклинические изменения артерий, так и выраженные изменения (стеноз высокой степени, окклюзия, расслоение). Прогноз больных с каротидным атеросклерозом во многом определяется фактором нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ). К ультразвуковым критериям нестабильности атеросклеротической бляшки относятся параметры, полученные при визуальной оценке в В-режиме: гипо- и анэхогенная структура бляшки, особенно, гипоехогенная зона, прилежащая к просвету [1], гетерогенность АСБ, наличие локального кальциноза, неровная поверхность, высокая степень стенозирования сосуда (>70%) [2]. Одним из ультразвуковых признаков нестабильной атеромы является наличие неоваскуляризации и неровной поверхности бляшки, выявляемых при контрастном ультразвуковом исследовании [3].

Многочисленные исследования продемонстрировали взаимосвязь между степенью накопления контрастного вещества внутри АСБ и выраженностью неоваскуляризации по данным гистологических исследований [3-7], симптомностью АСБ в сонных артериях (СА) [8] и экзогенностью АСБ [9]. Наличие патологических неососудов, неоваскуляризации бляшки по данным контрастного ультразвукового исследования отражает воспаление в бляшке, свидетельствуя о ее нестабильности [10, 11], и может быть использовано в прогнозировании неблагоприятных сосудисто-мозговых событий и стратификации риска у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [12, 13].

Для ультразвуковых исследований используются эхоконтрастные препараты, представляющие собой суспензию микропузырьков газа диаметром от 1 до 25 мкм в белковой или фосфолипидной оболочке. Это препараты первого А поколения (взболтанный физиологический раствор, Echovist (Германия), Альбунекс (США)), первого В поколения (Levovist (Германия), Quantison (Великобритания)) и препараты второго поколения, микропузырьки гексафторида серы или перфторуглеводородов, диаметром <10 мкм, которые проходят через легочные капилляры (SonoVue (Италия); Sonazoid, Optison, SonoGen, Definity, EchoGen (США)). В нашей стране зарегистрирован и разрешен к использованию с 2013г контрастный препарат на основе гексафторида серы — SonoVue (Соновью). Это взвесь микроскопических пузырьков гексафторида серы, инертного газа, не вступающего во взаимодействие с тканями организма, который не имеет нефротоксического эффекта, может быть использован у пациентов с аллергией на йод, в течение нескольких минут полностью выводятся из организма с выдыхаемым воздухом. Используемое в клинической практике контрастное вещество в большинстве случаев хорошо переносится пациентами. В редких

случаях возможно возникновение нежелательных реакций на введение контрастного вещества, не требующих лечения, в виде головной боли и тошноты (2,3%), ограниченных кожных реакций в месте инъекции, включая кровоподтеки, чувство жжения, парестезии (1,7%) и локальные болезненные ощущения (1,4%). В очень редких случаях (от 0,01 до 0,1%) у пациента могут возникнуть нечеткость зрения, головокружения, боли в животе, боли в области спины, гипергликемия, зуд или эритематозная сыпь, снижение артериального давления.

По сравнению со стандартным ультразвуковым исследованием (УЗИ), применение контрастного усиления способствует улучшению визуализации границы раздела стенка артерии — просвет сосуда, повышая точность определения степени стеноза, увеличивая возможность выявления изъязвления поверхности бляшки, позволяет выявлять патологические неососуды в теле бляшки, указывающие на ее нестабильность.

Мнение международных экспертов о контрастных ультразвуковых исследованиях периферических артерий и аорты опубликовано в Рекомендациях EFSUMB по клиническому внепеченочному применению ультразвука с контрастным усилением, пересмотр 2017 [14]. В данных рекомендациях указаны основные области применения УЗИ с контрастным усилением при исследовании СА:

- диагностика между окклюзией и субтотальным стенозом СА, сравнимая с мультиспиральной компьютерной ангиографией;
- оценка рестеноза после проведения стентирования внутренней СА (ВСА);
- выявление диссекции СА в случае противопоказания проведения магнитно-резонансной томографии;
- диагностика осложнений после хирургических вмешательств (постоперационная фистула, ложная аневризма, пульсирующая гематома);
- повышение точности определения степени стеноза СА, выявления изъязвления поверхности АСБ за счет улучшения визуализации границы раздела стенка артерии — просвет сосуда;
- определение наличия и степени выраженности неоваскуляризации бляшки;
- динамическая оценка васкуляризации внутри стенки сосуда и улучшение визуализации границы стенки артерии — просвет при воспалительных заболеваниях артерий крупного и среднего калибра.

Выявление неоваскуляризации бляшек в СА, как маркера нестабильности бляшки, рекомендовано с высоким уровнем доказательности (уровень доказательности LoE 1b, уровень рекомендаций GoR В, строгий консенсус (20/0/0, 100%)).

В Отделе ультразвуковых методов исследования НМИЦ кардиологии МЗ РФ с 2016 по 2019гг выполнено >150 УЗИ периферических артерий и аорты

с контрастным усилением: исследования АСБ СА со стенозами >50% у пациентов с атеросклерозом, исследование СА у пациентов с воспалительными заболеваниями сосудов (ревматоидный артрит, неспецифический аортоартериит), исследования СА у пациентов после стентирования ВСА и бедренной артерий, исследования в зоне рестеноза после проведения каротидной эндартерэктомии, исследования аорты после проведения операции протезирования аневризмы брюшного отдела для выявления и классификации эндоликов.

При наличии четких рекомендаций для проведения УЗИ с контрастным усилением исследователи придерживаются различных вариантов протокола проведения исследования. Проанализировав доступные литературные источники, а также собственный опыт, мы определили важные моменты проведения исследования и анализа результатов, которые требуют особого внимания специалистов, проводящих подобные исследования.

#### Методические аспекты проведения исследования

Важным этапом проведения ультразвуковых контрастных исследований сосудов является разработка и утверждение этическим комитетом клиники информированного согласия на проведение УЗИ сосудов с внутривенным введением УЗИ-контрастного препарата, которое подписывается пациентом и лечащим врачом перед началом исследования. Оно должно содержать информацию о возможных осложнениях и побочных действиях препарата, возможную частоту их встречаемости.

Для введения контрастного препарата пациенту устанавливают катетер в периферическую вену. Внутривенно вводится от 1,2 до 2,4 мл контрастного препарата Соновью, растворенного в 5 мл физиологического раствора с последующим введением 10 мл физиологического раствора. УЗИ-исследование сосудов с контрастным усилением проводится на ультразвуковых системах экспертного класса с наличием линейного датчика с частотой 3–12 МГц, при использовании специального режима для контрастных исследований с низким значением механического индекса. В соответствии с рекомендациями американского общества по эхокардиографии [15] и Мангеймским консенсусом [16], для наилучшей визуализации структуры АСБ, границы раздела АСБ — просвет артерии сканирование СА проводится в поперечном и продольном сечении передним или латеральным доступом. При этом рекомендуется выбирать реперные точки в пределах исследуемого изображения для лучшей ориентации в режиме контрастного усиления (участки кальциноза АСБ, участки уплотнения стенки артерии). Для оценки степени стенозирования СА в большинстве российских клиник (и нами) используется комплексный

подход на основе критериев ECST [17]. Запись видеоролика исследования проводится в формате DICOM, начиная от момента введения препарата на протяжении 120 сек, времени пока контрастный препарат находится в зоне интереса [3, 6]. По данным разных авторов время записи видеоклипа колеблется от 90 до 150 сек [7, 18]. Единичные исследователи рекомендуют проводить запись видеоклипа в течение 360 сек, наблюдая за поздней фазой контрастирования бляшки (late-phase contrast-enhanced US) [10]. При анализе оценивается наличие, степень выраженности, локализация, однородность накопления контрастного препарата в АСБ. В течение 30 мин после исследования пациенту рекомендуется наблюдаться в кабинете ультразвуковой диагностики до перехода в палату.

**Время начала исследования.** В некоторых работах авторы (Hoogi A, et al.) предлагают начинать видеозапись в момент появления контрастного препарата в просвете сонной артерии [19]. Van den Oord SC, et al. использовали клавишу “manual flash” или “вспышка” в момент появления первых пузырьков сразу после начала видеозаписи для того, чтобы стандартизировать момент начала исследования, при этом были получены оптимальные кривые накопления и выведения препарата [20]. Временем начала исследования мы считаем предпочтительным использовать момент болюсного введения ультразвукового контрастного препарата в периферическую вену, когда одновременно с введением контрастного препарата начинается видеозапись.

**Доза контрастного препарата.** Согласно Рекомендациям EFSUMB по клиническому внепеченочному применению ультразвука с контрастным усилением (2017) для исследования периферических сосудов и аорты рекомендуется использовать от 1,0 до 2,4 мл контрастного препарата Соновью с последующим введением 10 мл раствора натрия хлорида 0,9% [14]. Производителем для исследования сосудов рекомендована доза контрастного препарата 2,4 мл. Во время исследования по решению врача может быть сделана повторная инъекция рекомендованной дозы [21, 22]. Доза может варьироваться в зависимости от чувствительности оборудования, частоты сканирования, глубины расположения исследуемой зоны и по данным литературы составляет до 1,0 до 4,8 мл. Для исследования СА авторы используют дозы 2,4 мл [7, 19, 23, 24], 2,0 мл, [3, 6, 25], 0,01 мл/кг массы тела пациента [26], болюсное введение по 0,5 мл с достижением общей дозы 10 мл [20]. У некоторых пациентов отмечается сниженная интенсивность свечения просвета артерии после введения контрастного препарата, что может быть связано с рядом факторов, таких как реологические свойства крови, гемодинамические условия, строение венозного русла. Значительный прогресс в развитии УЗИ-технологий и совершенствования



А



Б



В



Г



Д



Е

**Рис. 1 (А, Б, В, Г, Д, Е).** Пример гетерогенной АСБ правой ВСА с шероховатой поверхностью. **А** — изображение в режиме энергетического картирования (цветное изображение доступно в электронной версии журнала), **Б** — изображение в В-режиме, **В, Г, Д, Е** — изображения в режиме контрастного усиления (15 сек, 16 сек, 20 сек, 23 сек после начала введения контрастного препарата). Отмечается выраженная неоваскуляризация АСБ (указано стрелками).

нии ультразвуковых систем приводит к использованию меньших доз контрастного препарата (<1 мл) за счет улучшения качества визуализации в серой шкале [27].

При использовании нового чувствительного оборудования более низкие дозы являются адекватными и предпочтительными.





**Рис. 2.** Пример АСБ с наличием изъязвленной поверхности в режиме контрастного усиления (наличие кратера размерами 4,9х3,3 мм).



**Рис. 3.** Уточнение процента стеноза в устье правой ВСА в режиме контрастного усиления (стеноз 70-75%).

В ряде случаев возникает необходимость ведения повторной дозы препарата, например, при двустороннем поражении сонных артерий. Средний период полувыведения препарата составляет 12 мин (от 2 до 33 мин), при этом >80% препарата выводится с выдыхаемым воздухом в течение 2 мин после инъекции и почти 100% — в течение 15 мин. Промежуток времени между первым и вторым введением контрастного препарата в нашей клинике составляет от 10 до 15 мин. Перед повторным введением необходимо убедиться в отсутствии признаков контрастирования второго объекта исследования.

Анализ УЗИ СА с контрастным усилением проводится при повторных просмотрах видеоклипов в режиме side-by-side. При исследовании СА после введения контрастного препарата на 10-20 сек наступает контрастирование просвета артерии, затем через короткий промежуток времени (на 15-30 сек) наблюдается появление пузырьков контрастного препарата в пределах АСБ в виде подвижных ярких точек малого или крупного размера, по которым судят о неоваскуляризации бляшки (рис. 1). Наличие подвижных ярких точек определяется как неоваскуляризация бляшки, в то время как неподвижные гиперэхогенные сигналы принято считать тканевыми акустическими отражателями [6].

Одной из областей применения УЗИ с контрастным усилением является повышение точности определения степени стеноза СА и выявления изъязвления поверхности АСБ за счет улучшения визуализации границы раздела стенки артерии — просвет сосуда. УЗИ с контрастным усилением позволяет более точно определять самые незначительные неровности поверхности АСБ по сравнению со стандартным УЗИ. В зависимости от состояния поверхности, выделяют бляшки с гладкой, неровной (наличие углублений от 0,4 до 2,0 мм) и изъязвленной поверх-

ностью (наличие углублений >2,0 мм) [28]. На рисунке 2 представлена АСБ с шероховатой поверхностью и наличием кратера размерами до 4,9х3,3 мм. На рисунке 3 представлено определение процента стеноза ВСА в режиме контрастного усиления. В большинстве случаев по нашим данным процент стеноза, определенный в режиме контрастного усиления, был меньше, чем при стандартном УЗИ.

**Качественный анализ.** Согласно имеющимся литературным данным разработаны качественные и количественные подходы к оценке степени неоваскуляризации. В большинстве исследований определение степени неоваскуляризации бляшки основано на качественной визуальной оценке оператором.

Staub D, et al. (2010) предложили использовать две степени неоваскуляризации бляшки: 1 — отсутствие микропузырьков контрастного препарата или наличие их в основании бляшки, 2 — четкое появление микропузырьков в бляшке, движущихся от адвентиции или плечей АСБ к ядру бляшки [29]. Позднее те же авторы (2011) выделяли три степени неоваскуляризации бляшки: 1 — отсутствие подвижных микропузырьков контрастного препарата или наличие их в основании бляшки, 2 — умеренное количество микропузырьков со стороны основания или плечей АСБ, 3 — выраженная неоваскуляризация бляшки с четким появлением подвижных микропузырьков, движущихся к ядру бляшки [9]. Аналогично Van den Oord SC, et al. (2015) использовали 3 степени неоваскуляризации бляшки при визуальной оценке: 0 — отсутствие микропузырьков контрастного вещества в АСБ, 1 — ограниченное или умеренное появление микропузырьков в АСБ, 2 — выраженная неоваскуляризация бляшки с четкими видимым появлением пузырьков [20]. Это наиболее часто встречающаяся в литературе классификация. В ряде работ отмечена не только интенсивность появления микропузырь-



А



Б



В



Г

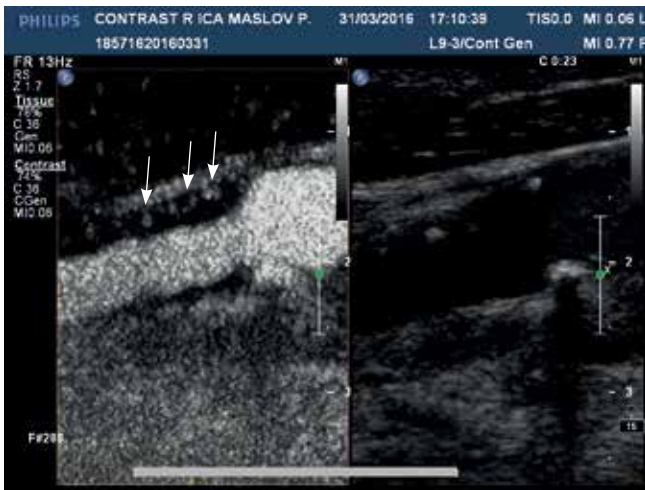
**Рис. 4 (А, Б, В, Г).** Степени неоваскуляризации АСБ при УЗИ с контрастным усилением. **А** — степень 0, **Б** — степень 1, **В** — степень 2, **Г** — степень 3, наличие микропузырьков контрастного препарата указано стрелками (согласно классификации Shah F, et al., 2007 [30]).

ков, но и их локализация. Так, Li C, et al. (2014) использовали градации: 0 — отсутствие микропузырьков в бляшке, 1 — наличие подвижных пузырьков в основании бляшки, 2 — наличие подвижных микропузырьков в плече бляшки, 3 — наличие подвижных микропузырьков в ядре бляшки, 4 — выраженная неоваскуляризация всей бляшки [6]. В работе Coli S, et al. (2008) использовали две градации неоваскуляризации: 1 — отсутствие микропузырьков в пределах бляшки или наличие их вблизи адвентициального слоя и/или плечей АСБ, 2 — микропузырьки достигают ядра бляшки и/или выраженная неоваскуляризация в пределах всей АСБ [3]. Данный подход отражает тот факт, что неоваскуляризация бляшек происходит из адвентициальных *vasa vasorum* и постепенно увеличивается от основания к вершине бляшки.

Обобщенная классификация описана в обзоре Saha SA, et al. (2016): слабая степень (1) — наличие

подвижных пузырьков в основании бляшки, умеренная степень (2) — наличие подвижных микропузырьков в плече бляшки, которые не достигают ядра или вершины АСБ, выраженная степень (3) — наличие подвижных микропузырьков в области ядра и вершины бляшки [18, 30].

В своей работе мы придерживаемся определения степени неоваскуляризации Shah F, et al. [31], которые в 2007г предложили выделять следующие градации эхоконтрастирования: отсутствие неоваскуляризации бляшки — 0, умеренная неоваскуляризация — 1, значительная (выраженная) неоваскуляризация — 2, при наличии пульсирующего сосуда (формирование устойчивой линейной структуры из движущихся микропузырьков) в изображении бляшки — 3 (рис. 4). Наиболее согласованные данные при визуальном определении степени неоваскуляризации бляшки с привлечением трех экспертов отмечены при наличии выраженной неоваскуляризации АСБ и однород-



**Рис. 5.** Пример АСБ с наличием неоднородной неоваскуляризации в режиме контрастного усиления. Отмечается отсутствие неоваскуляризации в области покрышки бляшки и выраженная неоваскуляризация в основании бляшки (указано стрелками).



**Рис. 6.** Пример АСБ с наличием гипозоногенной зоны, прилежащей к просвету артерии, и неоднородной неоваскуляризации в режиме контрастного усиления. Отмечается выраженная неоваскуляризация АСБ в восходящем плече и среднем сегменте бляшки, отсутствие неоваскуляризации (указано стрелкой) в нисходящем плече бляшки — в области гипозоногенной зоны.

ном накоплении контрастного препарата в пределах АСБ.

В классификациях степени неоваскуляризации, описанных выше, учитывается наличие микропузырьков не только в бляшке в целом, но и в отдельных ее частях: в основании и плечах АСБ, ядре или верхушке бляшки. При анализе контрастных ультразвуковых исследований бляшек в сонной артерии мы предлагаем обязательно отмечать неоднородность распределения неососудов в пределах бляшки. В некоторых случаях наблюдается выраженная неоваскуляризация восходящего или нисходящего плеча АСБ, в некоторых случаях — основания бляшки или области, прилежащей к покрышке бляшки (рис. 5, 6). Также выраженная неоваскуляризация может быть выявлена в зоне кратерообразных углублений при исследовании осложненных АСБ с шероховатой поверхностью. Известно, что разрыв бляшек и/или изъязвление часто обнаруживают в восходящем сегменте АСБ, который по морфологическим особенностям (более высокая концентрация макрофагов, липидов, часто кровоизлияние и истончение фиброзной капсулы), а также механическим характеристикам отличается от других сегментов бляшки, что может приводить к дестабилизации АСБ [32, 33]. Поэтому важным является описание локализации неоваскуляризации бляшки в плечах АСБ. Saito K, et al. (2014) анализировали неоднородность неоваскуляризации бляшки путем количественного анализа интенсивности плечей АСБ по сравнению с ядром бляшки и просветом артерии [26]. Были показаны более высокие значения интенсивности плеча АСБ у симптомных пациентов, что говорило о предрасположенности бляшки к разрыву.

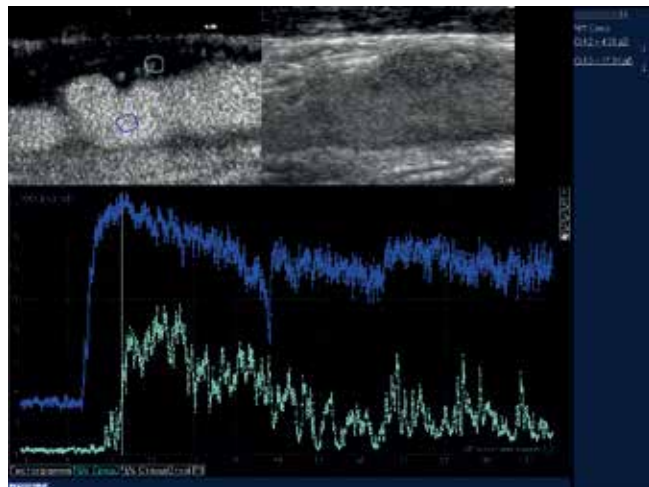
**Количественный анализ.** Существует большое количество работ, посвящённых количественному анализу неоваскуляризации бляшки. Целью исследований является выявление корреляционных зависимостей между количественными показателями, гистологическими данными о количестве неососудов в бляшке и грациями визуальной оценки неоваскуляризации с последующим уходом от субъективной визуальной оценки. Hoogi A, et al. (2011) рассчитывали соотношение между площадью неоваскуляризации внутри АСБ и общей площадью АСБ путем сегментации бляшки и измерения площади на каждом изображении с помощью программного обеспечения MATLAB. Авторами показана хорошая корреляция между количественными показателями, описывающими степень неоваскуляризации бляшки и гистологическими данными [19]. Другой подход заключается в подсчете количества микрососудов в  $1 \text{ см}^2$  бляшки с помощью авторской методики путем деления суммы всех сосудов на 20 последовательных изображениях на сумму площадей бляшек на этих изображениях [23]. В исследовании Li C, et al. (2014) продемонстрировали тесную корреляционную зависимость степени неоваскуляризации и количественных показателей интенсивности АСБ с гистологическими данными ( $r=0,70$ ,  $p=0,002$  и  $r=0,81$ ,  $p=0,001$ , соответственно), и между собой ( $r=0,64$ ,  $p=0,002$ ) [6]. Van den Oord SC, et al. (2015) предложили новый метод количественной оценки неоваскуляризации АСБ с использованием специализированного программного обеспечения. Было показано, что площадь неоваскуляризации АСБ, соотношение площади неоваскуляризации к площади АСБ, и количество неососудов хорошо коррелирует с данными



визуального анализа неоваскуляризации ( $r=0,719$ ,  $r=0,538$ ,  $r=0,474$ , соответственно,  $p < 0,01$ ), с хорошей внутри- и межоператорской воспроизводимостью [20]. Наиболее часто в литературе определение плотности неососудов строится на определении эхогенности в зоне интереса (определение интенсивности видеоизображения, например, с помощью медианы серой шкалы) [7, 9] или построении и анализе кривой интенсивность отраженного сигнала в зависимости от времени [6, 8, 20, 26, 34].

При исследовании атеросклеротических бляшек сонной артерии кривая накопления контрастного препарата имеет пикообразную форму с быстрым достижением максимального значения интенсивности свечения пузырьков в пределах бляшки, при этом пик интенсивности приходится на 15–30 сек с медленным снижением интенсивности (рис. 7). Основными характеристиками при анализе кривой интенсивность-время при исследовании крупных, хорошо перфузируемых органов, являются время достижения пика интенсивности, время поступления контраста, среднее время транзита, пиковое значение интенсивности, площадь под кривой, форма кривой интенсивности [35]. Количественный анализ неоваскуляризации бляшки в нашей клинике проводится на рабочей станции Qlab 9.1, Philips. Вручную выбирается зона интереса (ROI) овальной формы и устанавливается на зону АСБ, исключая гиперэхогенные участки, видимые до поступления контраста. При этом зона интереса не должна слишком близко прилежать к просвету артерии или адвентиции, так как она смещается при пульсации артерии. Кривая интенсивность-время автоматически строится программой. На экране отображаются значения минимальной, максимальной, средней интенсивности контрастного усиления ( $E_{\min}$ ,  $E_{\max}$ ,  $E_{\text{mean}}$ , dB). Ряд авторов получали значения интенсивности накопления препарата в АСБ путем вычитания пиковой интенсивности свечения из базовой [6].

Следует отметить, что применение стандартного анализа кривой интенсивность-время, который используется в крупных, хорошо перфузируемых органах, таких как печень, предстательная железа и сердце, для количественного определения перфузии в бляшке, до конца не изучено. АСБ являются малыми по размеру и слабо перфузированы. Накопление контрастного препарата внутри АСБ не является непрерывным. Кроме того, просвет артерии, заполненный контрастным препаратом высокой интенсивности, непосредственно прилежит к исследуемой зоне интереса. Мы столкнулись с тем, что ROI может выходить за пределы бляшки из-за пульсации артерии или дыхания и захватывать участки адвентиции и просвета артерии, что не позволяет получить



**Рис. 7.** Кривая интенсивности отраженного сигнала в зависимости от времени после введения контрастного препарата. Обработка на рабочей станции Qlab 9.1, Philips. Синяя кривая (верхняя) показывает среднюю интенсивность накопления контрастного препарата в просвете артерии, зеленая кривая (нижняя) — среднюю интенсивность накопления контрастного препарата в АСБ. Ось X — время (сек), ось Y — интенсивность (децибелы). Результаты собственных наблюдений. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

качественные кривые интенсивность-время. В многочисленных исследованиях используется программный алгоритм компенсации движения (“motion compensation”), который позволяет изолировать поток контрастного вещества от движения окружающих тканей [19, 20, 36, 37].

В последнее время обсуждается возможность использования УЗИ АСБ с контрастированием в мониторингировании эффекта патогномичных лечебных воздействий. Так, Xu B, et al. оценивали изменение неоваскуляризации АСБ СА на фоне длительной терапии аторвастатином (20 мг/сут.) и показали значительное уменьшение неоваскуляризации АСБ через два года наблюдения [38]. Авторы сделали вывод о том, что УЗИ с контрастным усилением может быть новым инструментом для оценки влияния терапии на состояние сосудов в клинических исследованиях.

Собственный опыт и анализ литературы позволил нам рекомендовать для использования следующий **протокол ультразвукового исследования сосудов с контрастным усилением:**

Доза УЗИ-контрастного препарата, мл

Кол-во введений УЗИ-контрастного препарата

Суммарная доза УЗИ-контрастного препарата, мл

Данные о нежелательных реакциях, наличие осложнений

— да (при наличии указать какие)

— нет

Артериальный сегмент

— правая общая СА (ОСА)

— левая ОСА

— бифуркация правой ОСА



- бифуркация левой ОСА
- правая ВСА
- левая ВСА

#### Неоваскуляризация АСБ

- есть
- нет

#### Степень неоваскуляризации АСБ

- 0
- 1
- 2
- 3

#### Однородность накопления контрастного препарата в АСБ

- однородное
- неоднородное

#### Локализация неоднородной неоваскуляризации бляшки в АСБ

- проксимальная треть
- средняя треть
- дистальная треть
- в области покрышки
- в области основания

#### Состояние поверхности АСБ

- гладкая
- шероховатая
- изъязвленная (глубина кратера, мм)

#### Степень сужения артерии в месте максимального стеноза, %

- при УЗИ
- при УЗИ с контрастным усилением

### Заключение

УЗИ-технология оценки состояния сосудов с использованием контрастного усиления является новым, перспективным, быстро развивающимся методом, предоставляющим ранее не известную информацию о патоморфологии АСБ (степени развития патологических неососудов в АСБ), позволяет уточнить клинически значимые параметры (процент стеноза СА, состояние поверхности АСБ). Метод может быть легко внедрен в клиническую практику кардиологов, неврологов, сердечно-сосудистых хирургов. Важным фактором, препятствующим широкому распространению метода, является малая стандартизация протокола исследования. Большой интерес исследователей и врачей к этой проблеме позволит ультразвуковому исследованию сосудов с контрастным усилением занять достойное место в ряду диагностических исследований.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Kakkos SK, Griffin MB, Nicolaides AN, et al. The size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke. *J. Vasc. Surg.* 2013;57(3):609-18. doi:10.1016/j.jvs.2012.09.045.
2. Picano E, Paterni M. Ultrasound tissue characterization of vulnerable atherosclerotic plaque. *Int J Mol Sci.* 2015;16:10121-33. doi:10.3390/ijms160510121.
3. Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:223-30. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.082.
4. Giannoni MF, Vicenzini E, Citone M, et al. Contrast carotid ultrasound for the detection of unstable plaques with neovascularization: a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37:722-7. doi:10.1016/j.ejvs.2008.12.028.
5. Zhang Q, Li C, Han H, et al. Spatiotemporal quantification of carotid plaque neovascularization on contrast enhanced ultrasound: correlation with visual grading and histopathology. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50:289-96. doi:10.1016/j.ejvs.2015.06.077.
6. Li C, He W, Guo D, et al. Quantification of carotid plaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound with histopathologic validation. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40:1827-33. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.02.010.
7. Vavuranakis M, Sigala F, Vrachatis DA, et al. Quantitative analysis of carotid plaque vasa vasorum by CEUS and correlation with histology after endarterectomy. *VASA.* 2013;42:184-95. doi:10.1024/0301-1526/a000267.
8. Xiong L, Deng YB, Zhu Y, et al. Correlation of carotid plaque neovascularization detected by using contrast-enhanced US with clinical symptoms. *Radiology.* 2009;251:583-9. doi:10.1148/radiol.2512081829.
9. Staub D, Partovi S, Schinkel AF, et al. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast-enhanced US. *Radiology.* 2011;258:618-26. doi:10.1148/radiol.10101008.
10. Owen DR, Shalhoub J, Miller S, et al. Inflammation within carotid atherosclerotic plaque: assessment with late-phase contrast-enhanced US. *Radiology.* 2010;255:638-44. doi:10.1148/radiol.10091365.
11. Shalhoub J, Monaco C, Owen DR, et al. Late-phase contrast-enhanced ultrasound reflects biological features of instability in human carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2011;42:3634-6. doi:10.1161/STROKEAHA.111.631200.
12. Nakamura J, Nakamura T, Deyama J, et al. Assessment of carotid plaque neovascularization using quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound imaging is useful for risk stratification in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2015;195:113-9. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.107.
13. Deyama J, Nakamura T, Takishima I, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of carotid plaque neovascularization is useful for identifying high-risk patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2013;77:1499-507. doi:10.1253/circ.aj.12-1529.
14. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version) *Ultraschall Med.* 2018;39(2):e2-e44. doi:10.1055/a-0586-1107.
15. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force endorsed by the society for vascular medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111;189-90. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011.
16. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011). *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:290-6. doi:10.1159/000343145.
17. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet.* 1991;337:1235-43.
18. Hjelmgren O, Johansson L, Pahl U, et al. A study of plaque vascularization and inflammation using quantitative contrast-enhanced US and PET/CT. *Eur J Radiol.* 2014;83(7):1184-9. doi:10.1016/j.ejrad.2014.03.021.
19. Hoogi A, Adam D, Hoffman A, et al. Carotid plaque vulnerability: quantification of neovascularization on contrast-enhanced ultrasound with histopathologic correlation. *AJR.* 2011;196(2):431-6. doi:10.2214/AJR.10.4522.
20. Van den Oord SC, Akkus Z, Bosch JG, et al. Quantitative contrast-enhanced ultrasound of intraplaque neovascularization in patients with carotid atherosclerosis. *Ultraschall Med.* 2015;36(2):154-61. doi:10.1055/s-0034-1366410.
21. Ten Kate GL, van den Oord SC, Sijbrands EJ, et al. Current status and future developments of contrast-enhanced ultrasound of carotid atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2013;57:539-46. doi:10.1016/j.jvs.2012.07.028.
22. Piscaglia F, Nolsæ C, Dietrich CF, et al. The EFSUMB Guidelines and recommendations on the clinical practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012;33(1):33-59. doi:10.1055/s-0031-1281676.
23. Chechetkin AO, Druina LD, Evdokimenko AN, et al. Novel approaches to assessing the signs of atherosclerotic plaque instability in the carotid arteries. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017;11(1):47-54. (In Russ.) Чечеткин А.О., Друина Л.Д., Евдокименко А.Н. и др. Новые подходы к оценке признаков нестабильности атеро-

- склеротической бляшки в сонных артериях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(1):47-54.
24. Timina IE, Askerova NN, Karmazanovsky GG, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic study in patients with lower limb arterial lesions. *Angiology and Vascular Surgery*. 2018;24(2):41-8. (In Russ.) Тимина И.Е., Аскерова Н.Н., Кармазановский Г.Г., и др. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением у пациентов с поражением артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(2):41-8.
  25. Staub D, Partovi S, Imfeld S, et al. Novel applications of contrast-enhanced ultrasound imaging in vascular medicine. *Vasa*. 2013;42:17-31. doi:10.1024/0301-1526/a000244.
  26. Saito K, Nagatsuka K, Ishibashi-Ueda H, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of neovascularization in atherosclerotic carotid artery plaques. *Stroke*. 2014;45(10):3073-5. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006483.
  27. Dietrich CF, Averkiou MA, Correia J-M, et al. An EFSUMB introduction into Dynamic ContrastEnhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion. *Ultraschall in Med*. 2012;33:344-51. doi:10.1055/s-0032-1313026.
  28. Kern R, Szabo K, Hennerici M, et al. Characterization of carotid artery plaques using real-time compound B-mode ultrasound. *Stroke*. 2004;35:870-5. doi:10.1161/01.STR.0000120728.72958.4A.
  29. Staub D, Patel MB, Tibrewala A, et al. Vasa vasorum and plaque neovascularization on contrast-enhanced carotid ultrasound imaging correlates with cardiovascular disease and past cardiovascular events. *Stroke*. 2010;41(1):41-7. doi:10.1161/STROKEAHA.109.560342.
  30. Saha SA, Gourineni V, Feinstein SB. The use of contrast-enhanced ultrasonography for imaging of carotid atherosclerotic plaques current evidence, future directions. *Neuroimag Clin N Am*. 2016;26:81-96. doi:10.1016/j.nic.2015.09.007.
  31. Shah F, Balan P, Weinberg M, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis? *Vasc Med*. 2007;12(4):291-7. doi:10.1177/1358863X07083363.
  32. Huang XZ, Wang ZY, Dai XH, et al. Velocity vector imaging of longitudinal mechanical properties of upstream and downstream shoulders and fibrous cap tops of human carotid atherosclerotic plaque. *Echocardiography*. 2013;30(2):211-8. doi:10.1111/echo.12005.
  33. Dirksen MT, van der Wal AC, van den Berg FM, et al. Distribution of inflammatory cells in atherosclerotic plaques relates to the direction of flow. *Circulation*. 1998;98:2000-3. doi:10.1161/01.cir.98.19.2000.
  34. Huang PT, Huang FG, Zou CP, et al. Contrast-enhanced sonographic characteristics of neovascularization in carotid atherosclerotic plaques. *J Clin Ultrasound*. 2008;36:346-51. doi:10.1002/jcu.20448.
  35. Seidel G, Meairs S. Ultrasound contrast agents in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(2):25-39. doi:10.1159/000203124.
  36. Hoogi A, Akkus Z, van den Oord SCH, et al. Quantitative analysis of ultrasound contrast flow behavior in carotid plaque neovasculation. *Ultrasound Med Biol*. 2012;38:2072-83. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2012.08.002.
  37. Akkus Z, Renaud G, van den Oord SCH, et al. New quantification methods for carotid intra-plaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasound in Med Biol*. 2014;40(1):25-36. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2013.09.010.
  38. Xu B, Xing J, Wu W, et al. Improved plaque neovascularization following 2-year atorvastatin therapy based on contrast-enhanced ultrasonography: A pilot study. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;15(5):4491-7. doi:10.3892/etm.2018.5926.

## Новые подходы к оценке изменений коронарных артерий при мультиспиральной компьютерной томографии

Николаев А. Е.<sup>1</sup>, Шапиев А. Н.<sup>1</sup>, Блохин И. А.<sup>1</sup>, Рамазанова Д. М.<sup>2</sup>, Шапиева А. Н.<sup>3</sup>, Гомболевский В. А.<sup>1</sup>, Низовцова Л. А.<sup>1</sup>

В статье представлен обзор качественных и количественных методов оценки кальциноза коронарных артерий по данным компьютерной томографии (КТ). Коронарный кальций — один из известных предикторов ишемической болезни сердца и осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Кальцификация коронарных артерий — частая клинически значимая находка на рутинной и низкодозовой КТ. В обзоре разобраны системы CAC-DRS (нативная КТ с/без ЭКГ-синхронизации) и CAD-RADS (КТ-коронарография).

Даны рекомендации по дальнейшему ведению пациентов со стабильной или острой болью в груди на основе классификации CAD-RADS. Основной целью CAD-RADS является стандартизация отчетности о результатах компьютерно-томографической коронарной ангиографии (КТКАГ), что облегчает интерпретации результатов врачами клинических специальностей (кардиологами, интервенционными хирургами), а также четко выработанная тактика последующего ведения пациентов. Такой подход в конечном итоге должен привести к повышению качества медицинской помощи.

**Ключевые слова:** обзор, КТ-ангиография, система оценки коронарных артерий, ЭКГ-синхронизация, классификации CAC-DRS и CAD-RADS.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ГБУЗ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; <sup>2</sup>ФГАУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>3</sup>ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Николаев А. Е. — м.н.с. отдела развития качества радиологии, ORCID: 0000-0001-5151-4579, Шапиев А. Н.\* — аналитик отдела координации научной

деятельности, ORCID: 0000-0002-1890-6711, Блохин И. А. — м.н.с. отдела развития качества радиологии, ORCID: 0000-0002-2681-9378, Рамазанова Д. М. — врач-ординатор отделения реконструктивной и пластической хирургии Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0003-0390-0410, Шапиева А. Н. — врач-кардиолог, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-4830-5239, Гомболевский В. А. — к.м.н., руководитель отдела развития качества радиологии, ORCID: 0000-0003-1816-1315, Низовцова Л. А. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела развития качества радиологии, ORCID: 0000-0002-9614-4505.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shapiev\_an@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКК — индекс коронарного кальция, Кальциевый индекс — кальциевый индекс, КТ — компьютерная томография, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛОА — левая огибающая артерия, ЛПНА — левая передняя нисходящая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ЭКГ — электрокардиография, CAC-DRS — The coronary artery calcium data and reporting system, CAD-RADS — The coronary artery disease — reporting and data system.

Рукопись получена 09.10.2019

Рецензия получена 18.11.2019

Принята к публикации 18.11.2019



**Для цитирования:** Николаев А. Е., Шапиев А. Н., Блохин И. А., Рамазанова Д. М., Шапиева А. Н., Гомболевский В. А., Низовцова Л. А. Новые подходы к оценке изменений коронарных артерий при мультиспиральной компьютерной томографии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):124–130  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-124-130



## New approaches for assessing coronary changes in multi-layer spiral computed tomography

Nikolaev A. E.<sup>1</sup>, Shapiev A. N.<sup>1</sup>, Blokhin I. A.<sup>1</sup>, Ramazanova D. M.<sup>2</sup>, Shapieva A. N.<sup>3</sup>, Gombolevsky V. A.<sup>1</sup>, Nizovtsova L. A.<sup>1</sup>

The article presents an overview of qualitative and quantitative methods for coronary calcification assessment by computed tomography (CT). Coronary calcium is one of the well-known predictors of coronary artery disease and its complications. Coronary artery calcification is a common significant finding on routine and low-dose CT. In the review, the Coronary Artery Calcium Data and Reporting System (CAC-DRS) and the Coronary Artery Disease Reporting and Data System (CAD-RADS) are analyzed.

Recommendations are given for the further management of patients with stable or acute chest pain in accordance with the CAD-RADS classification. The main aim of CAD-RADS is the standardization of accounting for coronary computed tomography angiography (CCTA) results for facilitating the interpretation by clinicians and subsequent management of patients. Such an approach should lead to an increase of healthcare quality.

**Key words:** review, CT angiography, coronary artery assessment system, ECG synchronization, CAC-DRS and CAD-RADS classifications.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>Research and Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; <sup>3</sup>B. V. Petrovsky Russian National Research Center of Surgery, Moscow, Russia.

Nikolaev A. E. ORCID: 0000-0001-5151-4579, Shapiev A. N. ORCID: 0000-0002-1890-6711, Blokhin I. A. ORCID: 0000-0002-2681-9378, Ramazanova D. M. ORCID: 0000-0003-0390-0410, Shapieva A. N. ORCID: 0000-0002-4830-5239, Gombolevsky V. A. ORCID: 0000-0003-1816-1315, Nizovtsova L. A. ORCID: 0000-0002-9614-4505.

**Received:** 09.10.2019 **Revision Received:** 18.11.2019 **Accepted:** 18.11.2019

**For citation:** Nikolaev A. E., Shapiev A. N., Blokhin I. A., Ramazanova D. M., Shapieva A. N., Gombolevsky V. A., Nizovtsova L. A. New approaches for assessing coronary changes in multi-layer spiral computed tomography. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):124–130. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-124-130

По данным Всемирной организации здравоохранения, одной из ведущих причин смертности населения в экономически развитых странах мира являются сердечно-сосудистые заболевания [1]. На фоне совершенствования методов и средств медикаментозного и хирургического лечения кардиологической патологии, все большее значение начинают приобретать скрининг и ранняя диагностика. Развитие методов скрининга является актуальной мультидисциплинарной задачей. Особое внимание уделяют разнообразным предикторам ишемической болезни сердца (ИБС): симптомам и синдромам, косвенно свидетельствующим о наличии поражений коронарных сосудов [2]. Для оценки сердечно-сосудистых рисков используются различные шкалы, и дискуссия об их эффективности и универсальности ведется очень активно [3-6].

ИБС — наиболее частая причина смертности и инвалидизации в индустриально развитых странах мира. Одним из известных предикторов ИБС является выраженность кальциноза коронарных артерий. Взаимосвязь между уровнем коронарного кальция и развитием острых состояний — осложнений сердечно-сосудистых заболеваний — показана в нескольких международных популяционных исследованиях [6].

Доказано, что определение степени кальциноза коронарных артерий позволяет более точно стратифицировать риск ИБС у некоторых категорий больных. Уровень коронарного кальция  $>300$  ед. по шкале Агатстона повышает риск наличия ИБС, приравняя его к тяжелому [6].

При стратификации 5-летней общей смертности, кальциноз коронарных артерий играет значимую роль у лиц с умеренным риском [1]. В последние годы скрининг с оценкой индекса коронарного кальция рекомендуют проводить и у лиц с отсутствием симптомов риска ИБС [6]. Согласно данным литературы, проблеме скрининга коронарного кальциноза было уделено достаточное внимание и в нашей стране [7, 8]. В ряде исследований продемонстрирована прямая взаимосвязь выявляемости коронарного кальциноза со смертностью от ишемической болезни сердца в популяции [9, 10].

Согласно данным литературы, рядом авторов использована компьютерная томография (КТ) для исследования коронарного кальция как маркера субклинической ишемической болезни сердца и предиктора острых коронарных состояний [11, 12]. Для исследования коронарного русла на предмет кальцинированных, смешанных, твердых бляшек в рутинной практике выполняются КТ с ЭКГ-синхронизацией (для оценки первого типа бляшек), КТ-коронарография (для оценки всех типов бляшек).

Кальцификация коронарных артерий часто встречается на рутинной КТ, что является клинически важной случайной находкой [13].

Возможность применения скрининговой низкодозовой компьютерной томографии (НДКТ) органов

грудной клетки для раннего выявления клинически значимых изменений сердечно-сосудистой системы (в частности, коронарного кальция), отражена в работах зарубежных и российских авторов, доказав возможность оценки коронарного кальция [14-16]. Выявление кальциноза коронарных артерий целесообразно проводить в виде дополнительного обследования в рамках программ скрининга, используя либо визуальную оценку, либо, если это позволяет качество изображений, количественную оценку.

#### Алгоритмы подсчета коронарного индекса

В настоящее время широко используемыми методами оценки коронарного кальция являются оценка кальциевого индекса (КИ) по методике Агатстона, объемного КИ, массы фосфата кальция.

**Кальциевый индекс по методике Агатстона, объемному КИ, массы фосфата кальция.** Кальциевый индекс по методике Агатстона является методикой количественной оценки степени кальцификации коронарных артерий по результатам КТ сердца. Артур Агатстон в 1990г предложил данный стандартизованный подсчет КИ по сумме индексов на разных КТ срезах, равных произведению площади участка кальцификации в проекции коронарной артерии на фактор плотности [17].

$$\text{КИ} = (S_1 \times F_1) + (S_2 \times F_2) + (S_3 \times F_3) + \dots,$$

где: S — площадь кальцинации, F — фактор плотности.

Факторы плотности:

- Для кальцификатов плотностью 130-199 HU фактор плотности составляет 1.
- Для кальцификатов плотностью 200-299 HU фактор плотности составляет 2.
- Для кальцификатов плотностью 300-399 HU фактор плотности составляет 3.
- Для кальцификатов плотностью более 400 HU фактор плотности составляет 4.

В 1999г Rumberger JA, et al. представили классическую градацию тяжести кальциноза коронарных артерий у бессимптомных пациентов, которая также направляла дальнейшую тактику ведения пациента (табл. 1) [18].

Callister TQ, et al. в 1998г предложили алгоритм расчета объемного КИ (суммарный объем всех вокселей) — произведение объема одного вокселя на разных КТ срезах на все воксели с плотностью  $>130$  HU [19]. Объемный КИ =  $(V_1 \times N_1) + (V_2 \times N_2) + (V_3 \times N_3) + \dots$ , где: V — объем кальцината, N — число вокселей с плотностью  $>130$  HU.

Масса фосфата кальция была предложена в 1997г Yoon HC, и рассчитывается как сумма всех кальцинатов в проекции коронарных артерий, масса которых исчисляется, соответственно, в миллиграммах [20].

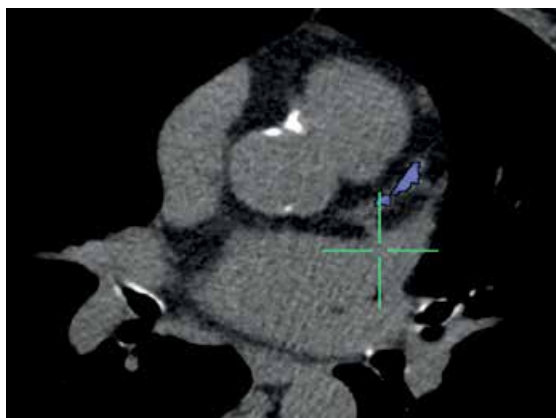
В последнее время все больше внимания уделяется элементам стандартизации описания, например, с использованием шкал оценки RADS (BI-RADS — для



Таблица 1

**Рекомендации по интерпретации полученных результатов исследования КИ  
у бессимптомных пациентов (Rumberger JA, et al. [18])**

Коронарный индекс, ед.	Выраженность атеросклероза	Степень изменения коронарного русла	Риск развития коронарных событий	Клинические рекомендации
0	Нет атеросклеротических бляшек	Прогностическая ценность отрицательного результата >95%. Наиболее вероятно — интактные артерии	Очень низкий	Общие профилактические мероприятия
1-10	Минимальное количество атеросклеротических бляшек	Прогностическая ценность отрицательного результата >90%. Маловероятно наличие изменений	Низкий	Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
11-100	Атеросклеротические бляшки присутствуют в незначительном количестве	Возможно наличие незначимых стенозов	Умеренный	Модификация факторов риска, контроль уровня холестерина, ежедневный прием антиагрегантов
101-400	Атеросклеротические бляшки присутствуют, степень их выраженности умеренная	Наличие гемодинамически незначимых стенозов очень вероятно, возможны гемодинамически значимые стенозы	Умеренно высокий	Активная модификация факторов риска, проведение нагрузочных тестов
>400	Выраженный атеросклероз коронарных артерий	Высокововероятно (>90%) наличие хотя бы одного гемодинамически значимого стеноза	Высокий	Очень активная модификация факторов риска. Проведение нагрузочных и стресс-тестов для выявления ишемии миокарда



**Рис. 1.** На данной КТ с ЭКГ-синхронизацией изображения, выполненной с целью скрининга коронарного кальция, визуализируется выраженная кальцинация левой передней нисходящей артерии >300 по индексу Агатстона. Так как поражена только одна артерия, то по CAC-DRS данному пациенту присваивается CAC-DRS A3/N1.



**Рис. 2.** На данной КТ с ЭКГ-синхронизацией изображения, выполненной с целью скрининга коронарного кальция, визуализируется мягкая кальцинация левой передней нисходящей артерии <100 по индексу Агатстону. Так как поражена только одна артерия, то по CAC-DRS данному пациенту присваивается CAC-DRS A1/N1.

описания молочных желез в скрининге рака молочной железы; Lung-RADS — для описания легочных узлов в скрининге рака легкого). Исходя из этих данных, для оценки коронарного кальция была разработана CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System, а для стандартизации интерпретации КТ-коронарографии Coronary Artery Disease — Reporting and Data System.

#### **CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System**

В 2018г Hecht HS, et al. предложена и использована для оценки коронарного кальция на КТ изображениях с/без ЭКГ-синхронизации шкала Coronary Artery Calcium Data and Reporting System (CAC-DRS).

Примечательно, что данная шкала привязана к рекомендательной части в плане медикаментозной терапии, несмотря на то, что авторы предлагают оценивать изображения как количественно, с использованием индекса Агатстона, так и качественно [21]. CAC-DRS рекомендована к использованию в клинической практике обществами SCCT (Society of Cardiovascular Computed Tomography) и STR (Society of Thoracic Radiology).

Доказано, что оценка степени кальциноза коронарных артерий позволяет более точно стратифицировать риск ИБС у определенных категорий больных. Уровень коронарного кальция >300 ед. по шкале Агатстона повышает риск ИБС, приравнивая его к тяжелому

Таблица 2

## Рекомендации по интерпретации полученных результатов исследования КИ согласно CAC-DRS

CAC-DRS A — количественная оценка (A-индекс Агатстона)	Коронарный индекс, ед.	CAC-DRS V визуальная оценка (V-визуальная шкала)	Риск развития коронарных событий	Клинические рекомендации
A0	0	V0	Очень низкий	терапия статинами не рекомендована (исключая случаи семейной гиперхолестеринемии)
A1	1-99	V1	Умеренный	среднеинтенсивная терапия статинами
A2	100-299	V2	Умеренно высокий	средне-высокоинтенсивная терапия статинами + 81 мг ацетилсалициловой кислоты
A3	>300	V3	Высокий	высокоинтенсивная терапия статинами + 81 мг ацетилсалициловой кислоты



**Рис. 3.** Низкодозная компьютерная томография, выполненная с целью скрининга рака легкого. Визуализируется выраженная кальцинация левой передней нисходящей артерии. Так как поражена только одна артерия, то по CAC-DRS данному пациенту присваивается CAC-DRS V3/N1.



**Рис. 4.** На низкодозной компьютерной томографии, выполненной с целью скрининга рака легкого, визуализируется мягкая кальцинация левой передней нисходящей артерии. Так как поражена только одна артерия, то по CAC-DRS данному пациенту присваивается CAC-DRS V1/N1.

(рис. 1, 2) [6]. Данное пороговое значение в 300 ед. используется в системе оценки CAC-DRS, что отличает ее от предложенной Rumberger JA, et al. классической градации степени тяжести риска ИБС (табл. 2) [18].

Количество пораженных кальцинозом коронарных сосудов отмечается при помощи модификатора N (N=1-4), так как в исследовании MESA было отмечено, что это прогностически важная находка, особенно у обследуемых с КИ в диапазоне 1-300 [22-25]. Данную шкалу можно использовать и для оценки коронарного кальциноза при КТ, выполняемой в программе скрининга рака легкого (рис. 3, 4).

- CAC-DRS A — количественная оценка коронарного кальция по CAC-DRS.

- CAC-DRS V — качественная оценка коронарного кальция по CAC-DRS.

- ПКА — правая коронарная артерия.
- ЛКА — ствол левой коронарной артерии.
- ЛОА — левая огибающая артерия.
- ЛПНА — левая передняя нисходящая артерия (табл. 3).

#### Порядковая оценка коронарного кальция

Порядковая оценка, с использованием значения в целых числах, применяется для отражения общего

количества кальцинированных артерий в коронарном русле. Преимущество данной оценки заключается в меньшем количестве возможных значений, чем, например, при оценке по шкале Агатстона. Прогностическая ценность данного метода была оценена в скрининге рака легкого NLST [4] и нескольких других исследованиях. На момент публикации настоящей статьи отсутствовали результаты статистического анализа точности порядковой оценки коронарного кальция, поскольку дробные значения не могут быть напрямую сопоставлены с количественными показателями, полученными по методике Агатстона.

В соответствии с критериями визуальной оценки порядкового кальциевого индекса в четырех артериях (ствол левой коронарной артерии — ЛКА, левая передняя нисходящая артерия — ЛПНА, левая огибающая артерия — ЛОА, правая коронарная артерия — ПКА) присваиваются баллы 0, 1, 2 и 3 [26]. Коронарное русло разделено на 10 сегментов: по 3 сегмента в ЛПНА, ЛОА, ПКА, к которым добавлен ствол левой коронарной артерии, кальциноз которого оценивается максимум в 3 балла за счет короткой протяженности ствола.

При этом 1 балл — наличие обызвествления на протяжении  $<1/3$  артерии, 2 балла —  $<2/3$  артерии, 3 балла —  $>2/3$  артерии. Баллы суммируются, риск

Таблица 3

Примеры описания полученных результатов исследования КИ согласно CAC-DRS

Описание по CAC-DRS A	Описание по CAC-DRS V	ИК	Пораженные артерии
CAC-DRS A0	CAC-DRS V0	0	-
CAC-DRS A1/N2	CAC-DRS V1/N2	1-99	ЛОА + ЛПНА
CAC-DRS A2/N3	CAC-DRS V2/N3	100-299	ПКА + ЛКА + ЛОА
CAC-DRS A3/N4	CAC-DRS V3/N4	>300	ПКА + ЛКА + ЛОА + ЛПНА

Таблица 4а

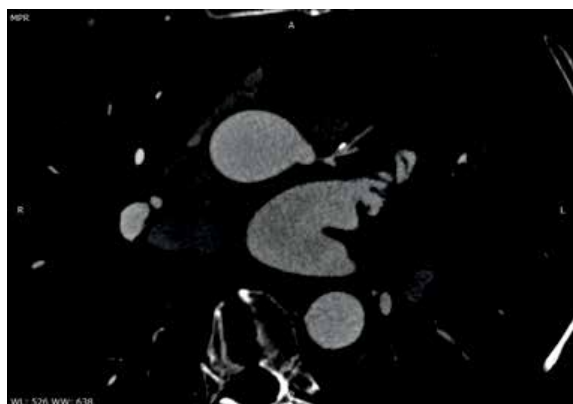
Классы и уровни доказательности оценки индекса коронарного кальция (ИКК)

Классы и уровни доказательности визуализации кальциноза коронарных артерий и аорты в протоколе исследования	
Класс I	• ИКК следует оценивать и описывать при проведении КТ ОГК, выполненной без контрастирования
Класс IIb	• Целесообразно оценить и описать кальцификацию грудного отдела аорты на всех КТ грудной клетки без контрастирования

Таблица 4b

Классы и уровни доказательности в отношении выбора методики оценки при КТ грудной клетки без контрастирования и ЭКГ синхронизации

Класс I	• Степень тяжести кальцинации должна быть оценена как: нет кальцинации, легкая, средняя и тяжелая
Класс IIa	• Целесообразно проводить порядковую оценку по всем КТ грудной клетки, выполненным без применения контрастирования и ЭКГ синхронизации
Класс IIb	• Целесообразно проводить оценку ИКК по методике Агатстона на всех КТ грудной клетки, выполненных без контрастирования и ЭКГ синхронизации. Рекомендации основаны на имеющихся данных и применимы к пациентам в возрасте старше 40 лет



**Рис. 5.** На данной КТ-коронарографии, выполненной пациенту со стабильной загрудинной болью, визуализируется незначительный стеноз до 25% левой передней нисходящей артерии. Так как поражена только одна артерия, то по CAD-RADS данному пациенту присваивается CAD-RADS 1, соответственно, дальнейшее дополнительное обследование не требуется.



**Рис. 6.** На данной КТ-коронарографии, выполненной пациенту со стабильной загрудинной болью, визуализируется средний стеноз кальцинированной бляшкой до 70%. Так как поражена только одна артерия, то по CAD-RADS данному пациенту присваивается CAD-RADS 3, соответственно, дальнейшее дополнительное обследование требуется в виде функциональных проб.

оценивается по сумме баллов нижеприведенным способом:

- 0 баллов — риск развития ИБС отсутствует;
- 1-3 балла — риск развития ИБС низкий;
- 4-5 баллов — риск развития ИБС умеренный;
- 6-12 баллов — риск развития ИБС высокий.

Порядковая оценка представляет собой полуколичественный компромисс между визуальной и количественной оценкой степени кальциноза, не требующей использования дополнительного программного обеспечения. Ниже представлены классы и уровни

доказательности при использовании порядковой оценки коронарного кальция (табл. 4а, 4b). Окончательное решение относительно выбора метода дополнительного обследования зависит от каждого конкретного клинического центра, где проводятся исследования, имеющихся сил и средств, а также клинических или научных целей.

Кальцификация грудного отдела аорты почти всегда обусловлена атеросклерозом, поэтому целесообразна визуальная оценка наличия и распространенности этих изменений, что требует целевых

Таблица 5

## Система оценки пациентов со стабильной загрудинной болью CAD-RADS

CAD-RADS	Риск развития коронарных событий	Степень изменения коронарного русла	Клинические рекомендации
0	ИБС отсутствует	0% — стеноз отсутствует	Дальнейшее дополнительное обследование не требуется
1	Необструктивная ИБС	1-24% — минимальный стеноз	Дальнейшее дополнительное обследование не требуется
2	Необструктивная ИБС с минимальными проявлениями стеноза	25-49% — минимальный (необструктивный) стеноз	Дальнейшее дополнительное обследование не требуется
3	Обструктивная ИБС с умеренным стенозом (гемодинамически незначимым)	50-69% — средний стеноз	Показано выполнение функциональных проб
4A	Обструктивная ИБС с тяжелым стенозом (гемодинамически значимым)	70-99% — тяжёлый стеноз	Показано выполнение катетерной ангиографии или функциональных проб
4B		Стеноз ствола левой коронарной артерии >50% или стеноз 3 коронарных артерий (>70%)	Рекомендована катетерная ангиография
5	Обструктивная ИБС с тотальным поражением	100% (окклюзия) — тотальный стеноз	Рекомендована катетерная ангиография
N	ИБС не может быть исключена	—	Необходимо дообследование (дополнительный или альтернативный метод визуализации)

Таблица 6

## Система оценки пациентов второй группы по CAD-RADS

CAD-RADS	Риск развития коронарных событий	Степень изменения коронарного русла	Клинические рекомендации
0	Развитие острого коронарного синдрома исключено	0% — стеноз отсутствует	Дальнейшее дополнительное обследование не требуется
1	Развитие острого коронарного синдрома исключено	1-24% — минимальный стеноз	Дальнейшее дополнительное обследование не требуется
2	Острый коронарный синдром маловероятен	25-49% — начальный (необструктивный) стеноз	Дальнейшее дополнительное обследование не требуется
3	Острый коронарный синдром возможен	50-69% — средний стеноз	Показано выполнение функциональных проб
4A	Острый коронарный синдром вероятен	70-99% — тяжёлый стеноз	Показано выполнение катетерной ангиографии или функциональных проб
4B		Стеноз ствола левой коронарной артерии >50% или стеноз 3 коронарных артерий (>70%)	Рекомендована катетерная ангиография
5	Острый коронарный синдром очень вероятен	100% (Окклюзия) — тотальный стеноз	Рекомендована катетерная ангиография
N	Острый коронарный синдром не может быть исключен	—	Необходимо дообследование (дополнительный или альтернативный метод визуализации)

исследований, в связи с тем, что имеющихся в настоящее время данных недостаточно для создания рекомендаций.

### Coronary Artery Disease — Reporting and Data System (CAD-RADS)

Для КТ-коронарографии в 2016г группой авторов была разработана система оценки под названием Coronary Artery Disease Reporting and Data System (CAD-RADS) [27]. Данные рекомендации разработаны Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) и the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI) для двух типов клинических задач. Во-первых, рекомендации по оценке и тактике ведения пациентов со стабильной загрудинной болью. Во-вторых, рекомендации для пациентов с острой

загрудинной болью, низкой или средней степенью риска, негативный тропониновый тест, у которых ЭКГ либо не выполнялась, или оказалась без особенностей.

В основе данной шкалы оценки степени стеноза лежит классификация SCCT:

- 0 — стеноз отсутствует;
- 1 — стеноз менее, чем на 25% (рис. 5);
- 2 — стеноз 25-49%;
- 3 — стеноз 50-69% (рис. 6);
- 4 — стеноз 70-99%;
- 5 — окклюзия 100%.

Система оценки пациентов со стабильной загрудинной болью по CAD-RADS представлена в таблице 5.

Система оценки пациентов второй группы по CAD-RADS представлена в таблице 6.



## Заключение

Кальциноз коронарных артерий в большинстве случаев коррелирует с наличием атеросклероза коронарных артерий. Последние рекомендации SAC-DRS по клинической интерпретации ИКК следует внедрить в клиническую практику для оценки бессимптомных пациентов и динамического контроля. Количественная оценка индекса коронарного кальция по данным SAC-DRS проста в использовании и позволяет оптимизировать ведение пациента. Качественную оценку SAC-DRS целесообразно внедрить в скрининг рака легкого, что привлечет внимание к самой распространенной случайной находке в скрининге рака легкого — коронарному кальцинозу и интерпретации его как степени риска ИБС.

## Литература/References

- Chazova IE, Oshchepkova EV. The fight against cardiovascular diseases: problems and solutions at the present stage. Bulletin of Roszdravnadzor. 2015;5:7-10. (In Russ.) Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. Вестник Росздравнадзора. 2015;5:7-10.
- Shelyakina PA, Margaryan AR, Sergeeva VS, et al. The prevalence of cardiovascular risk factors in students. Youth Innovation Bulletin. 2018;7(S1):101-2. (In Russ.) Шелякина П.А., Маргарян А.Р., Сергеева В.С., и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов. Молодежный инновационный вестник. 2018;7(S1):101-2.
- Arcadi T, Maffei E, Sverzellati N, et al. Coronary artery calcium score on low-dose computed tomography for lung cancer screening. World J. Radiol. 2014;6(6):381-7. doi:10.4329/wjr.v6.i6.381.
- Chiles C, Duan F, Gladish GW, et al. Association of coronary calcification and mortality in the National Lung Screening Trial: A comparison of three scoring methods. Radiology. 2015; 276(1):82-90. doi:10.1148/radiol.15142062.
- Azour L, Kadoch MA, Ward TJ, et al. Estimation of cardiovascular risk on routine chest CT: Ordinal coronary artery calcium scoring as an accurate predictor of Agatston score ranges. Journal of Cardiovascular Computed Tomography. 11(1):8-15. doi:10.1016/j.jcct.2016.10.001.
- Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol. 2018;72(4):434-47. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.027.
- Simonenko VB, Ekimovskikh AY, Dolbin IV. Coronary artery calcification — current state of the problem. Clinical medicine. 2013;91(4):11-5. (In Russ.) Симоненко В.Б., Екимовских А.Ю., Долбин И.В. Кальциноз коронарных артерий — современное состояние проблемы. Клиническая медицина. 2013;91(4):11-5.
- Sinityn VE, Ternovoi SK. The role of CT angiography of coronary arteries from a practical point of view: where are we today? Creative cardiology. 2007;1:2-25-31. (In Russ.) Синицын В.Е., Терновой С.К. Роль КТ-ангиографии коронарных артерий с практической точки зрения: где мы находимся сегодня? Креативная кардиология. 2007;1:2-25-31.
- Blair KJ, Allison MA, Morgan C, et al. Comparison of ordinal versus Agatston coronary calcifications scoring cardiovascular disease mortality in community-living individuals. Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2014;30:813-8. doi:10.1007/s10554-014-0392-1.
- Hughes-Austin JM, Dominguez A, Allison MA, et al. Relationship of Coronary Calcium on Standard Chest CT Scans With Mortality. JACC Cardiovasc. Imaging. 2016;9(2):152-9. doi:10.1016/j.jcmg.2015.06.030.
- Kim SM, Chung MJ, Lee KS, et al. Coronary calcium screening using low-dose lung cancer screening: effectiveness of MDCT with retrospective reconstruction. AJR Am. J. Roentgenol. 2008;190:917-22. doi:10.2214/AJR.07.2979.
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking — 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US). 2014. PMID: 24455788.
- Pakdaman MN, Rozanski A, Berman DS. Incidental coronary calcifications on routine chest CT: Clinical implications. Trends Cardiovasc. Med. 2017;27:475-80. doi:10.1016/j.tcm.2017.04.004.
- Budoff MJ, Nasir K, Kinney GL, et al. Coronary artery and thoracic calcium on noncontrast thoracic CT scans: comparison of ungated and gated examinations in patients from the COPD Gene cohort. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2011 Mar-Apr;5(2):113-8. doi:10.1016/j.jcct.2010.11.002.
- Pershina ES, Sinityn VE, Mershina EA, et al. Non-invasive FFR derived from standard acquired coronary computed tomography angiography (CTA) datasets (FFRCT) for the

Рекомендации CAD-RADS по оценке и дальнейшему ведению пациентов со стабильной или острой болью в груди облегчают интерпретацию результатов исследования врачами клинических специальностей.

Кроме того, SAC-DRS и CAD-RADS — основа для стандартизации, необходимой в обучении ординаторов и практикующих врачей, проведении научных исследований, аудите самых различных практик. Использование стандартизированных шкал оценки, в конечном итоге, должно привести к повышению качества медицинской помощи.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- diagnosis of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease (CAD): first data of clinical use. Comparison with invasive measurement. Medical imaging. 2018;22(2):47-55. (In Russ.) Першина Е.С., Синицын В.Е., Мершина Е.А., и др. Неинвазивная оценка фракционного резерва кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца по данным компьютерной томографии: первые результаты клинического применения. Сравнение с данными инвазивного измерения. Медицинская визуализация. 2018;22(2):47-55. doi:10.24835/1607-0763-2018-2-47-55.
- Nikolaev AE, Gomboleviskiy VA, Shapiev AN, et al. Random findings on lung cancer screening by low-dose computed tomography. Tuberculosis and lung diseases. 2018;96(11):60-8. (In Russ.) Николаев А.Е., Гомболеvisкий В.А., Шапиев А.Н., и др. Случайные находки при скрининге рака легкого методом низкодозной компьютерной томографии. Туберкулез и болезни легких. 2018;96(11):60-8. doi:10.21292/2075-1230-2018-96-11-60-67.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J. Am. Coll. Cardiol. 1990;15:827-32. doi:10.1016/0735-1097(90)90282-t.
- Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, et al. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. Mayo Clin. Proc. 1999;74:243-52. doi:10.4065/74.3.243.
- Callister TQ, Cooil B, Raya SP, et al. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. Radiology. 1998;208:807-14.
- Yoon HC, Goldin JG, Greaser LE, et al. Interscan variation in coronary artery calcium calcification in a large asymptomatic patient population. Am. J. Roentgenol. 2000;174:803-9. doi:10.2214/ajr.174.3.1740803.
- Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, et al. Erratum to "2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: a report of the society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology" [J. Cardiovasc. Comput. Tomogr. 11(2017):74-84]. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2017;11(2):170. doi:10.1016/j.jcct.2017.02.011.
- Blaha MJ, Budoff MJ, Tota-Maharaj R, et al. Improving the CAC Score by Addition of Regional Measures of Calcium Distribution: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(12):1407-16. doi:10.1016/j.jcmg.2016.03.001.
- Tota-Maharaj R, Joshi PH, Budoff MJ, et al. Usefulness of regional distribution of coronary artery calcium to improve the prediction of all-cause mortality. Am J Cardiol. 2015;115(9):1229-34. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.555.
- Williams M, Shaw LJ, Raggi P, Morris D, et al. Prognostic value of number and site of calcified coronary lesions compared with the total score. JACC: Cardiovasc Imaging. 2008;1(1):61-9. doi:10.1016/j.jcmg.2007.09.001.
- Ferencik M, Pencina KM, Liu T, et al. Coronary artery calcium distribution is an independent predictor of incident major coronary heart disease events: Results from the Framingham Heart Study. Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10(10). doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006592.
- Shemesh J, Henschke CI, Shaham D, et al. Ordinal scoring of coronary artery calcifications on low-dose CT scans of the chest predicts deaths from cardiovascular disease. Radiology. 2010;257(2):541-8. doi:10.1148/radiol.10100383.
- Cury RC, Abbara S, Achenbach S, et al. CAD-RADS (TM) Coronary Artery Disease — Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. Journal of cardiovascular computed tomography. 2016;10(4):269-81. doi:10.1016/j.jcct.2016.04.005.

<https://russjcardiol.elpub.ru>  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-131-136

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Магнитно-резонансная томография сердца при гипертрофической кардиомиопатии: диагностические возможности, применение в клинической практике, прогностическая значимость

Шаяхметова С. В.<sup>1</sup>, Синицын В. Е.<sup>2</sup>, Афанасьев А. В.<sup>1</sup>

В настоящее время визуализирующие методы исследований играют центральную роль в оценке состояния сердечно-сосудистой системы. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца заняла одну из главных позиций в диагностике и прогностической значимости гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). В статье представлен краткий обзор, посвященный как традиционным, так и новым сферам применения МРТ при ГКМП. Особое внимание уделено роли МРТ в отборе пациентов для хирургического лечения ГКМП.

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, магнитно-резонансная томография, левый желудочек, миоэктомия.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина, Новосибирск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Шаяхметова С. В.\* — зав. отделением рентгенологической, рентгенотомографической и магнитно-резонансной диагностики, ORCID: 0000-0001-6340-0501, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, руководитель отделения лучевой диагностики, факультет фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Афанасьев А. В. —

к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург отделения приобретенных пороков сердца, Центр новых хирургических технологий, ORCID: 0000-0001-7373-6308.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
s\_shajahmetova@meshalkin.ru

ВОЛЖ — выходной отдел левого желудочка, ВСС — внезапная сердечно-сосудистая смертность, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 04.11.2019

Рецензия получена 14.11.2019

Принята к публикации 15.11.2019



**Для цитирования:** Шаяхметова С. В., Синицын В. Е., Афанасьев А. В. Магнитно-резонансная томография сердца при гипертрофической кардиомиопатии: диагностические возможности, применение в клинической практике, прогностическая значимость. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):131–136  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-131-136



## Cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: diagnostic and prognostic value

Shayakhmetova S. V.<sup>1</sup>, Sinitsyn V. E.<sup>2</sup>, Afanasyev A. V.<sup>1</sup>

Imaging techniques currently play a key role in cardiovascular assessing. Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) is one the main elements of diagnosis and prognostic significance of hypertrophic cardiomyopathy (HCM). The article provides a brief overview on both conventional and novel areas of MRI use in HCM patients. Particular attention is paid to the MRI role in the patient selection for the surgical treatment.

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, magnetic resonance imaging, left ventricle, myectomy.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk; <sup>2</sup>Moscow State University, Moscow, Russia.

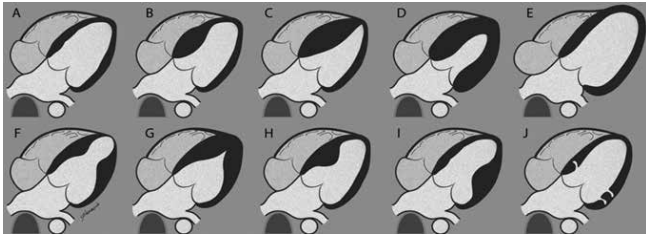
Shayakhmetova S. V. ORCID: 0000-0001-6340-0501, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Afanasyev A. V. ORCID: 0000-0001-7373-6308.

**Received:** 04.11.2019 **Revision Received:** 14.11.2019 **Accepted:** 15.11.2019

**For citation:** Shayakhmetova S. V., Sinitsyn V. E., Afanasyev A. V. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: diagnostic and prognostic value. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):131–136. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-131-136

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — наиболее распространенный тип кардиомиопатии. В настоящее время наблюдается общемировой рост числа зарегистрированных случаев данной патологии, который обусловлен как внедрением в клиническую практику методов мультимодальной диагно-

стики, так и, вероятно, истинным увеличением числа больных ГКМП [1]. Согласно данным последних исследований, распространённость данного заболевания в общей популяции в разных странах мира составляет примерно 1:500 человек [2]. При отсутствии отечественных эпидемиологических исследо-



**Рис. 1.** Фенотипические варианты ГКМП (заимствовано и адаптировано из [6]): А — фенотип негативный вариант гипертрофии миокарда; В — локальная гипертрофия в базальном отделе; С — диффузная гипертрофия МЖП; D — концентрическая гипертрофия; Е — “выгоревшая” фаза ГКМП (burned-out phase); F — средне-желудочковая гипертрофия; G — апикальная гипертрофия; H — локальная средне-перегородочная гипертрофия; I — гипертрофия боковой стенки; J — наличие крипт у генотип-позитивных и фенотип-негативных пациентов с ГКМП.

ваний в Российской Федерации можно предположить не менее 300 тыс. больных с ГКМП [1]. ГКМП является преимущественно генетически детерминированным сердечно-сосудистым заболеванием с ауто-сомно-доминантным типом наследования, которое характеризуется гипертрофией миокарда в основном левого желудочка (ЛЖ), не связанной с какой-либо другой кардиальной патологией или системными заболеваниями. Естественное течение заболевания у части пациентов доброкачественное и продолжительность жизни может быть близка к обычной для общей популяции (>75 лет) [3]. Однако у большинства пациентов (преимущественно, у лиц молодого трудоспособного возраста) отмечаются неблагоприятные клинические проявления болезни вследствие обструкции выходного отдела ЛЖ (ВОЛЖ), ишемии миокарда, проявлений сердечной недостаточности, наличия предсердных и желудочковых аритмий, возможной внезапной сердечной смерти, которая может стать единственным проявлением заболевания [4]. И несмотря на то, что на сегодняшний день совершен прорыв в области молекулярных изменений генных мутаций, кодирующих белки сакромеров, существует неопределенность в том, что является пусковым механизмом к клиническим проявлениям ГКМП, которые могут развиваться спустя многие годы (на шестой-восьмой декаде жизни) или не возникнуть вообще [5]. Базовой медикаментозной терапией ГКМП являются бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция, оказывающие положительное влияние как на диастолическую, так и систолическую функцию сердечной мышцы. Но, к сожалению, медикаментозная терапия не всегда является эффективной. Пациенты, толерантные к консервативной терапии, нуждаются в хирургическом лечении. И в настоящее время по-прежнему дискуссионен вопрос в отношении выбора оптимальной хирургической тактики в лечении пациентов с обструктивной формой ГКМП. Современные достижения в области кардиовизуализации на сегод-

няшний день играют ключевую роль как при медикаментозном ведении, так и в рациональном отборе пациентов для оперативного лечения.

Основные структурные изменения при ГКМП обусловлены [6-7]

1) дезорганизацией кардиомиоцитов, которые имеют различную форму;

2) дисфункцией коронарных (интрамуральных) артерий микроциркуляторного русла вследствие увеличенной массы миокарда, что приводит к сужению просвета артерий, ишемии, внезапным мелкоочаговым инфарктам, замещению миокарда фиброзной тканью. При этом необходимо отметить, что данные изменения не связаны с наличием стенозов, обусловленных атеросклеротическим поражением в эпикардальных коронарных артериях;

3) существенным увеличением объема интерстициальной соединительной ткани;

4) аномалиями развития митрального клапана (в т.ч. удлинненной передней створкой митрального клапана), переориентацией папиллярных мышц, что приводит к патологическому градиенту в ВОЛЖ.

Морфологическая оценка ЛЖ всегда выходит на первый план, так как гипертрофия миокарда является фенотипической отличительной чертой этого заболевания. Выделяют 4 основных морфологических типа ГКМП: гипертрофия базальных отделов, гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП), концентрическая и апикальная гипертрофия. Схематическое представление наиболее распространенных морфологических типов изображено на рисунке 1.

Утолщение стенки миокарда может быть локальным/диффузным и задействован при этом может быть любой участок миокарда ЛЖ. Увеличение толщины ЛЖ >13 мм у пациентов с известным семейным анамнезом и >15 мм при первичном скрининге является ключевым при постановке диагноза. Кроме того, толщина гипертрофированного миокарда имеет важное прогностическое значение и отчетливо коррелирует с риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Пациенты, имеющие толщину стенки ЛЖ >30 мм, подвержены крайне высокому риску развития ВСС [2].

В настоящее время в клинической практике встречаются фенотипические варианты ГКМП с вовлечением папиллярных мышц, митрального клапана и миокарда правого желудочка. Патологические изменения митрального клапана могут быть обусловлены удлинением передней створки (часто превышающей 30 мм) и задней створки (>17 мм), что является одной из причин SAM-синдрома и обструкции ВОЛЖ. В работе Maron MS, et al. (2011) было отмечено, что длина передней створки митрального клапана значительно больше у пациентов с ГКМП, чем в группе здоровых добровольцев:  $26 \pm 5$  мм (диапазон 17-41 мм), в контрольной группе  $19 \pm 5$  мм (диапазон

8-29 мм;  $p < 0,001$ ) [8]. Аналогичные изменения были выявлены и при измерении задней створки митрального клапана: длина  $14 \pm 4$  мм (диапазон 6-28 мм), в контрольной группе  $10 \pm 3$  мм (диапазон 2-17 мм;  $p < 0,001$ ). Немаловажное значение имеет увеличение площади передней створки митрального клапана, которое оказывает негативное влияние на формирование обструкции в ВОЛЖ [9]. Аномалии развития папиллярных мышц встречаются примерно у половины пациентов с ГКМП и включают гипертрофию головок сосочковых мышц, увеличение количества папиллярных мышц, смещение кпереди передней папиллярной мышцы и в некоторых случаях — непосредственное крепление папиллярной мышцы к передней створке митрального клапана.

Приблизительно у 70% с ГКМП отмечается обструкция ВОЛЖ. Механизмы, ответственные за динамический градиент, достаточно сложные: уменьшение площади ВОЛЖ, пролабирование гипертрофированной МЖП по направлению к выносящему тракту, смещение вперед створок митрального клапана в сочетании с гипердинамичным изгнанием крови из ЛЖ (эффект Вентури) и подтягиванием аппарата митрального клапана к МЖП. Наличие SAM-синдрома высокоспецифично для пациентов с ГКМП, особенно если имеется асимметричная гипертрофия миокарда с вовлечением МЖП (специфичность 99%). Патологическое движение передней створки митрального клапана является причиной вторичной митральной регургитации, возникающей в среднесистолическую фазу. Обструкция ВОЛЖ является независимым фактором прогрессирования сердечной недостаточности. Эхокардиография (ЭхоКГ) остается методом выбора для оценки обструкции ВОЛЖ. Неспособность коронарного кровотока увеличиваться в соответствии с возросшими потребностями, предрасполагает больных с ГКМП к ишемии миокарда, что может приводить к синкопальным состояниям, неадекватному ответу артериального давления в ответ на физическую нагрузку, систолической и диастолической дисфункции и ВСС [10, 11].

На протяжении десятилетий 2D-ЭхоКГ была предпочтительным методом визуализации для оценки камер сердца и сосудов, в связи с ее широкой доступностью и относительно низкой стоимостью. Однако в последние годы магнитно-резонансная кардиовизуализация показала и доказала повышенный практический интерес в клинической практике. Морфологическая оценка левого желудочка всегда выходит на первый план, так как гипертрофия миокарда является фенотипической отличительной чертой этого заболевания и отчетливо коррелирует с риском ВСС. Комплементарная роль ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) представлена в таблице 1.

Таблица 1

## Комплементарная роль ЭхоКГ и МРТ

	ЭхоКГ	МРТ
Морфология		
Гипертрофия	++	+++
Масса и объем	++	+++
Верхушка	+	+++
Структура и функция митрального клапана	+++	++
Папиллярные мышцы	++	+++
Внутрижелудочковая обструкция		
Локализация (LVOT/mid-cavity)	+++	++
Степень	+++	+
Функция		
Систолическая	+++	+++
Диастолическая	+++	+
Ремоделирование	++	+++
Тканевые характеристики	-	+++
Хирургическое лечение		
Миозектомия	++	+++
Алкогольная септальная абляция		+++

Протокол сканирования при проведении МРТ включает набор стандартных последовательностей для оценки анатомического и функционального анализа: SSFP кино-изображения — объем и фракция выброса ЛЖ, масса и толщина миокарда, кинез стенок миокарда, визуальная оценка митральной регургитации, размер и функцию левого предсердия; T1-взвешенные импульсные последовательности “инверсия-восстановление” при синхронизации с электрокардиограммой (ЭКГ), подбором оптимального времени инверсии (TI) с целью выявления миокардиального фиброза.

Стандартный протокол сканирования может быть расширен дополнительными режимами съемки, которые включают и исследовательские параметры: T1-ВИ fast spin-echo и 3D SSFP imaging (дополнительная морфологическая оценка в случае недостаточных данных в режиме кино-изображений), T1 mapping (количественное определение внеклеточного объема фиброзной ткани), T2-ВИ/T2 mapping (выявление отека миокарда), MR-tagging (анализ деформации миокарда), а также диффузионно-взвешенные изображения и МР-спектроскопия.

Кроме вышеизложенного с помощью метода МРТ возможна визуализация патологического движения передней створки митрального клапана в систолу и количественная оценка ускорения (пустоты) потока в ВОЛЖ с помощью фазово-контрастной МРТ. По мнению некоторых авторов, площадь ВОЛЖ в систолу  $< 2,7 \text{ см}^2$  предполагает 100% чувствительность и специфичность для дифференциальной диагностики обструктивных (в т.ч. латентных форм) и необструктивных вариантов ГКМП [12].



Особое внимание необходимо обратить на концентрический вариант ГКМП. В первую очередь у данной группы пациентов необходимо провести дифференциальную диагностику, и диагноз ГКМП может быть выставлен при отсутствии других причин гипертрофии миокарда ЛЖ (артериальная гипертензия, аортальный стеноз, спортивное сердце). Одна из практических задач МРТ — исключение/подтверждение спортивного сердца, при котором отмечается симметричное увеличение толщины миокарда (как правило до 15 мм), увеличение камер сердца, отсутствие отсроченного накопления контрастного препарата в стенках ЛЖ. В связи с тем, что гипертрофия миокарда у спортсменов носит функциональный характер (физиологическая адаптация), отмена физической нагрузки приводит к регрессии толщины стенок ЛЖ на 2-5 мм и обратному ремоделированию полости ЛЖ в течение 3-6 мес. [13]. Дифференциальная диагностика с гипертрофией миокарда при аортальном стенозе основана на оценке причин ускорения тока крови в ВОЛЖ, преимущественно за счет уменьшения площади аортального клапана в систолу, а не за счет утолщения прилегающего базального отдела передне-перегородочного сегмента. Большинство пациентов с артериальной гипертензией имеют нормальную фракцию выброса и нормальный размер камер сердца, а толщина миокарда ЛЖ редко превышает 16 мм. Однако провести дифференциальную диагностику у данной группы пациентов крайне сложно и в настоящее время опубликовано небольшое количество исследований [14-17]. Более того, интересны данные последних исследований об использовании контрастного препарата и его накопление в стенках ЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией и аортальным стенозом: более чем у половины пациентов со значительной гипертрофией стенок наблюдаются участки усиления сигнала (вероятно, фиброзных изменений) [18]. С учетом вышеизложенного, накопление контрастного препарата в миокарде в настоящее время не является специфичным маркером при ГКМП и требует дальнейшего изучения.

Кроме определения фенотипа ГКМП, оценки функциональных и гемодинамических параметров, МРТ также используется с целью выявления очагов миокардиального фиброза. Механизм отсроченного контрастирования обусловлен двумя основными составляющими: 1. Хелаты гадолиния распределяются во внеклеточном пространстве и не проникают через неповрежденную мембрану кардиомиоцитов; 2. Основной объем миокарда (около 85%) — внутриклеточное пространство, кардиомиоциты плотно прилегают друг к другу и объем внеклеточного пространства, где депонируется контрастный препарат, крайне мал. При нарушении целостности мембраны кардиомиоцита хелаты гадолиния диффундируют

в поврежденное пространство миокарда, которое ранее было внутриклеточным [19].

Гистологически фиброзные изменения в структуре миокарда нередко бывают диффузными и как правило не визуализируются при сканировании стандартными импульсными последовательностями. T1-картирование является новым и многообещающим методом диагностики, который обеспечивает количественную оценку общего объема расширенного внеклеточного пространства, а не обнаружение регионарных областей фиброза миокарда, выявленных с помощью традиционного отсроченного контрастирования. Пациенты с ГКМП имеют более высокие нативные значения T1 и фракции внеклеточного объема, в т.ч. в структуре миокарда без признаков отсроченного контрастирования при стандартной методике сканирования [20, 21]. Несоответствие между нативным картированием T1 и стандартной методикой отсроченного контрастирования для выявления фокального фиброза можно объяснить физико-техническим различием данных методов визуализации. В первом случае накопление контрастного препарата эффективно выявляется во внеклеточном пространстве, тогда как во втором случае нативное картирование T1 распознает как внутри-, так и внеклеточные компартменты [22].

Но CY, et al. (2013) по данным T1-картирования выявили увеличение объема внеклеточного пространства миокарда у носителей мутаций без фенотипических проявлений ГКМП [23]. Исследователи пришли к мнению, что фиброзное ремоделирование является ранним признаком визуализации в патогенезе ГКМП. Также предполагается, что данная методика может помочь не только контролировать прогрессирование заболевания, но и оценить эффективность медикаментозной терапии у данной группы пациентов.

В настоящее время в клинической практике возникают сложности в дифференциальной диагностике ГКМП с инфильтративными кардиомиопатиями. Последние могут имитировать ГКМП, особенно в тех случаях, когда имеются только кардиальные проявления. Но в связи с тем, что стратегия лечения и прогноз различны, дифференциальная диагностика крайне важна. Результаты недавних исследований продемонстрировали, что нативные значения T1 значительно ниже у пациентов с болезнью Андерсона-Фабри по сравнению с ГКМП. На сегодняшний день это самый чувствительный и специфичный метод визуализации, позволяющий различать эти заболевания [24]. Для окончательного диагноза необходимо генетическое тестирование/биопсия.

Гипертрофия миокарда при амилоидозе чаще всего умеренная и относительно концентрическая с вовлечением правого желудочка, предсердий, межпредсердной перегородки. При отсроченном кон-

трастировании отмечается диффузное усиление сигнала от миокарда. Кроме того, для амилоидоза характерно повышение нативных значений T1 при картировании [25]

Green JJ, et al. (2012) был проведен метаанализ для оценки прогностической ценности накопления контрастного препарата в миокарде ЛЖ [26]. Результаты исследований подтвердили, что объем контрастированного миокарда (>15% от массы ЛЖ) в отсроченную фазу является прогностическим фактором ВСС. На сегодняшний день крайне высока роль МРТ не только в постановке диагноза, а также в стратегии управления нежелательными явлениями, включая рассмотрение вопроса о необходимости установки кардиовертера-дефибриллятора в рутинной клинической практике.

На сегодняшний день активно обсуждается вопрос о целесообразности применения МРТ сердца в планировании хирургической тактики лечения. Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что пока еще существуют противоречия в выборе методов медицинской визуализации для диагностики ГКМП, определения их роли в выборе тактики хирургического лечения и стратификации риска у пациентов с ГКМП. Несмотря на многочисленные исследования в этой области, в настоящий момент нет четких морфологических критериев для прогнозирования эффективности и безопасности миоэктомии по Моггю или спиртовой редукции миокарда. Последняя является менее инвазивной, однако имеет более высокий процент рецидива обструкции. Более адекватный метод хирургического лечения обструктивной ГКМП — миоэктомия по Моггю, которая является “золотым стандартом” для лечения у данной группы пациентов [27]. Современная хирургическая стратегия требует проведения торакотомии, аортотомии для визуализации ВОЛЖ и возможности проведения резекции гипертрофированного миокарда МЖП массой от 3-12 грамм. Таким образом, создается базальная септальная “впадина”, которая расширяет диаметр ВОЛЖ, обеспечивая тем самым фактически полное устранение градиентов оттока и существенного уменьшения митральной регургитации у подавляющего большинства пациентов, что приводит к значительному и длительному улучшению симптомов сердечной недостаточности. Но, к сожалению, данная хирургическая тактика не всегда позволяет устранить обструкцию ВОЛЖ и в первую очередь это связано с отсутствием стандартизированной методики расчета зоны и объема резекции. Как показывает практика, большинство хирургов основываются на своем личном опыте и данных ЭхоКГ. Точная визуализация толщины МЖП в области септального контакта при SAM-синдроме дает детальное представление хирургу о возможностях глубины миоэктомии, необходимой для

достижения оптимального купирования обструкции в ВОЛЖ. Spirito P, et al. (2019) в течение нескольких лет использовали МРТ в качестве предоперационной оценки пациентов с обструкцией ВОЛЖ [28]. Исследователи планировали объем резекции у 112 пациентов по данным МРТ, благодаря чему стало возможным выполнить стандартизованную и равномерную миоэктомию без ятрогенного дефекта МЖП. Авторы считают, что детальная предоперационная подготовка с расчетом объема иссеченно миокарда с помощью МРТ позволит увеличить количество безопасных и эффективных хирургических вмешательств у данной группы пациентов. Кроме вышеизложенного необходимо отметить, что МРТ может выявить дополнительные морфологические аномалии митрального клапана и папиллярных мышц, которые вносят вклад в механизм развития субаортального градиента. В результате, хирургическая тактика может быть комбинированной и будет включать миоэктомию с реконструкцией митрального клапана и/или переориентацию папиллярных мышц, в том числе, при аномальном креплении. В исследовании Patel P, et al. (2015) был обследован 121 пациент с ГКМП, которым было выполнено 2 метода визуализации (ЭхоКГ и МРТ). На многофакторном анализе исследователи подтвердили предикторы максимального градиента в ВОЛЖ: толщина МЖП, длина передней створки митрального клапана и аномальное крепление папиллярных мышц к передней створке митрального клапана. Из общей группы обследованных 52% пациентов нуждались в реконструкции/замене митрального клапана и/или переориентации папиллярных мышц в дополнение к миоэктомии [29].

### Заключение

ГКМП является гетерогенным заболеванием со сложной морфологической экспрессией, микросудистой ишемией и фиброзом миокарда, способствующим развитию сердечной недостаточности, желудочковым аритмиям, риску развития ВСС. МРТ сердца особенно полезна при скрининге пациентов, детальной морфо-функциональной оценке миокарда и камер сердца, выборе метода клинического ведения пациента, особенно, в тех случаях, когда данные ЭхоКГ субоптимальны или неудовлетворительны. Фенотипическая изменчивость ГКМП включает не только утолщение стенок миокарда ЛЖ, а также имеет морфологические и функциональные проявления — от клинически незначительных аномалий до ремоделирования камер сердца с прогрессирующей дилатацией и истончением стенок ЛЖ. Кроме того, проведение МРТ сердца целесообразно для планирования лечения и наблюдения за пациентами с ГКМП, связанной с обструкцией ВОЛЖ. Таким образом, МРТ сердца следует применять в клиниче-

ской практике как в группе пациентов с ГКМП, так и на диагностическом этапе при подозрении на гипертрофию миокарда.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Ageev FT, Gabrusenko SA, Postnov AY, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of cardiomyopathy (hypertrophic). *Kardiologicheskii Vestnik*. 2016;1:3-22. (In Russ.) Ageev Ф.Т., Габрусенко С.А., Постнов А.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению кардиомиопатий (гипертрофическая). *Кардиологический вестник*. 2016;1:3-22.
- Elliot PM, Anastakis A, Borger MA, et al. ESC recommendations for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a target group for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2014;35:2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
- Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1915-28. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.061.
- Maron MS, Rowin EJ, Olivetto I, et al. Contemporary natural history and management of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(12):1399-409. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.023.
- Vatutin NT, Taradin GG, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: genetic changes, pathogenesis and pathophysiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(5):35-42. (In Russ.) Ватулин Н.Т., Тарадин Г.Г., Марон М.С. Гипертрофическая кардиомиопатия: генетические изменения, патогенез и патофизиология. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(5):35-42. doi:10.15829/1560-4071-2014-5-35-42.
- Baxi AJ, Restrepo CS, Vargas D, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy from A to Z: Genetics, Pathophysiology, Imaging, and Management. *RadioGraphics*. 2016;36(2):335-54. doi:10.1148/rg.2016150137.
- Camici PG, Olivetto I, Rimoldi OE. The coronary circulation and blood flow in left ventricular hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2012; 52(4):857-64. doi:10.1016/j.yjmcc.2011.08.028. Epub 2011 Sep 5.
- Maron MS, Olivetto I, Harrigan C, et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2011;124:407. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985812. Epub 2011 Jun 13.
- Maron MS. Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:13. doi:10.1186/1532-429X-14-13.
- O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *European Heart Journal*. 2013;35(30):2010-20. doi:10.1093/eurheartj/ehd439.
- Varma PK, Neema PK. Hypertrophic cardiomyopathy: Part 1 — Introduction, pathology and pathophysiology. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2014;17(2):118. doi:10.4103/0971-9784.129841.
- Bogaert J, Olivetto I. MR Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy: From Magnet to Bedside. *Radiology*. 2014;273(2):329-48. doi:10.1148/radiol.14131626.
- Chun EJ, Choi SI, Jin KN, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: assessment with MR imaging and multidetector CT. *RadioGraphics*. 2010;30(5):1309-28. doi:10.1148/rg.305095074.
- To AC, Dhillon A, Desai MY. Cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(10):1123-37.
- Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy: relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(3):284-91. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.064.
- Puntmann VO, Jahnke C, Gebker R, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging to distinguish hypertensive and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2010;106(7):1016-22. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.036. Epub 2010 Aug 11.
- Maron MS, Maron BJ. Clinical impact of contemporary cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2015;132:292-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014283.
- Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:278-87. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.074.
- Sinityn VE, Merzhina EA, Larina OM. Cardiac magnetic imaging opportunities in the diagnosis of cardiomyopathy. *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J*. 2014;1:54-63. (In Russ.) Синицын В.Е., Мершина Е.А., Ларина О.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике кардиомиопатии. *Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского*. 2014;1:54-63.
- Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, et al. Native mapping of T1 in the differentiation of the normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:475-84. doi:10.1016/j.jcmg.2012.08.019.
- Dass S, Suttie JJ, Piechnik SK, et al. Characterization of myocardial tissue using magnetic resonance non-contrast T1 mapping in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:726-33. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.976738.
- Sado DM, Flett AS, Banipersad SM, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of extracellular myocardial volume in normal and pathological conditions. *Heart*. 2012;98:1436-41. doi:10.1136/heartjnl-2012-302346.
- Ho CY, Abbasi SA, Neilan TG, et al. T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(3):415-22. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000333. Epub 2013 Apr 2.
- Sado DM, White SK, Piechnik SK, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease using T1 myocardial non-contrast mapping using cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:392-8. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000070.
- Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, et al. Native mapping of T1 in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:157-65. doi:10.1016/j.jcmg.2013.10.008.
- Green JJ, Berger JS, Kramer CM, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Apr;5(4):370-7. doi:10.1016/j.jcmg.2011.11.021.
- A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2011;142:153-203.
- Spirito P, Binaco I, Poggio D, et al. Role of Preoperative Cardiovascular Magnetic Resonance in Planning Ventricular Septal Myectomy in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2019;123(9):1517-26. doi:10.1016/j.amjcard.2019.01.041.
- Patel P, Dhillon A, Popovic ZB, et al. Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Without Severe Septal Hypertrophy: Implications of Mitral Valve and Papillary Muscle Abnormalities Assessed Using Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2015;8(7):e003132-e003132. doi:10.1161/circimaging.115.003132.

<https://russjcardiol.elpub.ru>  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-137-147

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Антитромботическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства: современная стратегия

Карпов Ю. А.

Снижение сердечно-сосудистого риска с уменьшением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний рассматривается как одна из главных задач современной кардиологической практики и должна способствовать увеличению продолжительности жизни в нашей стране. Оральные антикоагулянты являются основой профилактики кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий, которая нередко возникает у пациентов с ишемической болезнью сердца. По статистике примерно четверти пациентам с фибрилляцией предсердий приходится в какой-то момент жизни проводить чрескожное коронарное вмешательство в связи со стабильной стенокардией или острым коронарным синдромом, что сопровождается определенными сложностями с точки зрения проведения многокомпонентной антитромботической терапии. В этой статье будут рассмотрены основные клинические данные и рекомендации по вопросам оптимального применения комбинированной антитромботической терапии у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, двойная и тройная антитромботическая терапия, варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, идаруцизумаб.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ORCID: 0000-0003-1480-0458.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
yuri\_karpov@inbox.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, ВТД — время нахождения в терапевтическом диапазоне, ДАТ — двойная антиагрегантная терапия, ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МНО — международное нормализованное отношение, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, ТАТТ — тройная антитромботическая терапия, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 22.11.2019

Рецензия получена 02.12.2019

Принята к публикации 09.12.2019



**Для цитирования:** Карпов Ю. А. Антитромботическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства: современная стратегия. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):137–147  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-137-147

## Modern strategy of antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention

Karpov Yu. A.

Reducing of cardiovascular risk, morbidity and mortality is considered as one of the main aims of modern cardiology, which should help increase life expectancy. Oral anticoagulants are the basis for the cardioembolic stroke prevention in patients with atrial fibrillation, which is common in patients with coronary artery disease. According to statistics, about a quarter of patients with atrial fibrillation have to perform percutaneous coronary intervention at some point in their life. This is due to stable angina or acute coronary syndrome, which is accompanied by difficulties with antithrombotic therapy. This article discusses the main clinical data and recommendations on the optimal use of combination antithrombotic therapy in patients after percutaneous coronary intervention.

**Key words:** atrial fibrillation, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, dual and triple antithrombotic therapy, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, idarucizumab.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458.

**Received:** 22.11.2019 **Revision Received:** 02.12.2019 **Accepted:** 09.12.2019

**For citation:** Karpov Yu. A. Modern strategy of antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):137–147. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-137-147

Снижение сердечно-сосудистого риска с уменьшением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний рассматривается как одна из главных задач современной кардиологической

практики, способствующих увеличению продолжительности жизни в нашей стране. Наряду с модификацией образа жизни, современная сердечно-сосудистая фармакотерапия, включающая антиги-



пертензивные, антиагрегантные, антикоагулянтные, липидснижающие и сахароснижающие препараты, приводит к профилактике осложнений и уменьшению смертности. В первую очередь это относится к пациентам с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), на долю которой в структуре смертности в нашей стране приходится почти каждый четвертый случай. С другой стороны, сейчас оральные антикоагулянты (ОАК) являются основой профилактики кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), которая нередко возникает у пациентов с ИБС.

По статистике, примерно четверти пациентам с ФП приходится в какой-то момент своей жизни проходить чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), что сопровождается определенными сложностями с точки зрения проведения многокомпонентной антитромботической терапии. Следует отметить, что ФП не только предшествует развитию, но и довольно часто сопровождает острый коронарный синдром (ОКС) и в общей сложности встречается, по различным данным, у 6–20% пациентов с [1]. В другом исследовании было показано, что приблизительно 10% среди десятков миллионов пациентов с ФП в мире подвергаются ЧКВ для лечения ИБС [2]. В соответствии с рекомендациями при ФП необходим постоянный прием антикоагулянтов, а после коронарного стентирования — длительная двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) — ацетилсалициловая кислота (АСК) и один из антагонистов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел). Результатом является необходимость проведения тройной антитромботической терапии (ТАТТ) (ДАТ+ОАК), которая приводит к росту числа кровотечений. Потому в лечении

пациентов с ФП, которым предстоит ЧКВ, могут возникнуть сложности в поиске баланса между предотвращением развития риска ишемических событий, включая тромбоз стента, и снижением риска кровотечений [3, 4].

### Клинические исследования ДАТТ против ТАТТ при ИБС и ФП

**Исследование WOEST.** В это исследование было включено 573 пациента с ФП с коронарным стентированием (плановое или при ОКС) с рандомизацией для открытого приема “тройной терапии” (ДАТ+варфарин) или “двойной терапии” (клопидогрел+варфарин) в течение 12 мес. [5]. В результате исследования было выявлено значительно больше геморрагических осложнений на фоне ТАТТ — 44,4% vs 19,4% ( $p < 0,0001$ ). ТАТТ сопровождалась и большей частотой ишемических осложнений — смерть, инфаркт миокарда (ИМ), срочная повторная реваскуляризация, тромбоз стента: 17,7% vs 11,3% ( $p = 0,025$ ), — а также с увеличением частоты смертельных исходов (6,4% vs 2,6%;  $p = 0,027$ ). Таким образом, продленная, до 12 мес., ТАТТ значительно ухудшала течение ИБС у пациентов с ФП после ЧКВ и нуждалась в пересмотре.

**Исследование ISAR-TRIPLE.** В этом исследовании у 614 пациентов ИБС с проведенным ЧКВ и показаниями к приему ОАК после рандомизации изучалась эффективность и безопасность разных схем антитромботической терапии: ТАТТ в течение 6 мес., а затем до 9 мес. двойная антитромботическая терапия (ДАТТ) в составе АСК+ОАК; ТАТТ в течение 6 нед. с переходом на прием АСК+ОАК [6]. Частота событий первичной конечной точки (смерть, новый ИМ, инсульт, тромбоз стента и большое кровотечение) в группах короткой и продленной ТАТТ досто-

#### Многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование

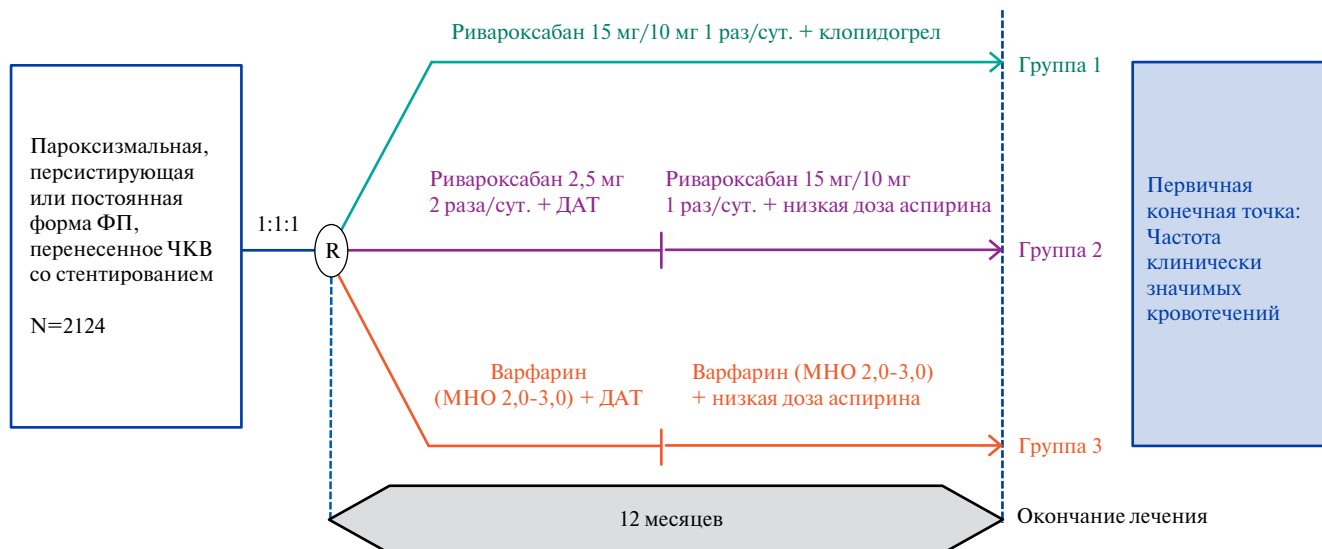


Рис. 1. PIONEER AF-PCI дизайн исследования.

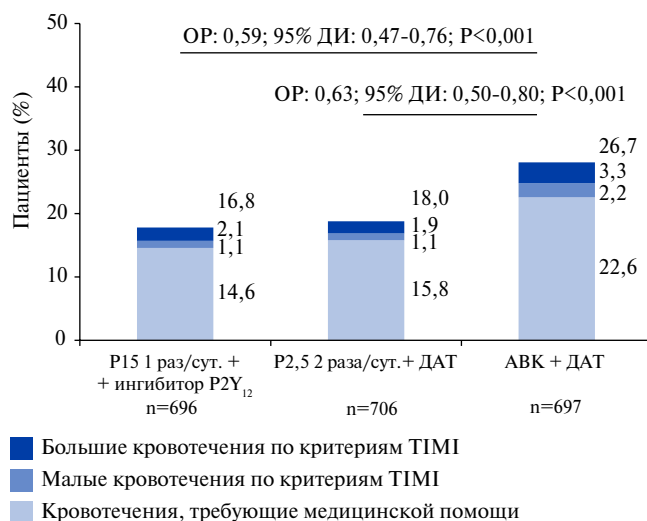
верно не различалась: 9,8% vs 8,8% ( $p=0,63$ ). Таким образом, и в этом исследовании не было показано преимуществ более длительной ТАТТ у пациентов ФП после ЧКВ.

Учитывая ранее проведённые исследования по преимуществам ДАТТ над ТАТТ с включением варфарина и отсутствие данных по эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в этой клинической ситуации, необходимо было изучить вопрос о возможности сочетания ПОАК с антитромбоцитарными препаратами у пациентов с ФП после ЧКВ.

**Исследование PIONEER AF-PCI.** В этом первом исследовании, открывающем изучение эффективности и безопасности ПОАК, применение ривароксабана 15 мг (10 мг у пациентов с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин) в течение 1 года в сочетании с антагонистом  $P2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов сравнивалось с ТАТТ с очень низкой дозой ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. или варфарином у 2124 пациентов с ФП, которым проводилось ЧКВ [7] (рис. 1). Наиболее часто применяемым антагонистом  $P2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов был клопидогрел, продолжительность ДАТТ была 1, 6 и 12 мес. Среднее время нахождения в терапевтическом диапазоне (ВТД) международного нормализованного отношения (МНО) (в пределах 2–3) в группе варфарина в исследовании PIONEER AF-PCI составило 65%. В этом исследовании было показано снижение риска клинически значимых кровотечений в обеих ветвях применения ривароксабана в сравнении со стандартной ТАТТ с варфарином (рис. 2). Статистически значимых различий между группами исследования в отношении риска развития сердечно-сосудистой смертности, ИМ или инсульта выявлено не было (рис. 2.1.). Однако исследование не имело достаточной мощности для проверки статистических гипотез, касающихся показателей эффективности лечения в отношении

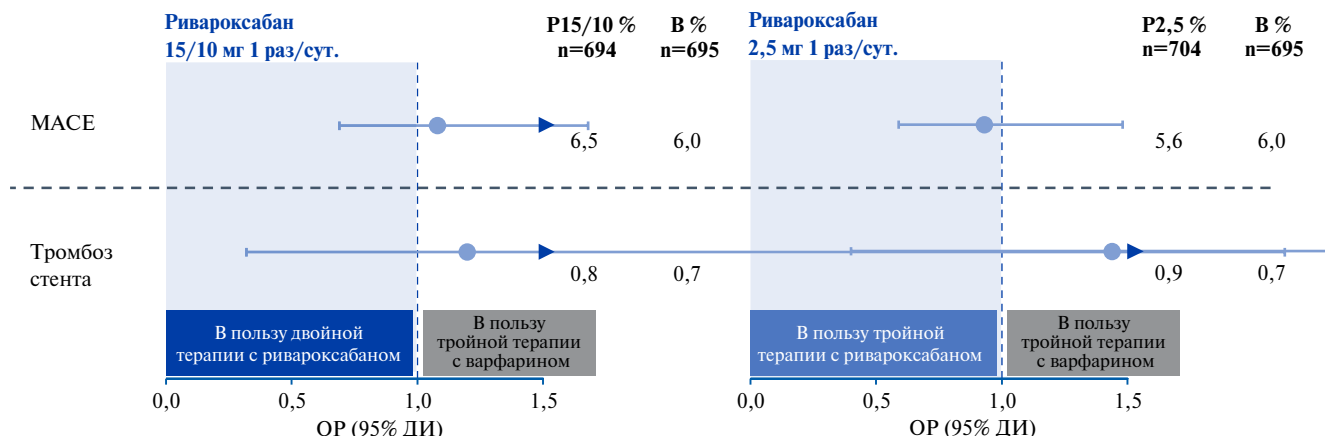
влияния на данный показатель. Для указанных в исследовании доз ривароксабана 15 мг и 2,5 мг нет полноценных доказательств эффективности в применении для профилактики инсульта у пациентов с ФП.

В исследовании RE-DUAL PCI безопасность двух дозировок дабигатрана (110 и 150 мг) в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором (двойная комбинация без АСК) сравнивали со стандартной комбинированной антитромботической терапией (АСК назначалась 1 или 3 мес., в зависимости от типа стента) с варфарином и также клопидогрелом или тикагрелором у 2725 пациентов с ФП и ЧКВ [8] (рис. 3). Предваряя это исследование у пациентов с ФП и ЧКВ, для изучения вопроса о безопасности и эффективности дабигатрана в сочетании с АСК или ингибитором  $P2Y_{12}$  был проведен ретроспективный



**Рис. 2.** PIONEER AF-PCI: частота первичной конечной точки в обеих группах ривароксабана была обусловлена частотой кровотечений, требующих медицинской помощи.

**Сокращения:** P15 — терапия с ривароксабанами в дозе 15 мг, P2,5 — терапия с ривароксабанами в дозе 2,5 мг, АВК — антагонист витамина К.



**Рис. 2.1.** PIONEER AF-PCI: частота конечной точки по эффективности.

**Сокращения:** P15/10 — терапия с ривароксабанами в дозе 15/10 мг 1 раз/сут., P2,5 — терапия с ривароксабанами в дозе 2,5 мг 1 раз/сут., В — варфарин.

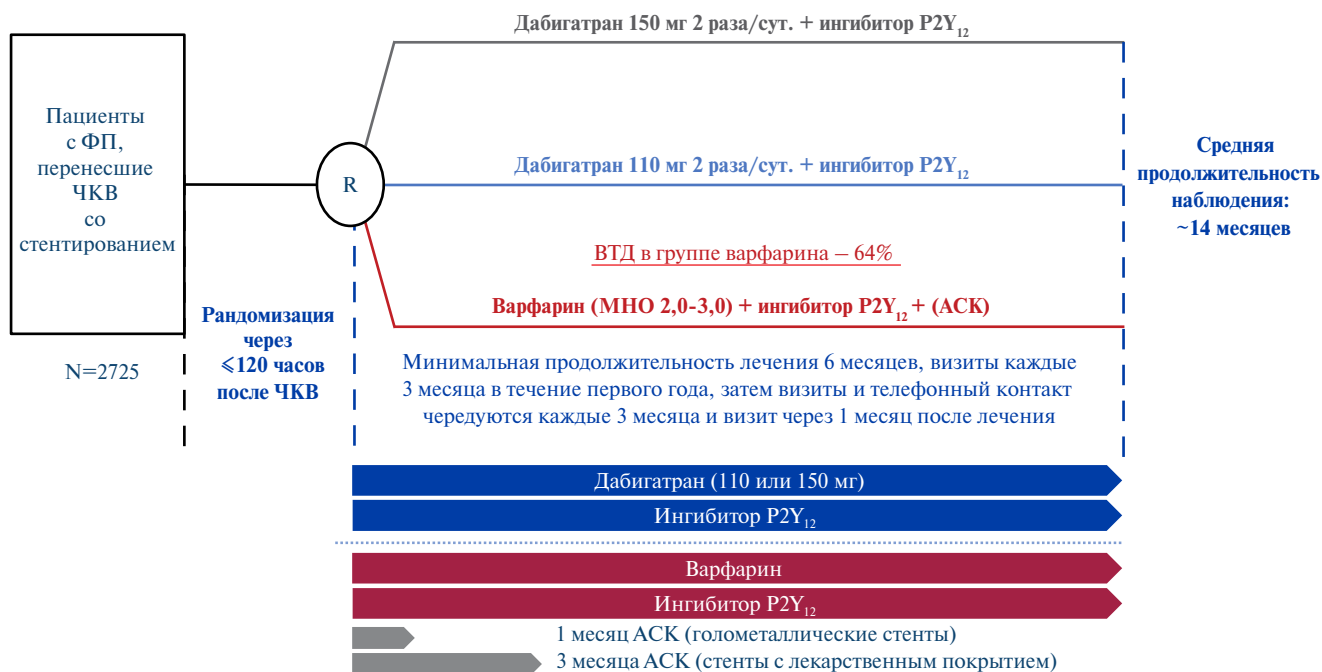


Рис. 3. RE-DUAL: дизайн исследования.

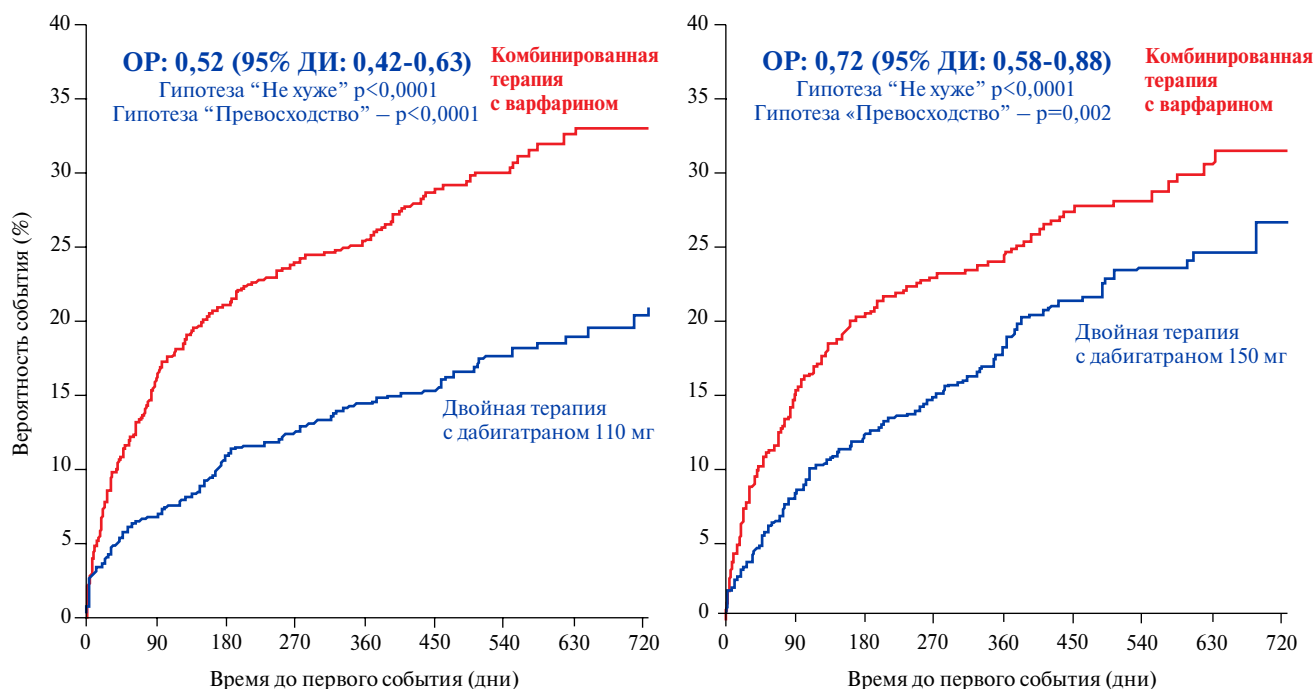


Рис. 4. RE-DUAL PCI: частота первичной конечной точки безопасности при применении ДАТТ с дабигатраном в сравнении с комбинированной терапией с варфарином.

**Примечание:** ДАТТ с дабигатраном = дабигатран + 1 ингибитор P2Y<sub>12</sub> рецепторов, комбинированная терапия с варфарином = варфарин + 1 ингибитор P2Y<sub>12</sub> рецепторов (минимум 6 мес.) + АСК до 1-3 мес.

анализ исследования RE-LY по оценке данных параметров для дабигатрана по сравнению с варфарином у пациентов, дополнительно принимавших АСК или клопидогрел (38,4% от всех включенных в исследование). Результаты анализа показали, что в этой подгруппе пациентов дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. был сравним с варфарином по эффективности и без-

опасности, а дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. был сравним с варфарином по эффективности, но превосходил его по безопасности [9].

Среднее ВТД МНО в группе варфарина в исследовании RE-DUAL PCI составило 64%. Первичная конечная точка (время до первого большого или клинически значимого небольшого кровотечения в соот-



# ВАШ ВЫБОР — ЕЕ БУДУЩЕЕ!



**ПРАДАКСА® —  
ниже риск больших  
кровотечений<sup>1,2\*</sup>**

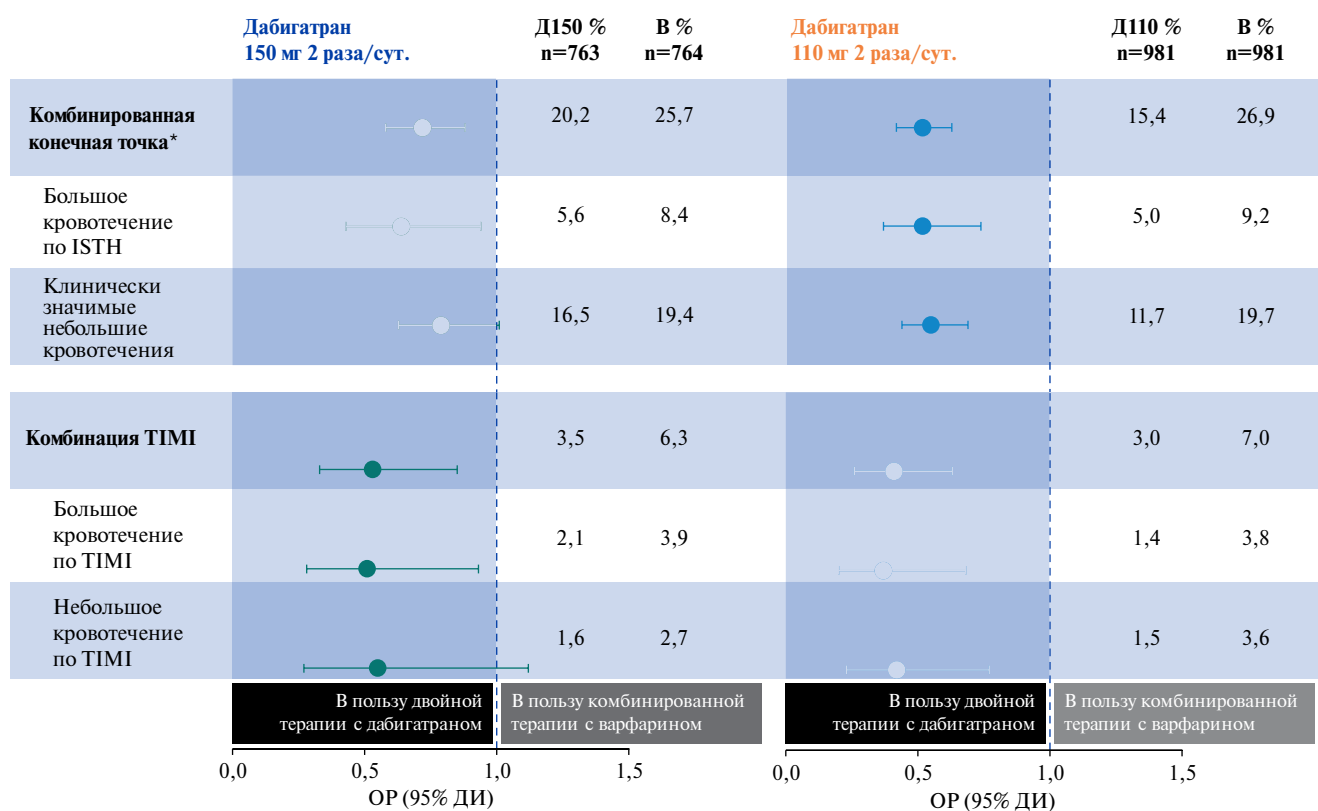
**ПРАДАКСА® —  
единственный НОАК  
в России, имеющий  
свой специфический  
антагонист<sup>3-5\*\*</sup>**

\* у пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с варфарином при выборе дозы в соответствии с инструкцией.  
\*\* Разработанный специально для конкретного НОАК и действующий только в отношении него

**Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Прадакса® (ПРАДАКСА®), МНН: дабигатран этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав:** одна капсула содержит действующее вещество: 66,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ: B01AE07. Показания:** профилактика венозных тромбозов и у пациентов после ортопедических операций: профилактики инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий, лечение острого тромбоза глубоких вен (ТБВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТБВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза, поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющихся или недавно излеченных заболеваний с высокой риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутреннее кровоизлияние, наличие или подозрение на широко-распространенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (энксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержки центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение кеторолака для системного применения, циклоспорино, итраконазола, такролимуса и дронедарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выведение; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Способы применения:** при вскрытии капсулы из блистера оторвать один индивидуальный блистер от блистера-упаковки по линии перфорации; вынуть капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие.** Побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики БТЗ после ортопедических операций: для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТБВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТБВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями. Частота <1/100, <1/10 случаев; зномя, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, респираторные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожные геморрагические синдромы, урогенитальные кровотечения, гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания.** Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или внешнего времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в таблочки и организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистер). Хранить в недоступной для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

**Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Праксбайнд®. Международное непатентованное наименование:** идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав:** 1 мл флакона действующее вещество: идаруцизумаб 2,50000 г. **Фармакологическая группа:** антидот. **Код АТХ:** V03AB37. **Показания к применению.** Препарат ПРАКСБАЙНД® — это специфический антидот дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре, жизнеугрожающей или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания:** возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **С осторожностью.** наследственная непереносимость фруктозы (содержит сорбитол); тромбоцитопения; беременность и период грудного вскармливания; почечная недостаточность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Данные о применении препарата ПРАКСБАЙНД у беременных женщин отсутствуют. Исследования по изучению токсического действия препарата на репродукцию и развитие, которые разрешили бы его свободное клиническое применение у беременных женщин, отсутствуют. **Применение при беременности** возможно только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Нет данных о выведении идаруцизумаба с грудным молоком. **Способ применения и дозы.** Рекомендованная доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болюса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), разведенное тромбофиное время (РТВ) и внешнее время свертывания (ВСТ). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверить на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (25°С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света, и не более 6 часов, если подвергается воздействию света. При комнатной температуре во флаконе идаруцизумаб теряет свои физические и химические свойства в течение 1 часа. ПРАКСБАЙНД® — препарат для однократного использования и не содержит консервантов. Возобновление антигеморрагической терапии. Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антигеморрагические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антигеморрагической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. **Почечная недостаточность.** У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. **Побочное действие.** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена у 224 здоровых добровольцев, а также у 123 пациентов в продолжающихся исследованиях I фазы, у которых во время приема препарата ПРАДАКСА развивалось неконтролируемое кровотечение или потребовалось экстренное хирургическое вмешательство или неплановая процедура. Побочные реакции не выявлены. **Особые указания.** Гиперчувствительность. Риск назначения препарата ПРАКСБАЙНД пациентам с известной гиперчувствительностью (например, анафилактические реакции) к идаруцизуму или к любому из вспомогательных веществ, входящих в его состав, должен быть тщательно взвешен в сравнении с возможной пользой от такого срочного лечения. При развитии анафилактической реакции или других тяжелых аллергических реакций введение препарата должно быть немедленно прекращено и следует назначить соответствующую терапию. **Наследственная непереносимость фруктозы.** Рекомендованная доза препарата содержит 4 г сорбитола в качестве вспомогательного вещества. У пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы парентеральное введение сорбитола может сопровождаться развитием гипогликемии, гипоспастемии, метаболическим ацидозом, повышением уровня печеночной кислоты, острой почечной недостаточностью с выключением экскреторной и секреторной функций почек и смертью. Таким образом, риск назначения препарата ПРАКСБАЙНД пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы должен быть тщательно взвешен с учетом возможной пользы от такого срочного лечения. **Тромбоэмболия.** Пациенты, получающие лечение дабигатраном, имеют основное заболевание, predisposing к развитию тромбоэмболических событий. Прекращение терапии дабигатраном повышает риск тромбозов. Для снижения риска тромбозов необходимо возобновить антикоагулянтную терапию, как только это будет возможно с медицинской точки зрения. **Почечная недостаточность.** Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. Общий клиренс в зависимости от степени нарушения функции почек снижается по сравнению со здоровыми людьми, что приводит к усилению действия идаруцизумаба. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2-8°С в картонной упаковке для защиты от света. Не замораживать. Хранить в недоступной для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не применять после истечения срока годности. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**





**Рис. 4.1.** RE-DUAL PCI: отдельные показатели конечных точек безопасности при применении ДАТТ с дабигатраном в сравнении с комбинированной терапией с варфарином.

**Примечание:** \* — первичная конечная точка — комбинация первого большого кровотечения или клинически значимого небольшого кровотечения, в соответствии с определением ISTH, в анализе времени до развития события.

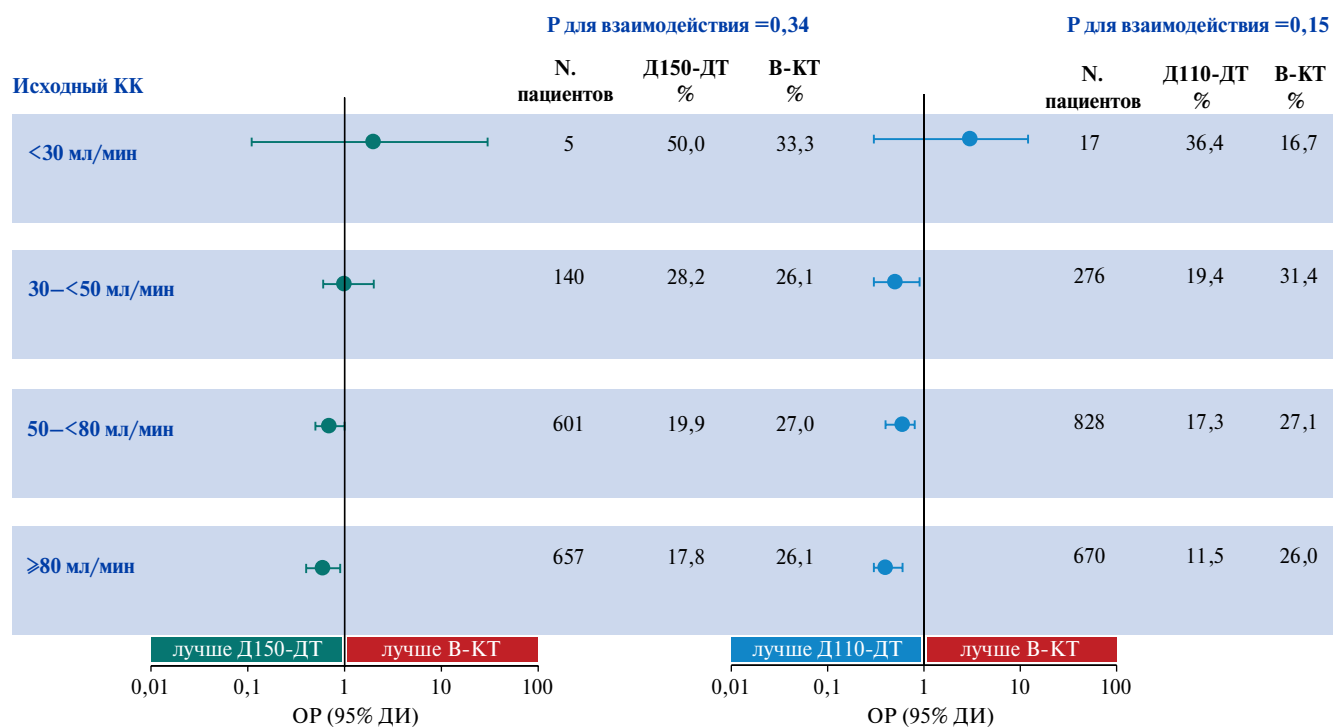
**Сокращения:** Д150 — терапия с дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут., Д110 — терапия с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/сут., В — варфарин.

ветствии с критериями ISTH) на ДАТТ дабигатраном в дозе 150 мг и 110 мг 2 раза/сут. статистически значимо снижалась в сравнении со стандартной антитромботической терапией с варфарином (рис. 4). При более детальном рассмотрении показателей безопасности преимущества ДАТТ с дабигатраном в дозе 150 мг и 110 мг 2 раза/сут. перед варфарином также сохраняются (рис. 4.1). Объединенная группа дабигатрана в исследовании RE-DUAL PCI продемонстрировала не меньшую эффективность в сравнении с комбинированной антитромботической терапией с варфарином в отношении вторичной конечной точки по эффективности, включавшей общую смертность, системные тромбоэмболии и незапланированные реваскуляризации. Как и другие исследования у этой когорты пациентов, исследование RE-DUAL PCI не обладало достаточной мощностью для демонстрации различий по отдельным тромбоэмболическим событиям.

Детально проведенный анализ риска развития таких событий, как ИМ и тромбоз стента не выявил статистически достоверных отличий между пациентами, получавшими разные дозы дабигатрана и варфарина: в группе дабигатрана 110 мг ИМ развился у 44 (4,5%) пациентов по сравнению с 29 (3,0%) пациентами, полу-

чавшими варфарин (отношение рисков (ОР): 1,51; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,94–2,41,  $P=0,09$ ); тромбоз стента у 15 (1,5%) пациентов по сравнению с 8 (0,8%) пациентами, получавшими комбинированную терапию с применением варфарина (ОР: 1,86; 95% ДИ 0,79–4,40;  $P=0,16$ ). Отсутствие статистической достоверности указывает на то, что наблюдаемые различия могут быть вызваны случайностью.

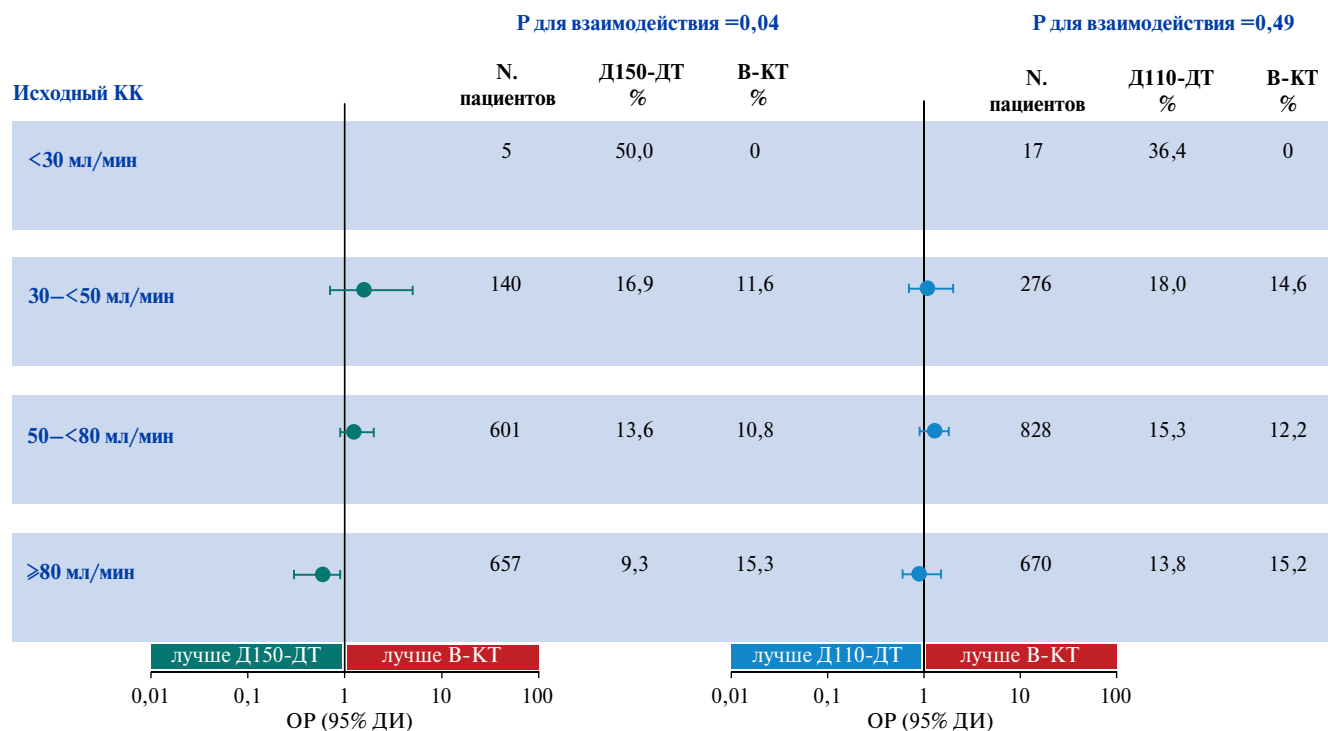
В рамках исследования был также проведен субанализ течения заболевания у пациентов со сниженной (клиренс креатинина <80 мл/мин) функцией почек [10]. У большинства пациентов (~85%) была нормальная или незначительно сниженная (клиренс креатинина — 50–80 мл/мин) почечная функция. Профиль безопасности у пациентов с различной почечной функцией соответствовал основным результатам RE-DUAL PCI для основной конечной точки безопасности (рис. 4.2, 4.3). При этом нужно отметить, что в группе пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., была показана более низкая частота событий у пациентов с более высоким исходным клиренсом креатинина, чем с более низким исходным клиренсом креатинина по сравнению с комбинированной терапией варфарином. В целом, ДАТТ любой дозой дабигатрана значительно снижала риск кровотечения по сравнению



**Рис. 4.2.** RE-DUAL PCI: субанализ у пациентов со сниженной функцией почек. Большие кровотечения + КЗНК по классификации ISTH.

**Примечание:** пациенты с исходным КК <30 мл/мин должны были быть исключены из исследования в соответствии с протоколом. Лечение дабигатраном у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) противопоказано.

**Сокращения:** КК — клиренс креатинина, Д150-ДТ — двойная терапия с дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут., Д110-ДТ — двойная терапия с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/сут., В-КТ — комбинированная терапия с варфарином, КЗНК — клинически значимые небольшие кровотечения.



**Рис. 4.3.** RE-DUAL PCI: субанализ у пациентов со сниженной функцией почек. Конечная точка по эффективности.

**Примечание:** пациенты с исходным КК <30 мл/мин должны были быть исключены из исследования в соответствии с протоколом. Лечение дабигатраном у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) противопоказано.

**Сокращения:** КК — клиренс креатинина, Д150-ДТ — двойная терапия с дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут., Д110-ДТ — двойная терапия с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/сут., В-КТ — комбинированная терапия с варфарином, КЗНК — клинически значимые небольшие кровотечения.

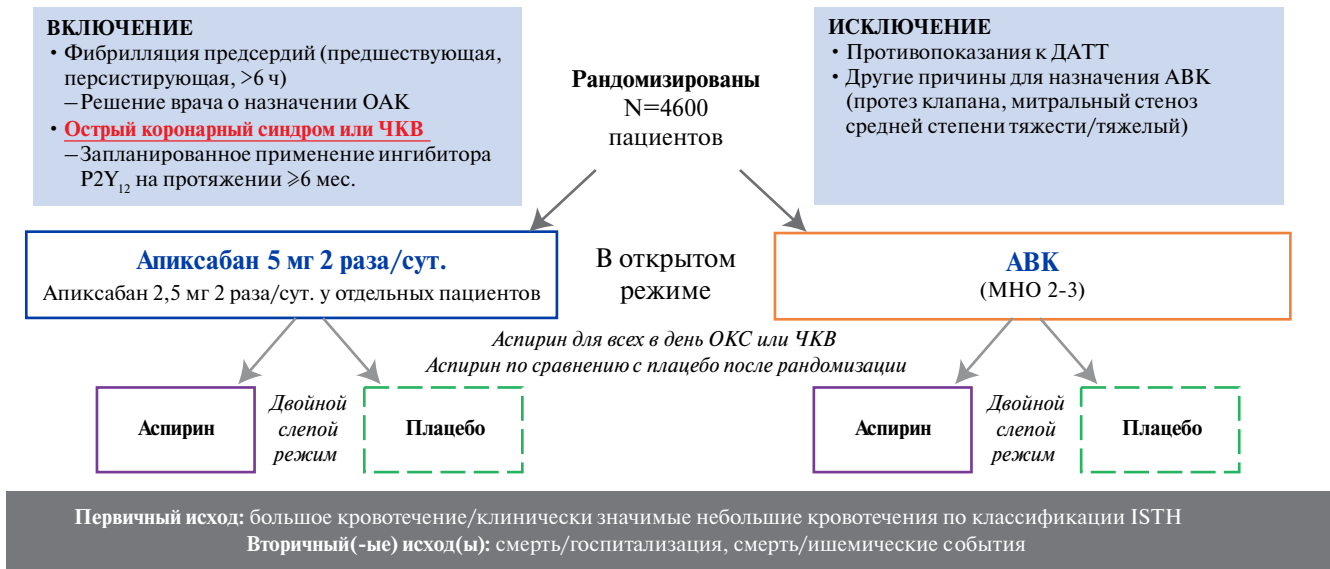
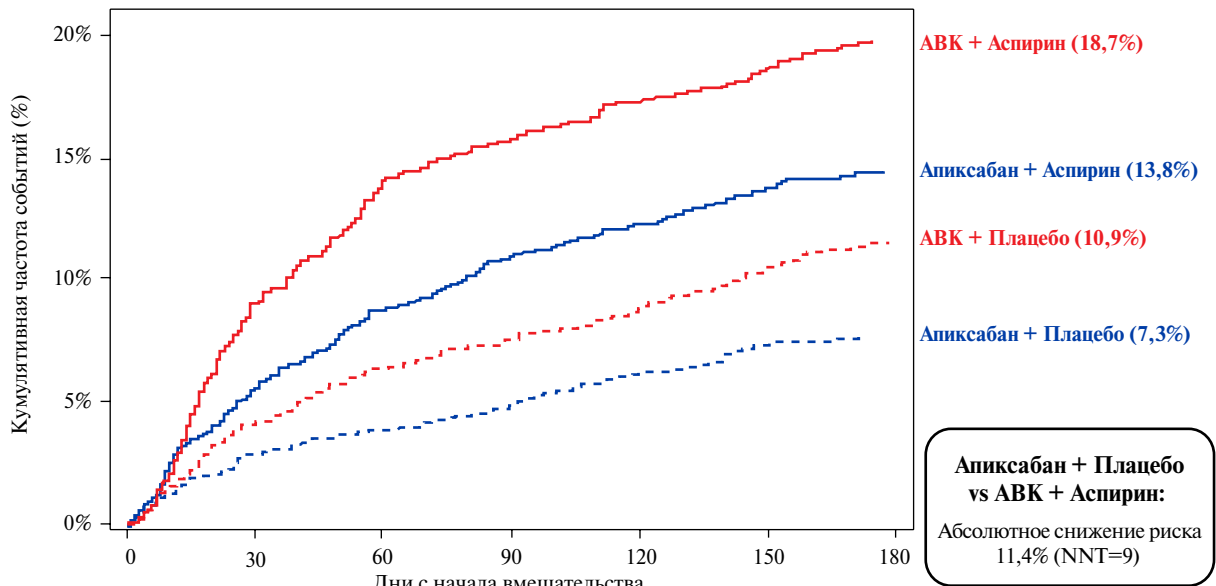


Рис. 5. AUGUSTUS: дизайн исследования.

Сокращение: АВК — антагонист витамина К.



Количество пациентов, подверженных риску

Апиксабан и аспирин	1145	1036	975	937	903	880	485
Апиксабан и плацебо	1143	1075	1044	1007	975	947	536
АВК и аспирин	1123	962	881	838	800	776	467
АВК и плацебо	1126	1007	947	917	883	851	528

Рис. 6. AUGUSTUS: Результаты по частоте больших кровотечений/КЗНК.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, NNT — число больных, которых необходимо лечить.

с комбинированной терапией варфарином, с не меньшей эффективностью, независимо от функции почек.

В исследовании AUGUSTUS было проведено сравнение апиксабана с варфарином в составе ДАТТ или ТАТТ, а также сравнение ДАТТ и ТАТТ, содержащей апиксабан или варфарин у пациентов с ФП, перенесших ОКС и/или ЧКВ [11]. В исследовании, в котором приняли участие 4614 пациентов, было показано, что на апиксабане в сравнении с варфарином в составе

ДАТТ или ТАТТ снизился риск больших или клинически значимых небольших кровотечений (рис. 5 и 6). Также отмечалось снижение риска по конечной точке “смертельный исход и госпитализация” для апиксабана в сравнении с варфарином в составе ДАТТ или ТАТТ и отсутствие статистически значимых различий между апиксабаном и варфарином в составе ДАТТ или ТАТТ в отношении конечной точки “смертельный исход или ишемическое событие” (рис. 6.1).

Конечная точка	Апиксабан (N=2306)	АВК (N=2308)	ОР (95% ДИ)
Смерть/ишемические события (%)	6,7	7,1	0,93 (0,75-1,16)
Смерть (%)	3,3	3,2	1,03 (0,75-1,42)
Сердечно-сосудистая смерть (%)	2,5	2,3	1,05 (0,72-1,52)
Инсульт (%)	0,6	1,1	0,50 (0,26-0,97)
Инфаркт миокарда (%)	3,1	3,5	0,89 (0,65-1,23)
Определенный или вероятный тромбоз стента (%)	0,6	0,8	0,77 (0,38-1,56)
Неотложная реваскуляризация (%)	1,7	1,9	0,90 (0,59-1,38)
Госпитализация (%)	22,5	26,3	0,83 (0,74-0,93)

Рис. 6.1. AUGUSTUS: Результаты по частоте ишемических исходов.

Сокращение: АВК — антагонист витамина К.

При анализе результатов исследования следует учитывать следующие факторы. Во-первых, около 25% всех пациентов, включенных в исследование AUGUSTUS, — это пациенты, которые получали фармакологическое лечение ОКС без выполнения ЧКВ, тогда как всем пациентам RE-DUAL PCI и PIONEER AF-PCI было выполнено ЧКВ. Среднее ВТД МНО в группе варфарина в исследовании AUGUSTUS составляло 55,95% или самым низким показателем ВТД из всех исследований ПОАК в популяции пациентов с ФП, перенесших стентирование коронарных артерий.

**В исследовании ENTRUST-AF PCI** проводилось сравнение антитромботической терапии с применением эдоксабана\* в дозе 60 мг 1 раз/сут. в комбинации с ингибитором P2Y<sub>12</sub> в сравнении с антитромботической терапией с применением варфарина у 1506 пациентов с ФП после стентирования коронарных артерий [12]. Снижение дозировки до 30 мг в день проводилось при наличии 1 и более факторов (клиренс креатинина 15-50 мл/мин, вес ≤60 кг или совместное использование ингибиторов гликопротеина Р). Первичная композитная конечная точка включала большие и клинически значимые небольшие кровотечения на протяжении 12 мес.

Было установлено, что ДАТТ с эдоксабаном\* после стентирования коронарных артерий не уступает комбинированной терапии с варфарином в отношении влияния на первичный показатель безопасности “большие и небольшие клинически значимые кровотечения”. При этом продемонстрировать меньший риск больших и клинически значимых кровотечений на ДАТТ с эдоксабаном\* в сравнении с комбинированной терапией с варфарином в исследовании не удалось. Риск ишемических событий был сопоставим в группах ДАТТ эдоксабаном\* и комбинированной терапии с варфарином.

\* На момент публикации статьи препарат не зарегистрирован в РФ.

### Какие антиагреганты использовать в комбинации с ОАК?

Этот вопрос представляется важным с точки зрения максимального снижения риска кровотечений при сохранении антитромботического потенциала и проходимости стента. Согласно клиническим рекомендациям следует избегать использования прасутрела или тикагрелора в составе ТАТТ из-за ограниченности данных об их безопасности. Вместе с тем, опыт проведенных клинических исследований применения клопидогрела в составе комбинированной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС указывает на самый низкий риск кровотечений при его использовании и позволяет считать более безопасным из ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов в этой клинической ситуации.

Так, из 2725 пациентов, включенных в исследование RE-DUAL PCI [8], 2398 пациентов (88%) получали клопидогрел и только 327 пациентов (12%) получали тикагрелор как часть ДАТТ с дабигатраном и комбинированной терапии с варфарином. Пациенты, которые получали тикагрелор, чаще имели ОКС в качестве показания для ЧКВ (73,4% vs 47,3%), чаще не получали ОАК до включения в исследование (76,1% vs 64,5%) и имели дополнительные факторы для назначения ДАТТ (ОКС в начале исследования, почечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка <30%) (79,5% vs 60,8%), по сравнению с пациентами, получавшими клопидогрел. Среди получавших тикагрелор отмечался более высокий риск кровотечений, чем получавших клопидогрел [13]. Тем не менее, эффективность и безопасность ДАТТ дабигатраном по сравнению с ТАТТ варфарином была одинаковой у пациентов с применением как тикагрелора, так и клопидогрела.

В других описанных выше исследованиях также в небольшом проценте включены пациенты, получавшие тикагрелор: в исследование AUGUSTUS [11] включено 280 пациентов из общей популяции в 4496



пациентов (6,2%); в исследовании PIONEER AF [8] PCI включено 92 пациента из общей популяции в 2124 пациентов (4,3%); в исследование AUGUSTUS включено 280 пациентов из общей популяции в 4496 пациентов (6,2%).

#### **Современная стратегия антитромботической терапии у пациентов с ИБС и ФП после ЧКВ**

В Европейских рекомендациях по хроническому коронарному синдрому 2019г указывается, если выбран ПОАК в ДАТТ (при отсутствии стандартных критериев снижения дозы), то для назначения может быть рассмотрен любой из доступных препаратов — апиксабан 5 мг 2 раза/сут., дабигатран 150 мг 2 раза/сут. или ривароксабан 20 мг 1 раз/сут. (класс рекомендаций IA), но не варфарин [14]. В то же время ПОАК в первую очередь назначаются пациентам с ФП для профилактики развития инсульта и системных эмболий, поэтому эффективность и безопасность различных ПОАК в данном аспекте также должна учитываться при выборе конкретного препарата [15-17].

Из зарегистрированных по показанию профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП для использования в Российской Федерации ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан), по всем препаратам были проведены рандомизированные клинические исследования по их применению у пациентов, которым предстоит ЧКВ (включая препарат эдоксабан\*, который на момент написания статьи не зарегистрирован в Российской Федерации). Проведенные исследования показали, что ДАТТ на основе ПОАК была безопаснее, чем комбинированная терапия, основанная на варфарине, что нашло отражение в Европейских рекомендациях по хроническому коронарному синдрому 2019г, где прописаны в равной степени все ПОАК. При выборе препарата у конкретного пациента следует иметь в виду некоторые обстоятельства.

Комбинированная антитромботическая терапия, даже ДАТТ, ассоциирована с повышением риска больших кровотечений. Кровотечения у пациента, перенесшего ЧКВ со стентированием, увеличивают риск неблагоприятного исхода. С другой стороны, у пациента, в особенности, в ранний период после перенесенного ЧКВ сохраняются повышенные риски коронарных событий, в связи с чем может появиться необходимость выполнения экстренного аорто-коронарного шунтирования. В этой ситуации, возможность срочной нейтрализации антикоагулянтного эффекта может быть дополнительным аргументом в пользу выбора дабигатрана, для которого в Российской Федерации зарегистрирован специфический антагонист идаруцизумаб.

Ещё один важный момент, который нужно учитывать, это профилактика тромбоэмболических осложнений. Ведь применение ОАК у пациентов с ФП, в первую очередь, показано для профилактики тромбоэмболических осложнений, особенно ишемического инсульта. В частности, на фоне лечения антагонистом витамина К варфарином частота инсультов снижается на 64% [18], а ПОАК — прямой ингибитор тромбина дабигатран или ингибиторы Ха фактора свертывания крови апиксабан, ривароксабан и эдоксабан\* имеют определённые клинические преимущества по сравнению с варфарином. На основании результатов рандомизированных клинических исследований RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET AF и ENGAGE AF-TIMI 48 было показано, что в целом все ПОАК имеют схожую с варфарином эффективность по профилактике тромбоэмболических событий при лучших показателях безопасности [15-17]. Риск геморрагического инсульта при терапии ПОАК ниже, чем на фоне лечения варфарином. ПОАК не требуют титрования дозы и не нуждаются в лабораторном контроле эффективности [19]. Важно подчеркнуть, что по данным этих исследований, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. оказался единственным ПОАК, который был достоверно лучше варфарина в профилактике ишемического инсульта и в снижении сердечно-сосудистой смертности у больных с неклапанной ФП. Все остальные ПОАК имели сравнимые с варфарином показатели по снижению риска ишемического инсульта, при этом отметим, что по комбинированной конечной точке ишемический инсульт+системные эмболии апиксабан был эффективнее варфарина, но не в отношении только ишемических инсультов.

Недавно был представлен обновленный алгоритм использования ТАТТ после elective ЧКВ или ОКС. Была подтверждена стратегия максимального уменьшения продолжительности ТАТТ. После elective ЧКВ и установки стентов с лекарственным покрытием ТАТТ (ПОАК+АСК+клопидогрел) может назначаться на период госпитализации пациента от 1 до 7 дней. После выписки в этих случаях продолжается ДАТТ до 12 мес. после ЧКВ в составе ПОАК с клопидогрелом (предпочтительнее) или с АСК с переходом на монотерапию ПОАК. У пациентов с ОКС и высоким риском кровотечений ТАТТ также может продолжаться до выписки из стационара. Однако при высоком ишемическом риске (стентирование ствола левой коронарной артерии, проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви, бифуркационное стентирование; повторный ИМ, тромбоз стента в анамнезе) и низком риске кровотечения продолжительность ТАТТ увеличивается до 3 мес. Следует помнить, что риск кровотечений можно снизить за счет устранения модифицируемых факторов риска.

\* На момент публикации статьи препарат не зарегистрирован в РФ.

### Заключение

В лечении пациентов с ФП и ИБС, которым предстоит ЧКВ, могут возникнуть сложности в поиске баланса между предотвращением развития ишемических событий, включая тромбоз стента, и снижением риска кровотечений. Проведенные исследования у этой когорты пациентов показали, что ДАТТ на основе ПОАК была безопаснее в сравнении с ТАТТ, включающей варфарин, при одинаковой эффективности в предупреждении ишемических событий. С учетом результатов исследований RE-LY [15] и RE-DUAL PCI [8], пациентам с ФП, которым предстоит

проведение ЧКВ, может быть отдано предпочтение двойной терапии дабигатраном 150 мг и одним из антагонистов P2Y<sub>12</sub>. Пациентам с высоким риском кровотечений возможной альтернативой может быть ДАТТ с дабигатраном 110 мг или ривароксабаном 15 мг. Рекомендуется максимально ограничивать продолжительность ТАТТ, не более 3 мес. у пациентов с высоким ишемическим и низким геморрагическим риском.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Saszynski JS, McManus D, Zhou Z, et al. Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2009;104(2):169-74. doi:10.1016/j.amjcard.2009.03.011. Epub 2009 Jun 3.
2. Mega J, Carreras ET. Antithrombotic therapy: triple therapy or triple threat? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012:547-52. doi:10.1182/asheducation-2012.1.547.
3. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation.* 2016;134(10):e123-e155. doi:10.1161/CIR.0000000000000404. Epub 2016 Mar 29.
4. Steg PG, Bhatt DL. Viewpoint: a proposal for a simple algorithm for managing oral anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary stents. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017;6:93-7. doi:10.1177/2048872615610868. Epub 2016 Sep 20.
5. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet.* 2013;381:1107-15. doi:10.1016/S0140-6736(12)62177-1. Epub 2013 Feb 13.
6. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1619-29. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.050.
7. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J.* 2015;169:472-8.e5. doi:10.1016/j.ahj.2014.12.006. Epub 2014 Dec 20.
8. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* doi:10.1056/NEJMoa1708454.
9. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2013;127:634-40.
10. Hohnloser SH, Eikelboom JW. Direct Oral Anticoagulants and Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jul;72(1):27-8. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.037.
11. Lopes RD, Vora AN, Liaw D, et al. An open-Label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *Am Heart J.* 2018;200:17-23. doi:10.1016/j.ahj.2018.03.001.
12. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomized, open-label, phase 3b trial. *Lancet.* 2019, Oct 12;394(10206):1335-43. doi:10.1016/S0140-6736(19)31872-0.
13. Oldren J, Steg PG, Hohnloser SH, et al. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. *Eur Heart J.* 2019 May 14;40(19):1553-62. doi:10.1093/eurheartj/ehz059.
14. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2019 Aug 31. pii: ehz425. doi:10.1093/eurheartj/ehz425. [Epub ahead of print].
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
18. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2007;146:857-67.
19. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of cardiology (ESC). *Europ. Heart J.* 2016;37(38):2893-962.

## Биомаркеры, ассоциированные с атерогенезом: актуальный статус и перспективные направления

Магрук М. А.<sup>1</sup>, Мосикян А. А.<sup>1,2</sup>, Бабенко А. Ю.<sup>2</sup>

Биомаркеры позволяют с помощью лабораторных методов диагностировать заболевания на ранних стадиях, подтверждать диагностические предположения или оценивать результаты лечения. Определение биомаркеров атерогенеза (БМА) основано на гипотезах развития атеросклероза. Формирование атеросклеротических бляшек связано с нарушением липидного обмена, воспалением, фиброзом, кальцинозом и оксидативным стрессом. Уровень холестерина низкой плотности является признанным БМА с точки зрения концепции нарушения липидного обмена. Другой концепцией атерогенеза является воспалительная теория. К настоящему времени изучено большое количество молекул, которые участвуют в воспалительном процессе при формировании атеросклеротических бляшек. Наибольшее распространение среди воспалительных БМА получил высокочувствительный С-реактивный белок. В последние годы все чаще обсуждают роль микро-РНК в качестве БМА. Молекулы микро-РНК имеют достаточно высокую стабильность и косвенно отражают уровень экспрессии генов, участвующих в развитии атеросклероза. Определение БМА, непосредственно участвующих в формировании бляшек, будет способствовать более точной диагностике и оценке существующей и потенциальной терапии атеросклероза.

**Ключевые слова:** биомаркеры, оксидативный стресс, атерогенез, фиброз, воспаление.

**Финансирование.** Настоящий анализ выполнен в рамках выполнения работ по гранту Российского научного фонда (проект № 17-75-30052) и софинансирования, предоставленного по данному проекту ООО «Герофарм».

<sup>1</sup>ООО «ГЕРОФАРМ», Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Магрук М. А. — медицинский научный советник, ORCID: 0000-0002-4395-6921, Мосикян А. А. — медицинский научный советник, м.н.с., ORCID: 0000-0002-2863-270X, ResearcherID: AAF-1008-2019, Бабенко А. Ю.\* — д.м.н., г.н.с., руководитель НИЛ Диабетологии Института эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней Института Медицинского Образования, ORCID: 0000-0002-0559-697X, ResearcherID: Q-6714-2016.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
alina\_babenko@mail.ru

БМА — биомаркер атерогенеза, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, не-ЛПВП — липопротеины, за исключением липопротеинов высокой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛППП — липопротеины промежуточной плотности, MMP — матричные металлопротеиназы, мРНК — микро РНК, мРНК — матричная РНК, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ОхПЛ — окисленные фосфолипиды, TGFβ — трансформирующий фактор роста бета, AGE — конечные продукты гликирования, RAGE — рецептор конечных продуктов гликирования.

Рукопись получена 24.11.2019  
Рецензия получена 02.12.2019  
Принята к публикации 09.12.2019



**Для цитирования:** Магрук М. А., Мосикян А. А., Бабенко А. Ю. Биомаркеры, ассоциированные с атерогенезом: актуальный статус и перспективные направления. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):148–152 doi:10.15829/1560-4071-2019-12-148-152

## Biomarkers associated with atherogenesis: current status and promising areas

Magruk M. A.<sup>1</sup>, Mosikyan A. A.<sup>1,2</sup>, Babenko A. Yu.<sup>2</sup>

Biomarkers are used to diagnose diseases at an early stage, confirm diagnosis or assess treatment outcomes. The definition of biomarkers of atherogenesis (BMA) is based on atherosclerosis theories. The formation of atherosclerotic plaques is associated with lipid metabolism disorders, inflammation, fibrosis, calcification and oxidative stress. Low-density cholesterol is a recognized BMA in terms of the concept of lipid metabolism disorder. Another concept is that atherosclerotic plaques are inflammatory in nature. By now, a large number of molecules that are involved in the inflammatory process of plaque formation have been studied. The most common inflammatory BMA is highly sensitive C-reactive protein. In recent years, the role of micro-RNAs as BMA has been increasingly discussed. Micro-RNAs have a high molecular stability and indirectly reflect the expression level of atherosclerosis-related genes. The determination of BMA directly involved in the plaque formation will contribute to a more accurate diagnosis and assessment of current and prospective therapies for atherosclerosis.

**Key words:** biomarkers, oxidative stress, atherogenesis, fibrosis, inflammation.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** This analysis was carried out as part of the Russian Science Foundation grant (project № 17-75-30052) and co-financing provided by ООО Geropharm.

<sup>1</sup>ООО GEROFARM, St. Petersburg; <sup>2</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Magruk M. A. ORCID: 0000-0002-4395-6921, Mosikyan A. A. ORCID: 0000-0002-2863-270X, ResearcherID: AAF-1008-2019, Babenko A. Yu. ORCID: 0000-0002-0559-697X, ResearcherID: Q-6714-2016.

**Received:** 24.11.2019 **Revision Received:** 02.12.2019 **Accepted:** 09.12.2019

**For citation:** Magruk M. A., Mosikyan A. A., Babenko A. Yu. Biomarkers associated with atherogenesis: current status and promising areas. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):148–152. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-148-152

Биомаркеры играют важную роль в рутинной клинической практике, так и в клинических исследованиях. В соответствии с определением Национального Института Здоровья США, под биомаркером следует понимать параметр, который может быть измерен и оценен объективными методами, и характеризует физиологические или патологические процессы либо ответ на терапевтическое воздействие [1].

Биомаркеры чаще всего используются для скрининга, диагностики или оценки ответа на лечение. В соответствии с этими целями выделяют три типа биомаркеров: скрининговые, диагностические и прогностические. Биомаркер кроме высокой чувствительности и специфичности должен также обладать оптимальным отношением правдоподобия, т.е. отношением вероятности положительного результата теста при наличии заболевания к вероятности положительного результата теста при отсутствии заболевания:  $>10$  для скрининговых тестов и  $<0,1$  для диагностических тестов [2]. Еще одной важной характеристикой любого биомаркера является возможность определения референтных интервалов.

Поиск биомаркеров осуществляют среди молекул, потенциально участвующих в патогенезе заболевания. Чем лучше изучены звенья патологического процесса, тем более точным и релевантным может быть биомаркер. В качестве биомаркеров — биологических молекул, как правило, выбирают растворимые молекулы, которые обладают достаточным уровнем стабильности.

### Биомаркеры атеросклероза

В последние десятилетия произошли революционные изменения в области изучения биомаркеров атеросклеротического процесса, главная причина — появление современных концепций патогенеза атеросклероза, в основе которых лежит воспаление [3].

**Биомаркеры липидного обмена.** Роль повышенного уровня холестерина в патогенезе атеросклероза и важность коррекции гиперхолестеринемии была доказана в ряде наблюдательных и интервенционных исследований [4, 5]. Холестерин в комплексе с белками формирует липопротеины, которые можно разделить на несколько классов в зависимости от их плотности. Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов, не относящихся к липопротеинам высокой плотности (не-ЛПВП), и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий. Снижение уровня ЛПНП способствует замедлению роста атеросклеротической бляшки, в связи с чем уровень этих липопротеинов в настоящее время рассматривается как прогностический биомаркер атерогенеза (БМА) [6, 7]. Целевые значе-

ния уровня холестерина ЛПНП определяются индивидуально для каждого пациента в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска, к которой он относится. Прогностическая ценность уровня ЛПНП снижается у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Дислипидемия у пациентов с СД2 регистрируется в 30-60% случаев, однако повышенный уровень ЛПНП в этой популяции пациентов встречается значительно реже. Основной причиной низкой чувствительности ЛПНП у пациентов с СД2 считается характерный вид нарушения липидного обмена, при котором происходит значительное повышение уровней триглицеридов, холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП). Именно поэтому у пациентов с СД2 в качестве БМА наибольшее предпочтение следует отдавать уровням Апо В и холестерину не-ЛПВП [8].

Появление воспалительной теории атерогенеза, позволило создать новую концепцию атерогенеза, которая также смогла объяснить роль холестерина в данном процессе. В соответствии с этой концепцией, основной вклад в развитие атеросклероза вносит не столько общий уровень холестерина различных фракций липопротеинов, сколько содержание их модифицированных форм. К возможным модификациям липопротеинов относят окисление, гликирование, ассоциацию с протеогликанами и иммунными комплексами. Именно измененные липопротеины участвуют в повреждении сосудистой стенки и откладываются в ней в виде депозитов, формируя атеросклеротические бляшки [9]. В качестве БМА могут использоваться модифицированные липиды, например, окисленные фосфолипиды (ОхРЛ). Образование ОхРЛ происходит либо благодаря активности липооксигеназы, либо за счет реактивных форм кислорода. ОхРЛ способствуют инициации процесса перекисного окисления липидов. Окисленные липиды усиливают миграцию моноцитов в сосудистую стенку через активацию  $\beta_1$  интегрина [10]. Уровень ОхРЛ можно оценить путем определения массы или активности фермента липопротеин-ассоциированной фосфолипазы  $A_2$  (Lp-PLA<sub>2</sub>), который участвует в их деактивации. Высокая активность данного фермента определяется у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и относится к независимым факторам сердечно-сосудистого риска [11].

**Биомаркеры воспаления.** Другим важным подходом к определению БМА считается оценка активности воспалительного процесса. Биомаркеры воспаления известны давно и широко используются для оценки других воспалительных заболеваний. Например, уровень С-реактивного белка (СРБ) является одним из критериев диагностики ревматоидного артрита [12]. По результатам метаанализа, в который были включены свыше 160 тыс. пациентов с перио-



дом наблюдения около 1,6 млн пациенто-лет, была установлена корреляционная зависимость между повышенным уровнем СРБ и риском ишемической болезни сердца, а также сердечно-сосудистой смертностью [13].

Подтверждением роли биомаркеров воспаления в атерогенезе можно считать результаты исследования “Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study” (CANTOS), в котором принял участие 10061 пациент. В соответствии с дизайном исследования, в него включили пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом и уровнем высокочувствительного СРБ выше 2 мг/л. Пациенты в данном исследовании получали либо препарат канакинумаб, ингибитор интерлейкина 1-бета, в трех различных дозах, либо плацебо. В качестве первичной конечной точки использовали комбинированную точку, включающую не приводящий к смерти инфаркт миокарда, не приводящий к смерти инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин. По результатам исследования пациенты, получавшие канакикумаб в дозах 150 и 300 мг, реже достигали первичной конечной точки по сравнению с плацебо. При этом канакинумаб не оказывал влияния на уровень липидов, однако значительно снижал уровень СРБ. У пациентов, у которых на фоне терапии, уровень СРБ был <2 мг/л отмечалась значимо меньшая летальность (ОШ: 0,69; 95% ДИ: 0,58-0,81) [14].

Для высокочувствительного СРБ приняты интервалы значений, соответствующие риску сердечно-сосудистых событий: <1 мг/л — низкий риск, 1,0-3,0 мг/л — умеренный риск, >3 мг/л — высокий риск. В группе высокого риска относительный риск увеличен почти в два раза по сравнению с группой низкого риска [13]. Из-за высокой индивидуальной вариабельности рекомендуется оценивать среднее значение двух измерений: одно измерение выполняется натощак с одновременной оценкой липидограммы, второе измерение осуществляется через две недели после еды.

Следует отметить, что используемый в рутинной клинической практике лабораторный метод определения СРБ не является в достаточной мере чувствительным. Предел обнаружения СРБ у этого теста находится в диапазоне от 3 до 5 мг/л. В Российской Федерации методика определения высокочувствительного СРБ доступна лишь в некоторых лабораториях. Данный маркер обладает наибольшей стабильностью по сравнению с другими биомаркерами воспаления, что позволяет его использовать в лабораторной практике.

**Биомаркеры фиброза.** Фиброгенез относится к одному из процессов формирования атеросклеротической бляшки. Наиболее изученным биомаркером фиброза считается трансформирующий фактор роста бета (TGFβ). Данный биомаркер можно также

рассматривать как БМА: увеличенный уровень TGFβ ассоциирован с повышенным риском развития атеросклероза периферических артерий [15]. Однако широкое применение TGFβ в качестве БМА ограничено низкой специфичностью. Несмотря на наличие трех изоформ TGFβ, все они взаимодействуют с одним типом рецепторов и активируют идентичные сигнальные пути [16]. Таким образом, при развитии фиброза в печени или легких уровень TGFβ может значительно повышаться при отсутствии связи с атерогенезом.

В фиброгенезе также принимают участие матриксные металлопротеиназы (ММР). Эти ферменты относятся к группе цинк-зависимых эндопептидаз, которые способны расщеплять такие компоненты межклеточного матрикса, как коллаген, желатин и эластин. ММР усиливают миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистую стенку и приводят к реорганизации межклеточного матрикса. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки отмечается повышенный уровень ММР-1, ММР-2, ММР-3, ММР-7, ММР-9, ММР-10, ММР-11, ММР-12. Также ММР-1, ММР-8 и ММР-12 способствуют нестабильности атеросклеротической бляшки, вероятно, вследствие реорганизации ее структуры. Экспрессия ММР неоднородна: ММР-8 обнаруживается в нейтрофилах, ММР-9, ММР-10, ММР-11 и ММР-14 экспрессируются в области наибольшего содержания пенных клеток. Патогенетическая роль ММР была также подтверждена в *in vivo* исследованиях: процесс атеросклероза замедляется у нокаутных мышей по генам ММР-2 или ММР-8. В качестве БМА могут использоваться ММР-1, ММР-2, ММР-8, ММР-9, ММР-12 [17]. По результатам исследования “Surrogate Markers for Micro- and Macrovascular Hard End Points for Innovative Diabetes Tools” (SUMMIT) активность таких ММР, как ММР-7 и ММР-12 была повышена у субъектов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, высокий уровень ММР-10 и ММР-12 был ассоциирован с повышенной жесткостью сосудистой стенки [18].

**Биомаркеры кальцификации.** Атеросклеротические бляшки в процессе их формирования часто подвергаются кальцификации. Процесс кальцификации во многом схож с процессом минерализацией костной ткани. Неоднородная кальцификация способствует механической дестабилизации бляшки и может провоцировать ее разрыв. Значительный вклад в процесс кальцификации вносит фермент метаболизма окисленных липидов Lp-PLA<sub>2</sub>. Роль данного БМА была доказана в исследовании с участием 1097 пациентов, у большинства из которых был установлен диагноз СД 1 типа. У всех пациентов оценивали активность и массу фермента Lp-PLA<sub>2</sub>, степень каль-

цификации определяли с помощью компьютерной томографии. Период наблюдения за участниками исследования составил  $2,6 \pm 0,3$  лет. Было установлено, что активность Lp-PLA<sub>2</sub> является независимым фактором риска кальцификации коронарных артерий: ОШ=1,77 (1,08-2,91), при этом масса Lp-PLA<sub>2</sub> не оказывала значимого влияния на кальцификацию коронарного русла [19].

**Биомаркеры оксидативного стресса.** Одной из непосредственных причин воспаления можно считать AGE-RAGE сигнальный путь. Активация данного сигнального пути происходит за счет взаимодействия конечных продуктов гликирования (AGE) с соответствующим рецептором (RAGE). Конечные продукты гликирования — это молекулы, подвергшиеся неферментативной модификации в ходе реакции Майяра. При активации RAGE усиливается синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8), молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) и увеличивается уровень оксидативного стресса.

RAGE присутствует в организме в виде нескольких изоформ: связанный с клеточной мембраной N-RAGE и C-RAGE, растворимый в плазме sRAGE. Одна из функций sRAGE — защита RAGE, связанных с мембраной, от избыточной активации. Такой эффект достигается посредством связывания sRAGE с циркулирующими AGE, так называемый механизм ловушки лиганда.

У пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов отмечается повышенное потребление sRAGE, в результате чего снижается концентрация sRAGE в плазме крови. В соответствии с этой теорией, sRAGE стали использовать в качестве биомаркера атеросклеротического поражения, однако впоследствии были получены неоднозначные результаты: в одних работах, действительно, наблюдалась корреляционная зависимость между сниженным уровнем sRAGE и риском сердечно-сосудистых заболеваний, в других, наоборот, сердечно-сосудистые события были ассоциированы с повышенным уровнем sRAGE. Таким образом, релевантность биомаркера sRAGE оказалась под вопросом.

Дополнительные исследования помогли разобраться в проблеме: у пациентов с хронической болезнью почек и СД наблюдается повышенная экспрессия sRAGE. При этом у данных групп пациентов повышенный уровень sRAGE не оказывает защитных свойств, что связано с соответствующим увеличением количества AGE. Например, у пациентов с СД увеличение AGE связано с гипергликемией. Таким образом, по причине высокой гетерогенности популяции вместо sRAGE в качестве биомаркера стали использовать соотношение AGE/sRAGE [20]. Увеличенное соотношение AGE/sRAGE наблюдается у пациентов с инфарктом миокарда, гиперхолестеринемией, аортальными аневризмами. Например,

у пациентов с инфарктом миокарда соотношение AGE/sRAGE выше на 218%, чем в контрольной группе [21]. Данный БМА обладает высокой чувствительностью и специфичностью у пациентов с СД, однако определение референтных интервалов требует проведения дополнительных исследований.

### Перспективные БМА

Наиболее перспективным направлением в поиске биомаркеров стало исследование микро РНК (миРНК). Впервые миРНК были открыты в 1993г. Молекула миРНК состоит примерно из 22 нуклеотидов и способна связываться с 3' нетранслируемой областью матричной РНК (мРНК). В результате взаимодействия миРНК с мРНК может происходить либо ингибирование процессов трансляции, либо усиление деградации целевой мРНК. Некоторые миРНК играют роль в развитии атеросклеротического поражения сосудов. У пациентов с ангиографически подтвержденной ишемической болезнью сердца значительно снижена концентрация миРНК-17, миРНК-92а, миРНК-126, миРНК-145, миРНК-155 по сравнению со здоровыми добровольцами [22].

Одной из миРНК, играющих ключевую роль в развитии атеросклеротического поражения, считается миРНК-21. Данная молекула имеет высококонсервативную последовательность для большинства позвоночных. При возникновении сердечно-сосудистых заболеваний отмечается аномальная экспрессия данной миРНК. В *in vivo* исследованиях было установлено, что миРНК-21 подавляет экспрессию генов *PDCD4* и *PTEN*. Уменьшение экспрессии генов *PDCD4* и *PTEN* приводит к усиленной пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [23].

### Заключение

Биомаркеры — важный инструмент в арсенале практикующего врача. К настоящему моменту идентифицировано множество биомаркеров атеросклеротического процесса, детально изучена их роль в процессе атерогенеза. Врачи все чаще используют высокочувствительный СРБ для оценки сердечно-сосудистых рисков. Этот маркер довольно стабилен, обладает хорошей прогностической ценностью, а также имеет валидированные референтные значения. Применение этого биомаркера позволяет проводить быстрый и эффективный скрининг с помощью лабораторного метода диагностики. В совокупности с оценкой концентрации липидов, высокочувствительный СРБ способен довольно точно оценивать степень риска сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, он также может использоваться для оценки эффективности лечения. Другие биомаркеры в настоящее время используются как правило в научно-исследовательских целях, доказательств целесообразности их применения в рутинной клини-

ческой практике на текущий момент недостаточно. Актуальность их применения может возрасти при появлении новых подходов к лечению.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar;69(3):89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989.
2. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ.* 2004 Jul 17;329(7458):168-9. doi:10.1136/bmj.329.7458.168.
3. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Oct 23;72(17):2071-81. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1043.
4. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017 Aug 21;38(32):2459-72. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
6. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation.* 2018 Jan 23;137(4):338-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.
7. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* (2019);00:1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
8. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2015;239(2):483-95. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039.
9. Di Pietro N, Formoso G, Pandolfi A. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis. *Vascu Pharmacol.* 2016 Sep;84:1-7. doi:10.1016/j.vph.2016.05.013.
10. Valk FM, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation.* 2016 Aug 23;134(8):611-24. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838.
11. Tselepis AD. Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A2 as important determinants of Lp(a) functionality and pathophysiological role. *J Biomed Res.* 2018 Jan 26;32(1):13-22. doi:10.7555/JBR.31.20160009.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81.
13. Ridker PM. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Feb 16;67(6):712-23. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.037.
14. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet.* 2018 Jan 27;391(10118):319-28. doi:10.1016/S0140-6736(17)32814-3.
15. Agarwal I, Arnold A, Glazer NL, et al. Fibrosis-related biomarkers and large and small vessel disease: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis.* 2015 Apr;239(2):539-46. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.020.
16. Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. TGF- $\beta$  signaling in fibrosis. *Growth Factors.* 2011 Oct;29(5):196-202. doi:10.3109/08977194.2011.595714.
17. Ketelhuth DFJ, Bäck M. The role of matrix metalloproteinases in atherothrombosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2011 Apr;13(2):162-9. doi:10.1007/s11883-010-0159-7.
18. Goncalves I, Bengtsson E, Colhoun HM, et al. Elevated plasma levels of MMP-12 are associated with atherosclerotic burden and symptomatic cardiovascular disease in subjects with type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Jul;35(7):1723-31. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305631.
19. Kinney GL, Snell-Bergeon JK, Maahs DM, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A activity predicts progression of subclinical coronary atherosclerosis. *Diabetes Technol Ther.* 2011 Mar;13(3):381-7. doi:10.1089/dia.2010.0175.
20. Prasad K, Dhar I, Zhou Q, et al. AGEs/sRAGE, a novel risk factor in the pathogenesis of end-stage renal disease. *Mol Cell Biochem.* 2016 Dec;423(1-2):105-14. doi:10.1007/s11010-016-2829-4.
21. Prasad K. Is there any evidence that AGE/sRAGE is a universal biomarker/risk marker for diseases? *Mol Cell Biochem.* 2019 Jan;451(1-2):139-44. doi:10.1007/s11010-018-3400-2.
22. Szelenberger R, Kacprzak M, Saluk-Bijak J, et al. Plasma MicroRNA as a novel diagnostic. *Clin Chim Acta.* 2019 Sep 6;499:98-107. doi:10.1016/j.cca.2019.09.005.
23. Cheng Y, Zhang Ch. MicroRNA-21 in Cardiovascular Disease. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* (2010) 3:251-5. doi:10.1007/s12265-010-9169-7.

<https://russjcardiol.elpub.ru>  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-153-161

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Кальциевый индекс как скрининговый метод диагностики сердечно-сосудистых заболеваний

Журавлев К. Н.<sup>1</sup>, Васильева Е. Ю.<sup>3</sup>, Синицын В. Е.<sup>2</sup>, Шпектор А. В.<sup>3</sup>

Кальциноз коронарных артерий является характерным признаком коронарного атеросклероза, который часто выявляется при компьютерной томографии органов грудной клетки. Стандартизованным методом оценки коронарного кальциноза является кальциевый индекс (КИ) по методу Агатстона. Полуколичественная оценка коронарного кальция с электрокардиографической синхронизацией считается сильным прогностическим фактором возникновения коронарных событий у асимптомных пациентов. Нулевой КИ может служить как наиболее сильный негативный фактор риска развития сердечно-сосудистых событий в течение 10–15 лет. Согласно международным рекомендациям КИ следует использовать у пациентов промежуточного риска и низкого риска с сердечно-сосудистым семейным анамнезом, а также у диабетиков старше 40 лет. Целью данного обзора является обобщение современных данных о клиническом значении КИ с учетом результатов международных многоцентровых исследований, современных международных рекомендаций и дальнейших перспектив по более широкому применению исследования в кардиологической практике.

**Ключевые слова:** кальциевый индекс, индекс коронарного кальция, кальциноз коронарных артерий, низкодозная компьютерная томография, ишемическая болезнь сердца.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия.

Журавлев К. Н.\* — врач-рентгенолог, зав. отделением лучевой диагностики, ORCID: 0000-0003-1733-267X, Васильева Е. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории атеротромбоза, кафедра кардиологии, ORCID: 0000-0002-6310-7636, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагно-

стики, факультет фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Шпектор А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-6190-6808.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kir232@mail.ru

АБ — атеросклеротическая бляшка, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, Ед.Х — единица Хаунсфилда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КИ — кальциевый индекс, КМБ — костный морфогенетический белок, КТ — компьютерная томография, ЛКА — левая коронарная артерия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОА — огибающая артерия, ОГК — органы грудной клетки, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФШР — Фремингемская шкала риска, ХОБЛ — хроническая ишемическая болезнь легких, ЭКГ — электрокардиография, ACC/AHA — American College of Cardiology/ American Heart Association, ASCVD — Arteriosclerotic Cardiovascular Disease, CAC-DRS — Coronary Artery Calcium Data and Reporting System, EISNER — исследование Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research, ESC — European Society of Cardiology, HNR — исследование Heinz Nixdorf Recall Study, MESA — Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, ROBINSKA — исследование Risk or Benefit IN Screening for Cardiovascular Disease, SCCT — Society of Cardiovascular Computed Tomography.

Рукопись получена 04.11.2019  
Рецензия получена 14.11.2019  
Принята к публикации 15.11.2019



**Для цитирования:** Журавлев К. Н., Васильева Е. Ю., Синицын В. Е., Шпектор А. В. Кальциевый индекс как скрининговый метод диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):153–161  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-153-161

## Calcium score as a screening method for cardiovascular disease diagnosis

Zhuravlev K. N.<sup>1</sup>, Vasilieva E. Yu.<sup>3</sup>, Sinitsyn V. E.<sup>2</sup>, Spector A. V.<sup>3</sup>

Coronary artery calcification (CAC) is characteristic of coronary atherosclerosis, which is often detected by chest computed tomography. The standardized method for assessing CAC is the calcium score (CS) using the Agatston scoring system. A semi-quantitative ECG-synchronized assessment of coronary calcium score is considered a strong prognostic factor for coronary events in asymptomatic patients. Zero CS can serve as the strongest unfavorable risk factor for cardiovascular events in 10–15 years. According to international guidelines, CS should be used in patients of intermediate and low risks with a family history of cardiovascular diseases, as well as in patients with diabetes older than 40 years. The aim of this review was to summarize current data on the clinical significance of CS taking into account the results of international multicenter studies, current international guidelines and further prospects for its wider use in cardiology practice.

**Key words:** calcium score, coronary calcium score, coronary artery calcification, low-dose computed tomography, coronary artery disease.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>I. V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow; <sup>2</sup>Moscow State University, Moscow; <sup>3</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Zhuravlev K. N. ORCID: 0000-0003-1733-267X, Vasilieva E. Yu. ORCID: 0000-0002-6310-7636, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Spector A. V. ORCID: 0000-0001-6190-6808.

**Received:** 04.11.2019 **Revision Received:** 14.11.2019 **Accepted:** 15.11.2019

**For citation:** Zhuravlev K. N., Vasilieva E. Yu., Sinitsyn V. E., Spector A. V. Calcium score as a screening method for cardiovascular disease diagnosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):153–161. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-153-161



Кальциноз коронарных артерий является характерным биомаркером атеросклеротического поражения и достаточно часто выявляется при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Стандартизованным методом оценки кальциноза коронарных артерий является кальциевый индекс (КИ), который прост для выполнения, не требует в/в введения контрастного препарата и не имеет противопоказаний. Атеросклероз является основной причиной развития ишемической болезни сердца (ИБС), но несмотря на высокую смертность и степень инвалидизации единый скрининговый инструмент для выявления субклинически значимого атеросклероза еще не разработан и не принят повсеместно. КИ позволяет значительно улучшить стратификацию групп риска развития ИБС и более четко идентифицировать пациентов с высоким риском развития коронарных событий [1].

Целью данного обзора является обобщение современных данных о клиническом значении КИ с учетом результатов международных многоцентровых исследований, современных международных рекомендаций и дальнейших перспектив по более широкому применению исследования в кардиологической практике.

### **Морфогенез обызвествления атеросклеротической бляшки**

Морфологическим субстратом ИБС служит атеросклеротическая бляшка (АБ), приводящая к стенозированию просвета коронарных артерий, развитию тромбоза и некротических изменений миокарда.

Процесс обызвествления при атеросклерозе начинается уже во втором десятилетии жизни, сразу после формирования жировых полосок, и при микроскопии выявляется в виде небольших скоплений кристаллов [2].

Фосфат кальция (гидроксиапатит,  $\text{Ca}_3[\text{-(PO}_4)_2 \times \text{Ca(OH)}_2]$ ), 40% веса которого составляет кальций, образуется в пораженных коронарных артериях по механизму, аналогичному механизму активного формирования кости или ее ремоделированию [2]. В целом, результаты исследований подтверждают идею о том, что атеросклеротическое обызвествление бляшек — это не пассивная адсорбция кальция, а организованный и регулируемый процесс, во многом сходный с процессом костеобразования. Благодаря электронной микроскопии была подтверждена теория, согласно которой гидроксиапатит образуется в везикулах, которые высвобождаются из клеток артериальной стенки, аналогично тому, как матричные везикулы высвобождаются из хондроцитов при формировании костной ткани, а матричные везикулы и апоптотные тела, оставшиеся от погибших пенистых и гладкомышечных клеток, служат местами отложений кальция.

Bostrom K, et al. [3] первыми идентифицировали костный морфогенетический белок-2а, являющийся фактором остеобластной дифференцировки клеток в кальцинированной АБ человека. Клетки, культивированные из сосудистой стенки, образовывали депозиты кальция, подобные тем, которые образуются в культурах костных клеток, и реагировали на трансформирующий фактор роста  $\beta$ . Стали известны другие белки из группы костных морфогенетических белков (КМБ) КМБ2 и КМБ4, которые являются остеогенными факторами дифференциации в атеросклеротически обызвествленных стенках сосудов [4]. Относительно недавно были обнаружены генетические детерминанты кальцификации артериальной стенки [5]. Доказано существование определенных типов микроРНК (miRs), которые регулируют процесс кальциноза в гладкомышечных клетках на генетическом уровне, а также участвуют в обызвествлении стенок сосудов, регулируя функции других клеток [6, 7]. Существует несколько типов miRs (miR-125b, miR-133 и miR-204), которые регулируют процессы обызвествления гладкомышечных клеток.

**Роль кальция в стабилизации АБ.** Роль минерализации в патогенезе и судьбе АБ противоречива. Считается, что обызвествление АБ способствует ее укреплению, чтобы предотвратить разрыв. Кальцинированные и фиброзные изменения стенок являются достаточно прочными, а биомеханические данные свидетельствуют о том, что обызвествленные участки бляшек редко оказываются в местах ее разрыва [8]. Стабильность кальцинированных поражений была доказана *in vivo* с помощью внутрисосудистого ультразвука. Например, если на бляшке образуется кальцинированная покрышка, то она становится примерно в пять раз плотнее нормальной стенки сосуда и очень устойчива к разрыву. Однако в краткосрочной перспективе это может привести к увеличению натяжения на участке между плотной покрышкой и соседней интимой, и именно здесь, на границе между кальцинированным и некальцифицированным атеросклеротическим поражением, часто возникает разрыв [9]. Хотя расслойка стенки, которая возникает при ангиопластике, не является моделью разрушения АБ, локальный кальциноз, как правило, является основной причиной диссекции после растяжения стенки артерии и может влиять на длину и выраженность диссекции. Одна из теорий заключается в том, что при обширном обызвествлении и фиброзе сосуда эти слабые стороны могут быть устранены, а риск разрыва, соответственно, уменьшается [10]. Авторы предполагают, что бляшка оказывается менее склонной к разрыву только при обширной кальцификации стенки, тогда как ранняя или промежуточная стадии кальцификации могут фактически повысить уязвимость АБ. Это объясняет, почему кальциноз сам по себе не является идеальным

Таблица 1

## Риск коронарных событий в зависимости от степени кальциноза коронарных артерий

Кальциевый индекс	Большие коронарные события			Любые коронарные события		
	Количество событий/ пациентов	Относительный риск (95% ДИ)	p	Количество событий/ пациентов	Относительный риск (95% ДИ)	p
0	8/3409	1,00		15/3409	1,00	
1-100	25/1728	3,89	<0,001	39/1728	3,61	<0,001
101-300	24/752	7,08	<0,001	41/752	7,73	<0,001
>300	32/833	6,84	<0,001	67/833	9,67	<0,001

прогностическим показателем риска разрыва бляшек в гетерогенных популяциях [10].

**Кальциевый индекс.** В 1990г Agatston AS, et al. предложили стандартизованный метод оценки кальциноза коронарных артерий, названный его именем [11]. Изначально кальциевый индекс оценивался с помощью электронно-лучевой томографии, однако мультиспиральная КТ (МСКТ) постепенно заменила устаревший метод и сейчас является методом выбора для оценки кальциноза коронарных артерий.

Показатель рассчитывается на изображениях как сумма площади включений кальция плотностью выше 130 ед.Х. (единиц Хаунсфилда), умноженная на фактор плотности. Фактор плотности зависит от максимального показателя плотности в зоне интереса: фактор 1 130-199 ед.Х., фактор 2 200-299 ед.Х., фактор 3 300-399 ед.Х., фактор 4 >400 ед.Х. Толщина среза, как правило, составляет 3 мм. Таким образом, участки с наибольшей плотностью имеют наибольший фактор плотности, что приводит к высокому КИ. Показатель может варьировать из-за артефактов свечения, которые могут завышать значения у маленьких по размеру кальцинатов. Поэтому важно соблюдать методику по ширине срезов и интервалам между срезами.

С 2004г начали проводиться исследования, доказывающие сильную прогностическую ценность КИ по сравнению с традиционными факторами риска. В 2005г исследование St. Francis Heart Study одним из первых показало значимую разницу в риске сердечно-сосудистых заболеваний, сравнивая пациентов с КИ>400 и пациентов с КИ=0, а также показало улучшение площади под кривой AUC с 0,69 до 0,79 при добавлении КИ к Фремингемской шкале риска (ФШР).

В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [12] авторы изучали коронарный кальций как предиктор коронарных событий в четырех этнических группах. Исследование было выполнено проспективно на выборке из 6814 мужчин и женщин в возрасте 45-54 лет. Было показано, что кальциноз коронарных артерий чаще встречается у мужчин, а “нулевой” КИ — у женщин (у 62% женщин). Дополнительно это исследование одним из первых на боль-

шой выборке показало, что оценка КИ является сильным предиктором ИБС и обеспечивает прогностическую информацию вне зависимости от других факторов риска (табл. 1).

На основании исследования MESA был разработан интернет-сайт (<http://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>), на котором можно произвести расчет перцентилей, введя данные о пациенте: КИ по Агатстону, возраст, пол и этническая принадлежность.

Существуют исследования, которые подтвердили возможность пересмотра классических групп риска по ФШР после проведения КИ. При этом группа риска, куда изначально относился пациент, менялась на более низкую или более высокую. Одно из таких исследований — RECALL study, Heinz Nixdorf Risk Factors Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle опубликовано в 2010г [13]. В нем приняло участие 4487 бессимптомных пациентов в возрасте 45-75 лет со средним сроком наблюдения 5 лет (5,1±0,3 года).

Были получены следующие результаты. Во-первых, в очередной раз статистически доказано, что с увеличением КИ растет риск развития коронарных событий. Например, в группе с КИ 100-399 средняя частота событий была приблизительно в 5 раз выше, чем у пациентов с КИ=0, а в группе с КИ>400 — в 10 раз выше. Во-вторых, доказана возможность реклассификации традиционных групп риска по результатам КИ. Например, в группе высокого риска по ФШР (>20%) реальная 10-летняя частота событий у пациентов с КИ<100 и 100-399 составила 4 и 11%, соответственно. Это позволяет их отнести в низкую и промежуточную группы риска по коронарным событиям. А в группе промежуточного риска по ФШР (10-20%) 10-летняя частота событий у пациентов с КИ<100 и 100-399 составила 3 и 6%, соответственно. Это также позволяет реклассифицировать данные группы пациентов в более низкую категорию риска (рис. 1).

Исследование Rotterdam [14] показало, что КИ улучшает классификацию риска ИБС у пожилых людей. Исследование включало 2028 бессимптомных участников (возраст 69,6±6,2 года). В течение среднего времени наблюдения 9,2 года произошло 135 тяжелых коронарных событий. Пациенты были клас-

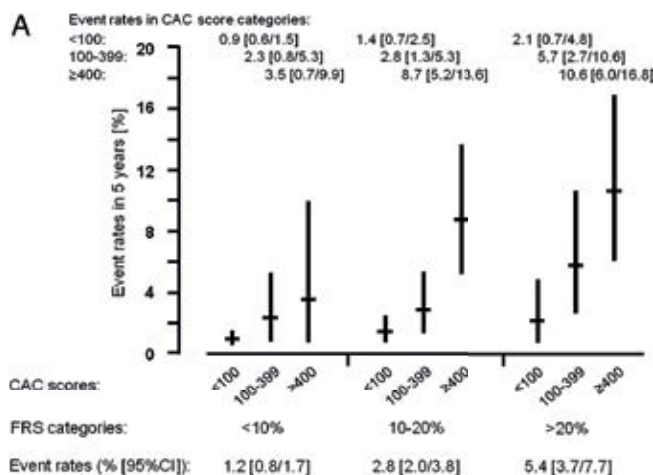


Рис. 1. Реклассификация групп риска по значениям КИ (Erbel R, et al. J Am Coll Cardiol. 2010).

сифицированы на низкие (<10%), промежуточные (от 10% до 20%) и высокие (>20%) 10-летние категории коронарного риска, основанные на модели риска ФШР. Однако было доказано, что такой инструмент, как КИ, может быть использован для более точного отнесения пациентов в ту или иную группу риска. Наиболее часто реклассификация проводилась для лиц, первоначально отнесенных к промежуточному риску по ФШР: из 451 пациента промежуточного риска 134 (30%) было отнесено в низкую группу риска, а 101 (22%) в высокую. Таким образом, у более чем половины пациентов группа риска была пересмотрена в более высокую или низкую категорию. В группе низкого риска 12% были реклассифицированы в промежуточную (11%) и высокую (1%) группы. В группе высокого риска 34% пациентов были реклассифицированы в промежуточную (29%) и низкую (5%) группы риска.

Интересным свойством оценки кальция является его высокая отрицательная прогностическая ценность. Различные исследования показали, что бессимптомные пациенты с нулевым уровнем КИ имеют низкий риск сердечно-сосудистых событий или смертности от всех причин в среднесрочной и долгосрочной перспективе. В большом ретроспективном обзоре был исследован КИ у 44052 пациентов: частота сердечно-сосудистых событий у пациентов с КИ=0 составила только 0,52% в течение 5,6 лет наблюдения [15]. С точки зрения первичного профилактического скрининга нулевой показатель КИ остается, возможно, единственным самым мощным “негативным фактором риска”. Выявление нулевого КИ может быть иметь потенциальное экономическое значение при соответствующем использовании.

#### Прогрессирование кальциноза коронарных артерий

С помощью КИ можно проследить степень прогрессирования атеросклероза коронарных артерий.

При анализе результатов исследования MESA увеличение значений КИ произошло у 5756 пациентов со средним интервалом в 2,4 года между двумя сканированиями [16]. Значение КИ увеличивалось примерно на 20-25% в год, а у 20% пациентов с КИ=0 в течение 4-5 лет появился кальциноз коронарных артерий (КИ>0). Также было отмечено, что прогрессирование кальциноза зависит как от исходных значений КИ, так и от других факторов.

В исследовании HNR оценивалась частота возникновения кальциноза коронарных артерий в течение 5 лет в группах мужчин и женщин, у которых КИ был равен 0 при первом обследовании. Вероятность возникновения кальциноза в течение 5 лет неуклонно возрастала с возрастом, с вероятностью в 23% у мужчин 45-49 лет и до 67% у мужчин 70-74 лет. У женщин вероятность была меньше: 15% в возрасте 45-49 лет и 43% в возрасте 70-74 лет [17]. Прогрессирование КИ было связано с более высоким риском инфаркта миокарда и смертности от всех причин.

Лучший прогноз по ИБС был выявлен для пациентов с “двойным нулевым КИ”, то есть КИ=0 как при первом исследовании, так и через 5 лет. В данном случае 10-летний риск возникновения ИБС составляет только 1,4%. Таким образом, повторное исследование КИ через 5 лет по-видимому имеет дополнительную прогностическую ценность [18].

#### КИ и назначение липидснижающей терапии

Согласно текущим рекомендациям по лечению повышенного уровня холестерина, по данным США, примерно половина взрослого населения для первичной профилактики атеросклероза имеет право на терапию статинами (58 млн взрослых, что на 13 млн больше по сравнению с предыдущими рекомендациями) [19]. Это приводит к разумным опасениям относительно чрезмерного использования статинов. Неоднократно высказывались предположения о разработке методов повышения точности оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, тем самым сужая область использования статинов.

В этом контексте КИ является не только высокоспецифическим маркером атеросклероза, но и эффективным инструментом для реклассификации рисков сердечно-сосудистых заболеваний. Кальциноз коронарных артерий отсутствует не только у бессимптомных лиц (до 50% среди бессимптомного взрослого населения США) [12], но и среди пациентов с высоким прогностическим риском на основе традиционных факторов риска (например, до 33% лиц с 3 факторами риска имеют КИ=0) [19]. Нулевой показатель КИ прогнозирует очень низкую 10-летнюю частоту коронарных событий: от 1,5% до 3,0% у симптомных пациентов и до 0,52% у бессимптомных пациентов, независимо от других факторов риска. Это ставит под вопрос целесообраз-

ность назначения превентивной статиновой терапии данной категории пациентов на протяжении 10-15 лет.

Nasir K, et al. [20] провели анализ влияния значений КИ на выбор групп пациентов для назначения статинов согласно рекомендациям ACC/AHA cholesterol treatment guidelines 2013. Оказалось, что у пациентов с КИ=0, которые находились в группе 10-летнего риска ASCVD между 5% и 7,5%, частота событий составила только 1,5%, а у пациентов с КИ>0 частота событий оказалась >7,5% (т.е. выше рекомендованного порога назначения статинов). Аналогичным образом, у пациентов с 10-летним риском ASCVD между 7,5% и 20%, КИ=0 был связан с частотой событий на уровне 4,5%, т.е. ниже порога в 7,5% для назначения статинов. Благодаря этому исследованию the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) рекомендует рассматривать КИ как дополнительный фактор для принятия решения о назначении статинов у пациентов 40-75 лет со средним 10-летним риском ASCVD от 5% до 20% [21].

В настоящее время в Европе стартовало большое рандомизированное исследование ROBINSCA (Risk or Benefit IN Screening for Cardiovascular Disease), в котором планируется достичь размера выборки в 33 тыс. пациентов. Затем методом случайного распределения 1:1:1 будет выделено три группы: группа наблюдения (без вмешательств), профилактическое лечение на основе отнесения к группе риска (назначение статинов на основе значения шкалы оценки сердечно-сосудистого риска SCORE  $\geq 10\%$ ) и профилактическое лечение на основе КИ (стандартная медицинская помощь для КИ<100, назначение статинов для КИ 100-399 и назначение статинов в сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) для КИ $\geq 400$ ). Это исследование уже стартовало и должно завершиться примерно в 2022г.

КИ может также иметь значение в решении о назначении ежедневного профилактического приема аспирина. Miedema MD, et al. [22] изучили потенциальную пользу приема аспирина у 4229 пациентов при анализе результатов MESA. Этот анализ показал, что прогнозируемый вред от применения аспирина будет больше при КИ=0 (число кровотечений превышает число предотвращенных случаев ASCVD), но преимуществ от приема аспирина, независимо от факторов риска, обладают пациенты с КИ>100. Эти данные также были использованы в рекомендациях SCCT для рассмотрения начала терапии аспирином у всех пациентов с КИ>100 [21].

#### **Влияние КИ на поведение пациента**

Реклассификация сердечно-сосудистого риска с помощью любого теста, включая КИ, приведет к клиническому результату, только если это окажет

влияние на поведение пациента или врача. В исследовании EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) [23] 2137 добровольцев были рандомизированы на группы, которым проводилось исследование КИ и которым не проводилось исследование. Через 4 года наблюдения было выявлено, что у пациентов группы с КИ оказались более благоприятными изменения артериального давления, уровня липопротеидов низкой плотности и окружности талии, а также более низкие показатели риска по ФШР, по сравнению с другой группой. Расходы на медицинское обслуживание в группе с КИ были аналогичны расходам в группе без КИ, при этом сниженные затраты у пациентов с КИ=0 компенсировались увеличением расходов у пациентов с КИ $\geq 400$ .

В метаанализе 6 исследований, включающих 11256 пациентов, со средним периодом наблюдения от 1,6 до 6 лет, Gupta A, et al. [24] показали, что у пациентов с КИ>0 значительно выше шансы для начала приема аспирина, начала и продолжения приема гиполипидемических препаратов, начала приема антигипертензивных препаратов, увеличения физических нагрузок и изменения диеты, чем у пациентов с КИ=0. Результаты сохранялись даже после коррекции по демографическим факторам и сердечно-сосудистым факторам риска.

#### **КИ в международных рекомендациях**

Официальное признание значимости КИ произошло в 2010г с его включением в руководство ACCF/АНА Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults и присвоением ему 2А класса рекомендаций. Согласно документу, КИ рекомендуется использовать у асимптомных пациентов промежуточного риска ИБС (10-20% 10-летнего риска по ФШР) и у всех пациентов с диабетом старше 40 лет.

Критерии 2010г Appropriate Use Criteria (пересмотрены в 2013г) указывают на использование кальциевого индекса у пациентов промежуточного риска и у пациентов низкого риска с отягощенным семейным анамнезом. Далее в 2013г авторы рекомендаций ACC/АНА Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk предположили, что КИ, вероятно, является самым эффективным инструментом оценки риска у пациентов с промежуточным риском [25], и оставило класс рекомендаций 2Б, для пациентов, у которых затруднительно оценить риск или однозначно принять решение о назначении статинов. Также в 2013г ACC/АНА Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults указывает на то, что повышенный показатель КИ ( $\geq 300$ ) может быть “дополнительным фактором” (класс 2Б) для принятия решения о лечении гиперлипидемии [26]. В 2016г European Society of



Таблица 2

## Рекомендации по применению КИ

Рекомендации	Группа пациентов	Класс рекомендаций
2010 ACC/AHA Risk Guidelines	10-20% промежуточный риск Диабетики >40 лет 6-10% низкий — промежуточный риск	Ila Ila Iib
2010 Appropriate Use Criteria (пересмотрены в 2013)	10-20% промежуточный риск Низкий риск с семейным сердечно-сосудистым анамнезом Высокий риск Низкий риск	Обосновано Обосновано Сомнительно Не обосновано
2013 ACC/AHA Cholesterol and Risk Guidelines	Неопределенный риск после использования традиционных методов стратификации	Iib
2016 ESC Cardiovascular Disease Prevention Guideline	Группа риска в пределах 5-10% по шкале SCORE (КИ может рассматриваться как модификатор риска)	Iib
2017 expert consensus statement from the SCCT	Пациенты 40-75 лет с 5-20% 10-летним риском ASCVD Пациенты 40-75 лет с <5% риском и с отягощенным семейным анамнезом	

Таблица 3

## Шкала CAC-DRS

По шкале Агатстона		
	Са индекс	Риск
CAC-DRS 0	0	Очень низкий
CAC-DRS 1	1-99	Умеренный риск
CAC-DRS 2	100-299	Умеренно повышенный риск
CAC-DRS 3	>300	Средний или выраженный риск
Визуальная оценка		
	Са индекс	Риск
CAC-DRS 0	0	Очень низкий
CAC-DRS 1	1	Умеренный риск
CAC-DRS 2	2	Умеренно повышенный риск
CAC-DRS 3	3	Средний или выраженный риск

**Примечание:** примеры применения шкалы CAC-DRS:

Шкала Агатстона = **A** Количество пораженных артерий = **N**

- |                                         |               |
|-----------------------------------------|---------------|
| 1. CAC 0                                | CAC-DRS A0    |
| 2. CAC 1-99 в стволе ЛКА, ПНА и ОА      | CAC-DRS A1/N3 |
| 3. CAC 100-299 в ПНА, ОА и ПКА          | CAC-DRS A2/N3 |
| 4. CAC >300 в стволе ЛКА, ПНА, ОА и ПКА | CAC-DRS A3/N4 |

Cardiology Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice включило КИ в 2Б класс рекомендация для оценки риска у бессимптомных пациентов [27]. В последнем руководстве Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) за 2017г рекомендовано рассмотреть назначение КИ (класс II рекомендаций) в контексте принятия клинических решений (конкретно для назначения липидснижающей терапии) для пациентов с 5-20% 10-летним риском ASCVD, а также для пациентов с риском <5%, но с отягощенным сердечно-сосудистым семейным анамнезом [21]. Суммарная информация по рекомендациям использования КИ приведена в таблице 2.

КИ не рекомендуется использовать у пациентов высокого риска, поскольку таким пациентам, как правило, уже назначено лечение или проводятся другие методы обследования.

В 2018г была введена международная схема описания коронарного кальция CAC-DRS (Coronary Artery Calcium Data and Reporting System) [28] и рекомендуется к использованию американскими Обществом сердечно-сосудистой томографии и Обществом торакальной радиологии, в т.ч. для принятия решения о липидснижающей терапии. Эта схема может применяться ко всем исследованиям КИ, в т.ч. для КТ ОГК без электрокардиографической (ЭКГ)-синхронизации (но с толщиной срезов 3 мм). Интерпретация может проводиться как визуально (V), так и количественно по методике Агатстона (A). Визуальная оценка достаточно субъективна и должна использоваться только опытным врачом рентгенологом при КТ ОГК без ЭКГ-синхронизации. Количество пораженных артерий обозначается буквой N, и может быть от 1 до 4 (табл. 3).

### Кальциевый индекс и КТ ОГК без ЭКГ-синхронизации

Высокое значение имеет возможность оценки коронарного кальция и определения категории риска при выполнении низкодозных КТ ОГК у пациентов при скрининге рака легкого (у лиц в возрасте от 55 до 80 лет, которые имеют историю курения в 30 пачек-лет и курили в течение последних 15 лет). При этом отсутствует необходимость проведения дополнительных сканирований с ЭКГ-синхронизацией. Более того, совместный подсчет КИ и скрининг рака легкого при выполнении всего одного сканирования может положительно сказаться на экономических особенностях скрининговых программ.

В систематическом обзоре и метаанализе Xie X, et al. [29] показали высокую сопоставимость подсчета КИ при КТ ОГК без ЭКГ-синхронизации со стандартной методикой КИ. Основываясь на пяти исследованиях, авторы пришли к выводу, что КТ без синхронизации дает достаточно надежный результат при

Таблица 4

**Исследования по сопоставимости значений КИ,  
полученных по классической методике с ЭКГ-синхронизацией и при КТ ОГК**

	Budoff, 2011	Einstein, 2010	Kim, 2008	Kirsch, 2011	Wu, 2008
Количество пациентов	50	492	128	163	483
% мужчин	-	44	100	78	66
Тип КТ	64-МСКТ	16-ОФЭКТ 16-ПЭТ/КТ	40-МСКТ	16- и 64-МСКТ	16-МСКТ
Толщина срезов	2,5	-	2,5	5/3,0	3,0
% нулевого КИ	34	65	57	70	54
Оценка КИ	КИ + 4 группы	6 групп КИ	КИ	Визуально	КИ 4 группы КИ
Референсный метод КИ	КИ + 4 группы	6 групп КИ	КИ	КИ	КИ 4 группы КИ
Коэффициент совпадения	$r=0,96$ $k=0,9$	$k=0,89$	$r=0,89$	$r=0,83$	$r=0,95$ $k=0,89$

сравнении с КТ с ЭКГ синхронизацией: коэффициент корреляции составил 0,83-0,96. Кроме того, на основе этих пяти исследований, включающих 34028 бессимптомных пациентов, авторы также могли сделать вывод о том, что у асимптомных пациентов, которые проходили скрининговое обследование по программе рака легких, увеличение группы КИ было связано с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти и с увеличением риска коронарных событий (табл. 4).

Hutt A, et al. проводили оценку КИ с использованием двухэнергетического компьютерного томографа с высоким питчем [30]. Было исследовано 185 пациентов, которым в дополнение к низкодозной КТ ОГК проводилась нативная КТ с ЭКГ синхронизацией. При КТ ОГК использовался высокий питч 3,0 и быстрое время сканирования 0,28 с, а для КИ использовалось пониженное напряжение на трубке 100 кВ и 112 мАс. Совпадение между двумя методиками подсчета было практически идеальным (показатель  $k=0,95$ , 95% ДИ 0,93-0,98). Однако ограничением метода является также небольшое количество пациентов и сложность в воспроизводимости данного исследования (скорость вращения трубки 0,28 с и высокий питч недоступны в одноэнергетических томографах).

По результатам исследования авторов данной статьи, в которое было включено 172 пациента с предварительным исключением из выборки всех “нулевых” значений КИ, коэффициент корреляции по значениям КИ, полученным с помощью двух методик получения изображений, оказался очень высоким и составил  $r=0,975$  ( $p<0,01$ ). Степень совпадения между двумя методами по отнесению пациентов в ту или иную группы сердечно-сосудистого риска оказалась практически идеальной со значением коэффициента  $k=0,846$  [31].

### Будущие направления

Во времена разработки метода Агатстона еще мало было известно о взаимосвязи обызвествления коронарных артерий, атеросклеротической бляшки с риском сердечно-сосудистых событий. Следует понимать, что степень точности оценки кальциноза может варьировать не только из-за параметров сканирования, но также и от плотности кальциевой бляшки и характера распределения кальция. Кроме того, некоторые исследования показали, что распределение КИ (в частности, количество коронарных артерий с обызвествленными АБ) улучшает прогностическую ценность значения КИ, с более высоким риском у пациентов с диффузным распределением бляшек по нескольким артериям [32].

При изменении параметров сканирования исследование КИ может быть выполнено с пониженной дозовой нагрузкой (до 0,5-1 мЗв), однако это требует соответствующей калибровки и сопоставления с классическим методом по Агатстону [33]. Кроме этого, у пациентов с КИ=0 при сканировании тонкими срезами могут быть выявлены микрокальцинаты, которые невозможно обнаружить при классической методике сканирования [34].

Потребность в новом методе оценки кальциноза коронарных артерий является предметом обсуждения. Новая шкала КИ может дополнительно включать экстракоронарный кальциноз, например, обызвествление аортального клапана, аорты и митрального клапана улучшают прогностическую оценку риска по инсульту и другим сердечно-сосудистым событиям [35].

Некоторые исследователи рассматривают кальциноз коронарных артерий как общий показатель атеросклеротического поражения организма человека, который может отражаться в общей продолжительности жизни. Возрастает интерес к роли каль-

циноза не только в прогнозировании исходов сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано, что кальциноз имеет прогностическую ценность в развитии онкологических заболеваний, хронических заболеваний почек, хронической обструктивной болезни легких и риска перелома шейки бедренной кости, независимо от возраста, пола и факторов риска [36]. КИ также является независимым предиктором деменции [37].

### Заключение

КИ считается одним из сильных инструментов прогнозирования риска развития коронарной болезни сердца. В связи с простотой выполнения, экономичностью и практически отсутствием противопоказаний, определение КИ получило широкое распространение, особенно, при скрининге у пациентов с подозрением на наличие ИБС.

На протяжении нескольких десятков лет накопилось большое количество доказательной информации не только о диагностической, но и прогностической ценности КИ. Данный метод в настоящее время с уверенностью занимает свою нишу среди методов по ранней доклинической диагностике ИБС, однако, несмотря на свою эффективность,

нередко остается в стороне и не принимается во внимание врачами клиницистами. Следует учесть, что метод включен в американские и европейские рекомендации по диагностике ИБС, он доказал свою высокую прогностическую ценность, особенно при КИ=0, и может служить отправной точкой в изменениях рекомендаций по назначению статинов бессимптомным пациентам. Подсчет КИ по КТ ОГК не уступает по точности стандартной методике по Агатстону с ЭКГ-синхронизацией как по абсолютным значениям, так и при отнесении пациентов к той или иной группе риска по КИ 0,1-100, 101-400, 401-1000 и >1000. Сочетание КТ ОГК (в том числе низкодозной) с подсчетом КИ может значительно усиливать значимость и эффективность скрининговых программ, не только с диагностической, но и с экономической точки зрения. Одновременное раннее выявление таких социально значимых заболеваний, как рак легких и ИБС, является перспективным этапом дальнейшего развития современной радиологии.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Sandfort V, Bluemke DA. CT calcium scoring. History, current status and outlook. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98:1:3-10. doi:10.1016/j.diii.2016.06.007.
- Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, et al. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:4:724-36. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302642.
- Bostrom K, Watson KE, Horn S, et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1993;91:1800-9. doi:10.1172/JCI116391.
- Liu W, Zhang Y, Yu C, et al. Current understanding of coronary artery calcification. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12:668-75. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.06.012.
- Pugliese G, Iacobini C, Blasetti C, Menini S. The dark and bright side of atherosclerotic calcification. *Atherosclerosis*. 2015;238:220-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.011.
- Leopold J. MicroRNAs regulate vascular medial calcification. *Cells*. 2014;3:963-80. doi:10.3390/cells3040963.
- Taibi F, Metzinger-Le Meuth V, Massy ZA, et al. miRNA-221 and miRNA-222 synergistically function to promote vascular calcification. *Cell Biochem Funct*. 2014;32:209-16. doi:10.1002/cbf.3005.
- Alexopoulos N, Raggi P. Calcification in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:681-8. doi:10.1038/nrcardio.2009.165.
- Lee CW, Kang SJ, Ahn JM. Edge dissection of calcified plaque as a possible mechanism for acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2014 Nov;38(4):503-9. doi:10.1007/s11239-014-1062-9.
- Mizukoshi M, Kubo T, Takarada S, et al. Coronary superficial and spotty calcium deposits in culprit coronary lesions of acute coronary syndrome as determined by optical coherence tomography. *Am J Cardiol*. 2013;112:34-40. doi:10.1016/j.amjcard.2013.02.048.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:4:827-32. doi:10.1016/0735-1097(90)90282-t.
- Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358:13:1336-45. doi:10.1056/NEJMoa072100.
- Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis. Heinz Nixdorf recall study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1397-406. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.030.
- Elias-Smale SE, Proença RV, Koller MT, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1407-14. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.029.
- Blaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, et al. Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):692-700. doi:10.1016/j.jcmg.2009.03.009.
- Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:4:434-44. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.027.
- Lehmann N, Möhlenkamp S, Mahabadi AA, et al. Effect of smoking and other traditional risk factors on the onset of coronary artery calcification: results of the Heinz Nixdorf recall study. *Atherosclerosis*. 2014;232:339-45. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.045.
- Lehmann N, Erbel R, Mahabadi AA, et al. Value of progression of coronary artery calcification for risk prediction of coronary and cardiovascular events: result of the HNR study (Heinz Nixdorf Recall). *Circulation*. 2018;137:665-79. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027034.
- Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med*. 2014;370:15:1422-31. doi:10.1056/NEJMoa1315665.
- Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to ACC/AHA cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1657-68. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.066.
- Hecht H, Blaha MJ, Berman DS, et al. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11:157-68. doi:10.1016/j.jcct.2017.02.010.
- Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:453-60. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000690.
- Shaw LJ, Min JK, Budoff M, et al. Induced cardiovascular procedural costs and resource consumption patterns after coronary artery calcium screening: results from the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1258-67. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.018.
- Gupta A, Lau E, Varshney R, et al. The identification of calcified coronary plaque is associated with initiation and continuation of pharmacological and lifestyle preventive therapies: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2017;10:833-42. doi:10.1016/j.jcmg.2017.01.030.
- Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:25:2935-59. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.005.

26. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:25:2889-934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
27. Piepoli MF, Hoes AW, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1-96. doi:10.1177/2047487316653709.
28. Hecht HS, Blaha MJ, Kazerooni EA, et al. CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12:185-91. doi:10.1016/j.jcct.2018.03.008.
29. Xie X, Zhao Y, de Bock GH, et al. Validation and Prognosis of Coronary Artery Calcium Scoring in Nontriggered Thoracic Computed Tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:4:514-21. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000092.
30. Hutt A, Duhamel A, Deken V, et al. Coronary calcium screening with dual-source CT: reliability of ungated, high-pitch chest CT in comparison with dedicated calcium-scoring CT. *Eur Radiol*. 2016;26:6:1521-8. doi:10.1007/s00330-015-3978-7.
31. Zhuravlev KN, Styazhkina OV, Vasilyeva EYu, et al. The diagnostic value of low-dose chest computed tomography for calcium score determining compared with the standard method and the results of computed tomography and selective coronary angiography. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):16-21 (In Russ.) Журавлев К.Н., Стяжкина О.В., Васильева Е.Ю., и др. Диагностическая ценность низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки для расчета кальциевого индекса по сравнению со стандартной методикой и с результатами компьютерной томографии и селективной коронарографии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):16-21. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-16-21.
32. Blaha MJ, Budoff MJ, Tota-Maharaj R, et al. Improving the CAC score by addition of regional measures of calcium distribution: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2016;9:1407-16. doi:10.1016/j.jcmg.2016.03.001.
33. Baron KB, Choi AD, Chen MY. Low radiation dose calcium scoring: evidence and techniques. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2016;9:12. doi:10.1007/s12410-016-9373-1.
34. Urabe Y, Yamamoto H, Kitagawa T, et al. Identifying small coronary calcification in noncontrast 0.5-mm slice reconstruction to diagnose coronary artery disease in patients with a conventional zero coronary artery calcium score. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23:1324-33. doi:10.5551/jat.35808.
35. Blaha MJ, Mortensen MB, Kianoush S, et al. Coronary artery calcium scoring: is it time for a change in methodology? *J Am Coll Cardiol Img*. 2017;10:923-37. doi:10.1016/j.jcmg.2017.05.007.
36. Handy CE, Desai CS, Dardari ZA, et al. The association of coronary artery calcium with noncardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2016;9:568-76. doi:10.1016/j.jcmg.2015.09.020.
37. Fujiyoshi A, Jacobs DR Jr, Fitzpatrick AL, et al. Coronary artery calcium and risk of dementia in MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005349. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005349.



<https://russjcardiol.elpub.ru>  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-162-168

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Легочная денервация в лечении легочной гипертензии: современное состояние метода и опыт клинического применения

Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Драпкина О. М., Концевая А. В., Гаврилова Н. Е., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении, прогноз пациентов как с первичной, так и вторичной легочной гипертензией остается неблагоприятным. Повышенная активность симпатической нервной системы — один из универсальных механизмов, участвующий в патогенезе легочной гипертензии. Денервация легочных артерий является новым малоинвазивным патогенетически обоснованным методом лечения. Преимущественно процедура денервации реализуется посредством радиочастотной абляции легочного ствола, в сосудистой стенке которого сконцентрирована большая часть нервных волокон симпатической нервной системы. В статье представлен современный обзор применения нового метода, анализ проведенных экспериментальных и клинических исследований, а также опыт клинического применения. Результаты исследований, в том числе, рандомизированных, продемонстрировали безопасность эндоваскулярной операции и ее положительное влияние на динамику как гемодинамических, так и клинических параметров.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, денервация легочных артерий, радиочастотная абляция.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Фещенко Д. А. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Руденко Б. А. — д.м.н., врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0346-9069, Шаноян А. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3119-6758, Драпкина О. М. — профессор, д.м.н., член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-

0002-4453-8430, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Гаврилова Н. Е. — д.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0001-8963-5325, Шукуров Ф. Б. — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Васильев Д. К. — лаборант-исследователь отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2602-5006.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
dfeshenko@gnicpm.ru

ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ДЛА — денервация легочных артерий, ДПГ — диастолический пульмональный градиент, ЛА — легочные артерии, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛС — легочный ствол, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МК — митральный клапан, МСАПН — мышечная симпатическая активность периферических нервов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, РЧА — радиочастотная абляция, СНС — симпатическая нервная система, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 01.11.2019

Рецензия получена 11.11.2019

Принята к публикации 11.11.2019



**Для цитирования:** Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Драпкина О. М., Концевая А. В., Гаврилова Н. Е., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К. Легочная денервация в лечении легочной гипертензии: этапы развития метода и опыт клинического применения. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):162-168

doi:10.15829/1560-4071-2019-12-162-168



## Pulmonary artery denervation in patients with pulmonary hypertension: present state and clinical experience

Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Gavrilova N. E., Shukurov F. B., Vasiliev D. K.

Despite treatment advances, the prognosis of patients with both primary and secondary pulmonary hypertension (PH) remains unfavorable. The increased activity of the sympathetic nervous system is one of the universal mechanisms involved in the PH pathogenesis. Pulmonary artery denervation is a novel minimally invasive pathogenetic method of PH treatment. The denervation procedure is mainly implemented by using radiofrequency ablation of the pulmonary trunk, where most sympathetic nerve fibers are located. In this article we present an overview and analysis of the present state, results of various experimental and clinical studies, as well as clinical experience. The results of studies demonstrated the safety of endovascular surgery and its beneficial effect on both hemodynamic and clinical parameters.

**Key words:** pulmonary hypertension, pulmonary artery denervation, radiofrequency ablation.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

National Medical Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0003-0346-9069, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-3119-6758, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Gavrilova N. E. ORCID: 0000-0001-8963-5325, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006.

**Received:** 01.11.2019 **Revision Received:** 11.11.2019 **Accepted:** 11.11.2019

**For citation:** Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Shanoyan A. S., Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Gavrilova N. E., Shukurov F. B., Vasiliev D. K. Pulmonary Artery Denervation for Pulmonary Hypertension: stages of development and clinical experience. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):162-168. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-162-168

Денервация легочных артерий (ДЛА) является новым малоинвазивным методом лечения легочной гипертензии (ЛГ), к которому обращено пристальное внимание как научного сообщества, так и практикующих врачей. Считается, что действие ДЛА направлено на снижение стимулирующего влияния симпатической нервной системы (СНС) на легочное сосудистое русло. Механизмы повышенной активности СНС при ЛГ остаются до конца не ясными, однако имеются аналогии с патофизиологическими процессами, ассоциированными с развитием и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [1].

Согласно экспериментальным данным, при растяжении сосудистой стенки одной из крупных дочерних ветвей легочной артерии (ЛА) и полном закрытии ее просвета резко повышается сопротивление и легочное давление [2, 3]. При этом конечно-диастолическое давление в левом и правом желудочках, давление в аорте и сердечный выброс остаются неизменными. Эти наблюдения позволили предположить, что барорецепторы расположены близко к бифуркации ЛС и вовлечены в рефлекторную дугу пульмо-пульмонального рефлекса [3].

Барорецепторы — это разновидность механорецепторов, которые располагаются в кровеносных сосудах млекопитающих: их задача улавливать колебания давления, преобразовывать раздражения в нервные импульсы и передавать их в центральную нервную систему. Различают артериальные (функционирующие в условиях высокого давления) и венозные (функционирующие в условиях низкого давления) барорецепторы. Венозные барорецепторы локализованы возле интимы [2]. Сенсорные окончания артериальных барорецепторов в большинстве случаев расположены в адвентициальном слое сосудистой стенки. Вот почему так принципиально важно удалить всю адвентицию и часть медию для достижения полного прекращения функционирования этих рецепторов. В эксперименте после проведения полноценной хирургической симпатэктомии с рассечением адвентиции растяжение сосудистой стенки не приводило к возрастанию сопротивления. Таким образом, эти исследования подтвердили тот факт, что повышение давления в ЛА является рефлекторной реакцией на раздражение барорецепторов, расположенных в крупных ветвях ЛА.

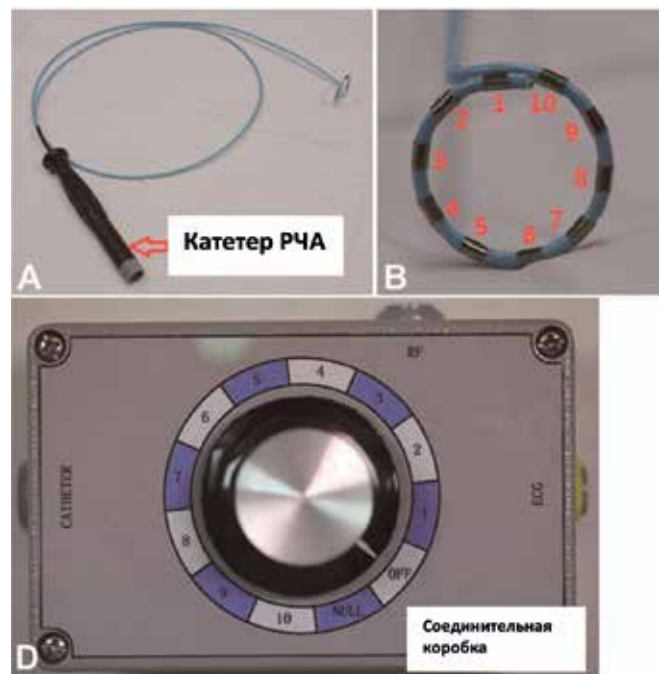
Однако проведение открытой хирургической симпатэктомии не получило широкого применения в клинической практике, и, в первую очередь, из-за высокого риска осложнений, как непосредственно после вмешательства, так и в отдаленном периоде наблюдения. В связи с этим, новый этап в развитии ДЛА подразумевал разработку и внедрение малоинвазивных эндоваскулярных методов симпатической

денервации, суть которых заключалась бы в селективной деструкции нервных сплетений без повреждения соседних анатомических структур.

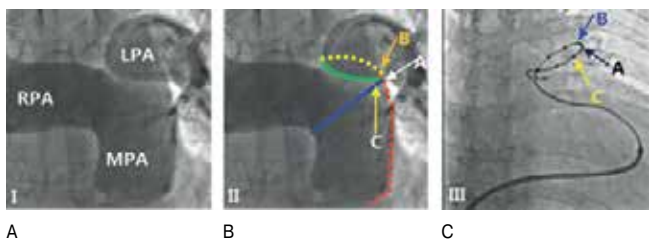
### Экспериментальные исследования

Накопленные научные данные позволили начать серию экспериментов по использованию радиочастотной абляции (РЧА) ЛА на собаках [4]. В ходе предварительных исследований были определены: оптимальная зона для проведения радиочастотного воздействия (<2 мм проксимальнее области бифуркации ЛС) и степень перекрытия просвета легочного сосуда, при которой можно ожидать значительный рост сопротивления и давления. Ученые раздували баллонный катетер в левой междолевой ЛА, после чего наблюдали резкое повышение давления в ЛА и правом желудочке, продолжающееся в течение 10 мин и достигающее своего пика на 5 мин.

Далее выполнялась циркулярная РЧА. Для осуществления этого воздействия был специально создан генератор и катетер (рис. 1). С целью исключения риска перфорации сосудистой стенки и обеспечения плотного контакта кончик катетера был сконфигурирован по типу лассо с 10 электродами на поверхности (ширина электрода 0,75 мм, расположены электроды друг от друга на расстоянии 2 мм). Также исследова-



**Рис. 1 (А, В, D).** 7,5 Fr катетер для проведения РЧА и соединительная коробка. (А) (В) Катетер имеет коническое тело с диаметром рабочей части электрода 5Fr, кончик катетера по типу лассо с 10 электродами на поверхности (ширина электрода 0,75 мм, расположены электроды друг от друга на расстоянии 2 мм). (D) На соединительной коробке имеется ручка-переключатель, с помощью которой включается поэтапная подачи энергии на каждый электрод. **Примечание:** модифицировано из Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1092-1100.



**Рис. 2.** Ангиопульмонография, позиционирование электродов и операция денервации. **А:** прямая и краниальная позиции при проведении ангиопульмонографии. **В:** красной линией обозначена боковая стенка ЛС, синей линией обозначена передняя стенка левой легочной артерии (ЛЛА), эти две линии пересекаются в точке а; точка b является точкой пересечения желтой (задняя стенка ЛЛА) и красной линией, которая находится в 1-2 мм кзади от точки а; зеленая линия начинается от нижней стенки правой легочной артерии (ПЛА) и заканчивается в точке а, а точка с находится на этом же уровне, только на 1-2 мм впереди от точки а. **С:** Катетер для РЧА с 10 электродами на конце позиционирован в дистальной порции ЛС, электроды катетера а, b, с расположены напротив точек а, b и с, соответственно [11].

**Примечание:** модифицировано из Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002837. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

тели представили размерный ряд данных катетеров в зависимости от диаметра целевой артерии. Катетер напрямую подключается к генератору, у которого имеется механизм поочередной подачи энергии на каждый электрод, регулируемый с помощью переключателя. Параметры абляции заранее выставлены производителями: температура 50° С, энергия ≤10 Вт, сопротивление <140 Ω, продолжительность 20 сек.).

Процедура прошла успешно во всех случаях, вероятных осложнений (смерти, перфораций острого тромбоза) зафиксировано не было. Средняя продолжительность операции составила 18,6 мин. При этом после проведения РЧА удалось достигнуть снижения гемодинамических параметров по данным катетеризации правых отделов сердца: среднего давления в легочной артерии (срДЛА) на 13,3 мм рт.ст., легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) на 601 дин·сек·см<sup>-5</sup>. Однако в исследовании был ряд ограничений. В первую очередь, механизм раздувания баллонного катетера имеет огромное значение. В данном исследовании раздувание баллона происходило одновременно с достижением диаметра, соответствующего диаметру целевого сосуда. При этом возникающая окклюзия приводила к перераспределению объема и последующему растяжению ЛС и последующей вазоконстрикции. Однако постепенное раздувание с нарастанием давления нагнетания и превышением баллоном истинного диаметра дочерней ЛА само по себе может спровоцировать вазоконстрикцию и как следствие повышение давления в ЛА и систолического давления правого желудочка без участия барорецепторов области бифуркации ЛС. Вторым и не менее важным ограничением исследова-

ния явилось то, что не были представлены гистологические подтверждения изменений тканей после катетерного лечения.

Последующие исследования продемонстрировали характерные повреждения нервных волокон после РЧА [5], стойкость гипотензивного эффекта [6] и потенциальное ингибирующее влияние на активность РААС [7].

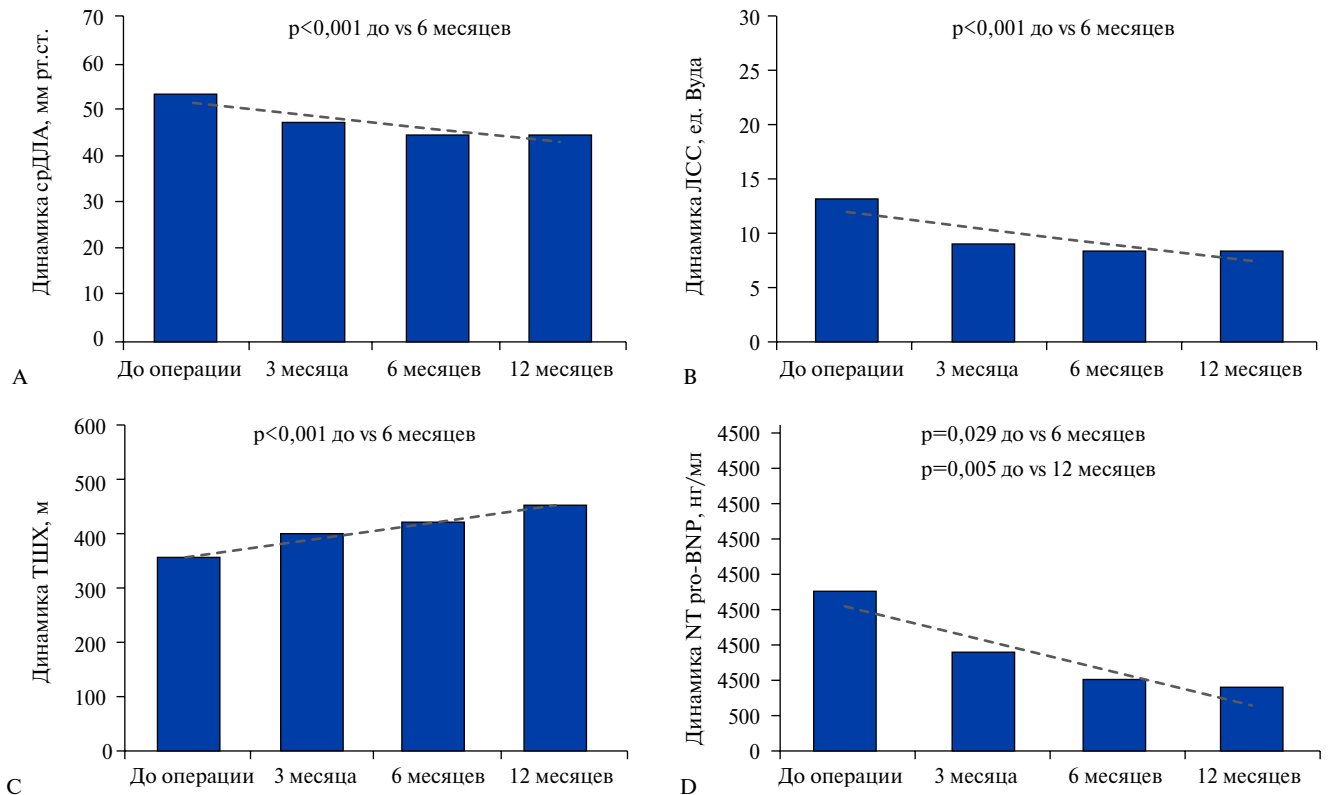
В то же время, экспериментальные модели в полной мере не отражают патологические процессы, возникающие при длительно протекающей хронической ЛГ. И сложно было предсказать, каков эффект будет при применении этого метода у пациентов с ЛГ. Совсем не ясно, как долго будет сохраняться эффект после операции, если уже имеются сведения о наличии феномена реинервации [8]. Однако стоит признать, что метод смог продемонстрировать свою безопасность и предоставил веские основания целесообразности его применения в лечении пациентов с ЛАГ, в патогенезе которой симпатикотония играет одну из важных ролей.

Эти факты, а также развитие в последнее время ренальной денервации в лечении резистентной ЛГ стали ключевыми для начала исследований легочной денервации у пациентов с ЛАГ [9].

#### Клинические исследования ДЛА у пациентов с ЛГ

В первое пилотное нерандомизированное одноцентровое исследование PADN-1, проведенном Chen SL, et al. (2013) [10] включили 21 пациента с рефрактерной к терапии ЛАГ. 13 пациентам была проведена РЧА ЛА в области бифуркации ЛС и устьев правой и ЛА (рис. 2). В этом исследовании был использован ранее упоминавшийся генератор и катетер. Операция считалась успешно выполненной, если удавалось достигнуть снижения срДЛА >10 мм рт.ст. при отсутствии осложнений. Технический успех операции составил 92%. Через 3 мес. наблюдения срДЛА снизилось на 19 мм рт.ст. (с 55±5 мм рт.ст. до 36±5 мм рт.ст., p<0,01), а также возросла толерантность к физическим нагрузкам по данным теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). Однако на результаты и выводы этого исследования с остороженностью отреагировало научное сообщество, прежде всего, из-за малой выборки пациентов, отсутствия рандомизации, короткого периода наблюдения и несоблюдения этических норм (отмена рекомендуемой медикаментозной терапии перед проведением операции).

Однако исследование продолжилось и была начата 2 фаза, результаты которой были опубликованы в 2015г [11]. В этой фазе проводился анализ влияния РЧА ЛА на гемодинамические (срДЛА, ЛСС), функциональные (дистанция ТШХ, уровень NT pro-BNP) и клинические параметры (функциональный класс ЛГ по классификации Всемирной организации здравоохранения) у 66 пациентов с ЛГ различной этиоло-



**Рис. 3 (А, В, С, D).** Динамика изменений параметров срДЛА (А), ЛСС (В), ТШХ (С) и NT pro-BNP (D). Через 6 месяцев после ДЛА наблюдалось достоверно значимое улучшение всех исследуемых параметров, без существенной динамики в промежутке между 6 месяцами и 1 годом наблюдения.

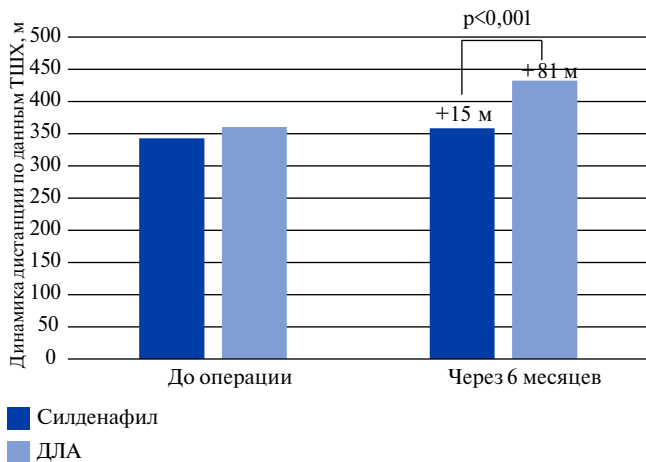
**Примечание:** модифицировано из Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002837.

гии. Все вмешательства прошли без осложнений, основным побочным эффектом процедуры стали боли за грудиной, возникающие в 71,2% случаев. Однако переносимость этих болевых ощущений была хорошей и ни в одном случае не потребовалось назначения седативных и обезболивающих препаратов. Технический успех процедуры составил 93,9%. Предикторами безуспешности операции явились систолическое ДЛА ( $p=0,022$ ), срДЛА ( $p=0,011$ ) и наличие перикардиального выпота ( $p=0,036$ ). Через 6 мес. среднее давление снизилось с  $53 \pm 19$  мм рт.ст. до  $44,8 \pm 16,4$  мм рт.ст. ( $p<0,001$ ), дистанция ТШХ увеличилась в среднем на 94 м (рис. 3). В 62,3% случаев удалось достигнуть снижения функционального класса ЛГ. Этот эффект сохранялся в течение года наблюдения и никак не был связан с принимаемой в послеоперационном периоде медикаментозной терапией, так как прием ЛАГ-специфической терапии был отменен сразу после операции. В послеоперационном периоде с целью профилактики тромбоэмболических осложнений исследователи назначали варфарин с рекомендацией достижения целевого уровня международного нормализованного отношения в пределах 1,5-2,5, в случае наличия противопоказаний к назначению варфарина была рекомендо-

вана двойная антиагрегантная терапия (75 мг клопидогрел и 100 мг аспирин). Однако в статье отсутствовала информация о длительности назначаемого курса антикоагулянтной терапии. В сравнении с 1 фазой подверглись изменениям параметры аблации: в основном, это касалось длительности аблации. В области устьев правой и левой ЛА длительность составила 240 сек., в области бифуркации ЛС — 120 сек. В течение всего периода наблюдения, который составил 1 год, частота развития неблагоприятных событий, связанных с прогрессированием ЛАГ и правожелудочковой сердечной недостаточности (СН), составила 15,2% (включая 6 смертей). Ряд авторов предполагает, что некоторые из этих смертей могли быть связаны с отменой исследователями лекарственных средств с доказанной клинической эффективностью [12].

Необходимо отметить, что в данном исследовании были включены пациенты с ЛГ различной этиологии (1, 2 и 4 группы в модификации Simonneau G, et al. (2004)) и патогенеза. И во всех группах наблюдалось достоверно значимое снижение гемодинамических и клинических параметров после РЧА ЛА, что может говорить об универсальности такого патогенетического механизма как симпатикотомия. Однако





**Рис. 4.** Динамика изменений дистанции по данным ТШХ в течение периода наблюдения в группе силденафила (+фиктивная операция) и ДЛА. Достоверно значимый рост пройденной дистанции на 81 м в группе ДЛА против 15 м в группе силденафила.

имеет ли этот механизм важную роль в возникновении ЛГ или же является следствием развивающейся СН следует еще изучить.

Тем не менее, китайские ученые не остановились на достигнутом и инициировали новое проспективное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) PADN-5 [13]. Перед собой исследователи поставили цель изучить эффективность и безопасность РЧА ЛА у наиболее сложной в плане лечения когорты пациентов с комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ, обусловленной патологией левых камер сердца. В большинстве случаев появление ЛГ на фоне ХСН происходит в результате неспособности левых камер сердца справиться с объемом поступающей крови. Нарастание давления заполнения левого желудочка приводит к пассивному росту венозного легочного давления. При этом ЛСС не меняется (“пассивная” посткапиллярная ЛГ). Однако приблизительно у 30% пациентов ЛСС повышается выше нормальных значений, что, по мнению ряда авторов, обусловлено наличием вазоспастического компонента на прекапиллярном уровне, и это т.н. реактивная, или комбинированная, ЛГ. Гипотеза авторов исследования строилась на возможности воздействия на обратимый прекапиллярный компонент посредством ДЛА, поэтому в исследование включали пациентов с преимущественно реактивной ЛГ, соответствующих по данным катетеризации правых отделов сердца следующим гемодинамическим параметрам: срДЛА >25 мм рт.ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) >15 мм рт.ст. и ЛСС >3 ед. Вуда.

В исследовании приняли участие 4 медицинских центра Китая. Общее количество пациентов, подвергшихся рандомизации, составило 98. Из них 48 пациентам была выполнена РЧА ЛА (1 группа), 50 пациен-

там — фиктивная процедура (sham-procedure) (2 группа), при которой абляционный катетер доставлялся до области бифуркации ЛС, подключался к генератору, включался звук, имитирующий выполнение воздействия, однако абляция не выполнялась. При этом, той же группе назначался силденафил в начальной дозе 60 мг/сут. с увеличением дозы до 120 мг/сут. через неделю после включения. По аналогии с предыдущими исследованиями, прибор для выполнения РЧА и параметры абляции оставались прежними, однако несколько поменялась область воздействия. При проведении эксперимента на собаках было выявлено, что именно по левой боковой стенке ЛС проходит крупный нервный ствол и в области перехода терминального отдела ЛС в устье левой ЛА этот нервный ствол расположен наиболее близко к интиму, именно этот анатомический факт предопределил зону вмешательства [14]. Результаты исследования оценивались по 2 критериям: клиническая эффективность и безопасность. Первичной конечной точкой эффективности являлась величина изменения дистанция ТШХ через 6 мес. наблюдения, вторичной конечной точкой эффективности являлась величина снижения ЛСС по данным катетеризации правых отделов сердца через 6 мес. Конечная точка безопасности — частота развития тромбоэмболических осложнений в исследуемой и контрольной группах в течение периода наблюдения. Ухудшением клинического течения болезни считалось возникновение следующих неблагоприятных событий: прогрессирование СН на фоне терапии, повторные госпитализации по поводу прогрессирования СН, необходимость в проведении трансплантации комплекса сердце-легкие, смерть от всех причин. Группы были сопоставимы по основным показателям. Через 6 мес. в 1 группе отмечено достоверное увеличение величины дистанции ТШХ на 83 м, во 2 группе — на 15 м (95% ДИ: 38,2–98,8;  $p<0,001$ ) (рис. 4). Аналогичные данные были получены в отношении ЛСС и диастолического пульмонального градиента (ДПГ). В 1 группе РЧА ЛА привела к существенному снижению среднего ЛСС с 6,4 до 4,2 ед. Вуда и ДПГ с 10,9 до 6,8 мм рт.ст., в то время как в группе фиктивного вмешательства в сочетании с силденафилом значимого снижения этих показателей выявлено не было. Одна из интересных находок исследования: после проведения РЧА ЛА наблюдалось снижение уровня ДЗЛА. Первоначально авторы исследования имели опасения в отношении возможного роста ДЗЛА после РЧА, так как снижение сопротивления неизбежно приведет к снижению срДЛА и увеличению преднагрузки на и так скомпрометированные левые отделы [15, 16]. Однако их опасения не оправдались, и выявленное снижение ДЗЛА авторы связали с возможным положительным влиянием ДЛА на ремоделирование левого желудочка: уменьшение размеров и нормали-

зации межжелудочкового взаимоотношения. Анализ критериев безопасности показал, что в обеих группах была равная частота развития фатальной тромбоэмболии (по 1 на каждую группу), однако в 1 группе частота наступления неблагоприятных событий была достоверно ниже в сравнении с 2 группой (8 и 20, соответственно,  $p=0,014$ ).

Стоит отметить, что в дизайне и гипотезе исследования PADN-5 имелись существенные ограничения. Пациенты были включены в исследование с впервые возникшими симптомами СН, а подбор терапии проводился уже после рандомизации. Дополнительное назначение силденафила в группе фиктивного вмешательства кажется не вполне разумным, если принимать во внимание, что этот препарат не обладает доказанной эффективностью в отношении ЛГ 2 группы и приводит к отсутствию “ослепления” в РКИ. В то же время, это исследование открывает новые возможности для дальнейшего развития ДЛА. И в первую очередь, это касается возможности более избирательного, а не слепого, воздействия на нервные структуры. В 2017г коллектив авторов из Японии опубликовал клинический случай лечения пациентки с идиопатической ЛГ методом РЧА ЛА с применением системы картирования активности автономной нервной системы [17]. Таргетные воздействия позволяют достигнуть большей эффективности и избежать аблаций в зонах повышенного риска.

#### Опыт использования ДЛА в России

В России первая операция РЧА ЛА была выполнена в 2014г в ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России у больного с идиопатической ЛАГ. Технику проведения операции контролировал лично родоначальник метода Шаолианг Чен. В исследование было включено 3 пациента, период наблюдения составил 1 год. При анализе результатов лечения значимого положительного эффекта ни у одного из пациентов не было достигнуто.

Однако метод активно поддерживали сердечно-сосудистые хирурги крупных медицинских центров Кемерово, Новосибирска и Москвы. Перед ними стояла непростая задача выбора целевой когорты пациентов, у которой в большей степени можно было бы ожидать положительный эффект от операции, и инструментария для выполнения РЧА ЛА. На территории Российской Федерации не был доступен генератор радиочастотного воздействия и катетеры, разработанные в Китае. Инструментарий в большей части был заимствован у коллег-аритмологов. В 2016г Железнев С. И., и др. (2016) представили сравнительный анализ результатов лечения пациентов с высокой ЛГ на фоне диспластических пороков митрального клапана (МК) без и с использованием РЧА ЛА [18]. В группе РЧА коррекция порока митрального клапана происходила после эпикардиальной аблации ЛС

с использованием многофункционального радиочастотного электрода (AtriCure® Inc., West Chester, OH, США). При анализе данных у 30 включенных пациентов в раннем послеоперационном периоде в основной группе отмечено значимое снижение систолического (с  $82,1 \pm 12,9$  до  $39,7 \pm 8,1$  мм рт.ст.) и среднего (с  $48,1 \pm 10,2$  мм рт.ст. до  $29,8 \pm 4,4$  мм рт.ст.) давлений ЛА ( $p < 0,001$ ). В группе изолированной пластики МК также отмечено значимое снижение систолического (с  $78,2 \pm 14,2$  до  $45,2 \pm 10,9$  мм рт.ст.,  $p < 0,001$ ) давления, однако снижение среднего давления не достигло статистической значимости (исходное —  $45,3 \pm 12,4$  мм рт.ст., на 2-е сут. —  $36,2 \pm 15,6$  мм рт.ст.,  $p = 0,881$ ).

В 2016г в двух учреждениях (НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина, г. Новосибирск и НМИЦ профилактической медицины, г. Москва) стартовало исследование, целью которого было изучить эффективность и безопасность РЧА ЛА с использованием нефлюороскопической системы навигации у пациентов с резидуальной хронической тромбоэмболической ЛГ после операции тромбэндартерэктомии [19, 20]. 50 пациентов подверглись вмешательству. В раннем и отдаленном периодах наблюдения было зафиксировано достоверно значимое улучшение как гемодинамических, так и клинических параметров в отсутствии серьезных периоперационных осложнений.

Коллективом авторов под руководством д.м.н. Руденко Б. А. (НМИЦ Профилактической медицины, г. Москва) был предложен совершенно новый подход к выполнению ДЛА — криоденервация [21]. Преимущества этого метода заключаются в лучшей переносимости операции пациентами и низких рисках тромбоэмболических осложнений вследствие малой травматичности криовоздействия на эндотелий. В апробации метода участвовали пациенты с комбинированной ЛГ 2 группы. Были получены обнадеживающие результаты в отношении безопасности и эффективности предложенного метода.

Учитывая накопленные научные данные, ДЛА является перспективным методом лечения ЛГ, которому еще предстоит пройти непростой путь признания. Памятуя о не столь однозначном опыте применения ренальной денервации, кардиологическое сообщество выказывает некоторые опасения в отношении эффективности метода по следующим причинам:

1. Отсутствие ясного понимания механизмов реализации эффекта ДЛА (изолированный эффект на легочное сосудистое русло или наличие плеiotропного эффекта на всю сердечно-сосудистую систему).

2. Использование различных критериев в оценке эффективности метода (снижение среднего или систолического давления в ЛА более чем на 10 мм рт.ст. или же на 10%), отсутствие обоснований к такому выбору критериев.

3. Несовершенство техники выполнения операции: целесообразность таргетного подхода в проведении абляции ЛА с целью увеличения эффективности метода; выбор наиболее эффективных и в то же время безопасных параметров абляции.

4. Существенные ограничения в дизайне проведенных исследований.

В заключение необходимо отметить, что многочисленные эксперименты и исследования, включая

РКИ, смогли доказать безопасность и воспроизводимость метода. В ближайшее время ожидаются результаты крупных РКИ, которые смогут пролить свет на эффективность ДЛА и определить его место в лечении ЛГ.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- de Man FS, Tu L, Handoko ML, et al. Dysregulated reninangiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:780-9. doi:10.1164/rccm.201203-0411OC.
- Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, et al. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest*. 1980;77:525-30. doi:10.1378/chest.77.4.525.
- Laks MM, Juratsch CE, Garner D, et al. Acute pulmonary artery hypertension produced by distention of the main pulmonary artery in the conscious dog. *Chest*. 1975;68:807-13. doi:10.1378/chest.68.6.807.
- Chen SL, Zhang YJ, Zhou L, et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention*. 2013;22:269-76. doi:10.4244/EIJV9I2A43.
- Rothman AM, Arnold ND, Chang W, et al. Pulmonary artery denervation reduces pulmonary artery pressure and induces histological changes in an acute porcine model of pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002569. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002569.
- Zhou L, Zhang J, Jiang XM, et al. pulmonary artery denervation attenuates pulmonary arterial remodeling in dogs with pulmonary arterial hypertension induced by dehydrogenized monocrotaline. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2015;8:2013-2023. doi:10.1016/j.jcin.2015.09.015.
- Liu C, Jiang XM, Zhang J, et al. Pulmonary artery denervation improves pulmonary arterial hypertension induced right ventricular dysfunction by modulating the local renin-angiotensin aldosterone system. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;10:192. doi:10.1186/s12872-016-0366-4.
- Takachi T, Maeda M, Shirakusa T, et al. Sympathetic reinnervation of unilaterally denervated rat lung. *Acta Physiol Scand*. 1995;154:43-50. doi:10.1111/j.1748-1716.1995.tb09884.x.
- Leopold JA. Catheter-based therapies for patients with medication-refractory pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e003332. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003332.
- Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1092-1100. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.075.
- Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002837. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002837.
- Hoepfer MM, Gal   N. Letter by Hoepfer and Gal   regarding article, "Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study". *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003422. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003422.
- Zhang H, Zhang J, Chen M, et al. Pulmonary artery denervation significantly increases 6-min walk distance for patients with combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension associated with left heart failure: the PADN-5 study. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2019;12:274-84. doi:10.1016/j.jcin.2018.09.021.
- Zhou L, Zhang J, Jiang XM, et al. Pulmonary artery denervation attenuates pulmonary arterial remodeling in dogs with pulmonary arterial hypertension induced by dehydrogenized monocrotaline. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2015;8:2013-23. doi:10.1016/j.jcin.2015.09.015.
- Naeije R, Gerges M, Vachieri JL, et al. Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e004082. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004082.
- Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, et al. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation*. 2018;137:1796-810. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031608.
- Fujisawa T, Kataoka M, Kawakami T et al. Pulmonary artery denervation by determining targeted ablation sites for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10:e005812. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005812.
- Zheleznev SI, Demidov DP, Afanasiev AV, et al. Radiofrequency denervation of pulmonary artery in surgery of dysplastic mitral valve defects with severe pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(11):70-2. (In Russ.) Железнев С. И., Демидов Д. П., Афанасьев А. В., и др. Радиочастотная денервация легочной артерии при хирургической коррекции диспластических пороков митрального клапана с высокой легочной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2016;11:70-2. doi:10.15829/1560-4071-2016-11-70-72.
- Chernyavskiy AM, Edemskiy AG, Novikova NV, et al. Radiofrequency Pulmonary Artery Ablation for Treatment of Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy. *Kardiologiya*. 2018;58(4):15-21. (In Russ.) Чернявский А. М., Едемский А. Г., Новикова Н. В., и др. Применение радиочастотной абляции легочной артерии при лечении резидуальной легочной гипертензии после легочной эндартерэктомии. *Кардиология*. 2018;58(4):15-21. doi:10.18087/cardio.2018.4.10105.
- Rudenko BA, Feshchenko DA, Shanoian AS, et al. Endovascular treatment of the residual thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary thromboendarterectomy with the denervation system symplicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(2):43-8. (In Russ.) Руденко Б. А., Фещенко Д. А., Шаноян А. С., и др. Эндоваскулярное лечение пациентов с резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после операции легочной тромбэндартерэктомии с использованием системы денервации symplicity. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(2):43-8. doi:10.15829/1728-8800-2018-2-43-48.
- Feshchenko DA, Rudenko BA, Shanoian AS, et al. Cryoablation method for pulmonary artery sympathetic denervation in patients with pulmonary hypertension secondary to left sided heart disease: interventional technique, safety and results of the hospital phase. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):29-35. (In Russ.) Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шаноян А. С., и др. Криоденервация легочных артерий у пациентов с легочной гипертензией, обусловленной поражениями левых отделов сердца: техника вмешательства, безопасность и результаты госпитального этапа лечения. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):29-35. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-29-35.

https://russjcardiol.elpub.ru  
doi:10.15829/1560-4071-2019-12-169-174

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Роль *Helicobacter pylori* в механизмах кардио- и вазотоксичности

Авагимян А. А., Мкртчян Л. Г., Навасардян Г. А., Геворкян А. А., Ананян Э. А., Пашинян Н. Э., Абгарян К. Г.

Несмотря на длительное существование инфекционной теории развития сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероза в частности), данная концепция переживает настоящий бум, представляя собой весомый интерес.

В данной статье обсуждается вопрос роли высокоинвазивного бактериального канцерогена *H. pylori*, в механизмах, направленных на дестабилизацию сердечно-сосудистого гомеостаза. Роль данной бактерии в развитии атерогенного поражения артерий эластического и мышечно-эластического типа и/или дестабилизации уже существующей атеромы на сегодняшний день не представляет никаких сомнений. Доказательства в виде клинических исследований подробно описаны в статье.

**Ключевые слова:** кардиотоксичность, вазотоксичность, *H. pylori*, атерогенез.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Ереванский Государственный Медицинский Университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Республика Армения.

Авагимян А. А.\* — студент 5-го курса факультета общей медицины, ORCID: 0000-0002-5383-8355, Мкртчян Л. Г. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-5357-1518, Навасардян Г. А. — к.м.н., профессор кафедры патофизиологии, ORCID: 0000-0001-9476-4535, Геворкян А. А. — преподаватель кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-6181-1358, Ана-

нян Э. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1407-3855, Пашинян Н. Э. — к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии, ORCID: 0000-0003-2203-0406, Абгарян К. Г. — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии, вирусологии, ORCID: 0000-0001-6757-447X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
avagimyan.cardiology@mail.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, СПОЛ — свободнорадикальное и перекисное окисление липидов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 25.07.2019

Рецензия получена 24.08.2019

Принята к публикации 18.09.2019



**Для цитирования:** Авагимян А. А., Мкртчян Л. Г., Навасардян Г. А., Геворкян А. А., Ананян Э. А., Пашинян Н. Э., Абгарян К. Г. Роль *Helicobacter pylori* в механизмах кардио- и вазотоксичности. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(12):169–174

doi:10.15829/1560-4071-2019-12-169-174



## The role of *Helicobacter pylori* in cardiovascular toxicity mechanisms

Avagimyan A. A., Mkrtchyan L. G., Navasardyan G. A., Gevorgyan A. A., Ananyan E. A., Pashinyan N. E., Abgaryan K. G.

Despite the long history of the concept where infection plays a significant role in cardiovascular diseases (atherosclerosis in particular), today it is relevant and represented a significant interest.

This article discusses *H. pylori* role in mechanisms of cardiovascular homeostasis disturbance. *H. pylori* involvement in atherogenic damage of arteries, and/or plaque destabilization is no doubt. This evidence is detailed in this review article.

**Key words:** cardiovascular toxicity, *H. pylori*, atherogenesis.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Yerevan State Medical University, Yerevan, Republic of Armenia.

Avagimyan A. A. ORCID: 0000-0002-5383-8355, Mkrtchyan L. G. ORCID: 0000-0001-5357-1518, Navasardyan G. A. ORCID: 0000-0001-9476-4535, Gevorgyan A. A. ORCID: 0000-0001-6181-1358, Ananyan E. A. ORCID: 0000-0002-1407-3855, Pashinyan N. E. ORCID: 0000-0003-2203-0406, Abgaryan K. G. ORCID: 0000-0001-6757-447X.

**Received:** 25.07.2019 **Revision Received:** 24.08.2019 **Accepted:** 18.09.2019

**For citation:** Avagimyan A. A., Mkrtchyan L. G., Navasardyan G. A., Gevorgyan A. A., Ananyan E. A., Pashinyan N. E., Abgaryan K. G. The role of *Helicobacter pylori* in cardiovascular toxicity mechanisms. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):169–174. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2019-12-169-174

На сегодняшний день, более половины населения земного шара колонизировано *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). При нелеченой форме колонизация обычно сохраняется на протяжении всей жизни и данная бактерия, мигрируя в системный кровоток, может вызывать целый ряд различных экстрагастроуденальных заболеваний. Таким образом, столь массивная колонизация *H. pylori* является открытым вопросом системы здравоохранения.

С начала XXI века активно изучается роль *H. pylori* в развитии различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности атеросклероза, что является особо актуальным научно-исследовательским направлением, так как атеросклероз представляет собой фактор риска для таких жизнеугрожающих заболеваний, как эссенциальная артериальная гипертензия (АГ), инфаркт миокарда, ишемический инсульт и т.д.



Инфекция *H. pylori* является ведущим этиологическим фактором в этиологии различных желудочно-кишечных заболеваний — от хронического активного гастрита без клинических симптомов до пептической язвы, MALT-лимфомы желудка низкой степени злокачественности и аденокарциномы желудка. Более того, *H. pylori* впервые в 1994г был классифицирован Всемирной организацией здравоохранения как облигатный канцероген, а в 2017г данный микроорганизм был внесён в список бактерий, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков, так как проблема устойчивости *H. pylori* по отношению к кларитромицину динамично прогрессирует, занимая тем самым все новые горизонты.

Исход болезни — результат сложного антагонистического взаимодействия между макроорганизмом и бактерией. Полиморфизмы иммунных генов хозяина и секреция соляной кислоты в значительной степени определяют способность бактерии колонизировать конкретный отдел желудка, а именно, антральный. Факторы бактериальной вирулентности, такие как белок CagA, кодируемый островком кодируемого гена патогенности цитотоксинов и вакуолизирующий цитотоксин VacA, способствуют колонизации слизистой оболочки желудка и впоследствии модулируют иммунную систему хозяина.

### *Helicobacter pylori*

*H. pylori* — микроаэрофильная грамотрицательная бактерия, представляющая собой короткие S-образно изогнутые, подвижные палочки (лофотрихи), способная продуцировать многочисленные токсические вещества, такие как уреазу, каталазу, оксидазу, супероксиддисмутазу, щелочную фосфатазу, гемолизин, глюкофосфатазу, протеазу, фосфолипазу и несущая такие факторы агрессии, как CagA, VacA, IcaA. Антигенный профиль *H. pylori* представлен O- и H-антигенами, а также поверхностными белковыми антигенами, определяющими типоспецифичность.

Наиболее патогенным штаммом *H. pylori* является VacA, который продуцирует вакуолизирующий цитотоксин, образующий цитоплазматические вакуоли, приводящие к гибели эпителиальных клеток. Стоит отметить, что данный микроорганизм содержит VacA кодирующий ген, однако коэкспрессировать VacA способны только те штаммы *H. pylori*, которые имеют цитотоксин-ассоциированный ген A, кодирующий CagA белок. VacA также является пассивным транспортёром мочевины и повышает проницаемость своего носителя в различные клетки, в частности, эндотелиальные [1].

Менее патогенным штаммом является CagA позитивный штамм *H. pylori*, кодирующий белок, непосредственно повреждающий слизистую оболочку. Также *H. pylori* способен переносить свой белок CagA к эпителиальным клеткам желудка посредством секреторного аппарата IV типа (T4SS), формирую-

щего шприцеобразные структуры для введения в клетки хозяина собственных цитолитических факторов [2].

### Пути проникновения *H. pylori* в системный кровоток

Оказываясь в кислой среде желудка, *H. pylori* попадает в неблагоприятные для жизнедеятельности условия. Кислая среда индуцирует секрецию уреазы со стороны *H. pylori*, которая расщепляет мочевины, переводя её в аммиак и углекислый газ. Таким образом, уреазы способствует образованию щелочного облака вокруг возбудителя, в котором он способен выжить. *H. pylori* ингибирует синтез и экспрессию соматостатина D-клетками желудка, что сопровождается сокращением плотности распределения этих клеток в антральном отделе, в то время как плотность распределения G-клеток и синтез гастрина значительно увеличивается с последующим развитием гиперэкспрессии соляной кислоты. Гастрин стимулирует активность париетальных клеток и вызывает гиперпродукцию соляной кислоты посредством гистамина. Таким образом, в патогенезе язвенной болезни инфицирование *H. pylori* может являться первичным, а гиперпродукция соляной кислоты — вторичным звеном.

Каталаза *H. pylori* нейтрализует пероксид водорода, обеспечивая защиту *H. pylori* от фагоцитов. Более того, возбудителем высвобождаются и активируются муколитические и протеолитические ферменты, которые разрушают белковые полимеры и муцин слизистой. Вследствие нарушения целостности слизистой ионы водорода и пепсин проникают в подслизистый слой желудочной стенки и адгезируются в ней, преимущественно в антральном отделе. В результате отмеченных изменений слизистая меняет свою структуру, становясь преодолимой для факторов инвазии — жгутиков *H. pylori*. Проникнув в толщу слизистой, данные микроорганизмы, благодаря своей специфической спиралеобразной форме, реализуют свободную тропность. Процесс адгезии осуществляется многочисленными адгезинами и внешними мембранными белками группы Нор, наиболее важными из которых являются BabA (НорS), OipA (НорS) и SabA (НорP) [3]. Данные белки связываются с рецепторами, расположенными на поверхности эпителиальной выстилки желудка. Действует также и другой механизм: благодаря особым иммуногенным молекулам, *H. pylori* индуцирует проникновение через неизмененную слизистую оболочку, запуская местный иммунный ответ (инфекционный гастрит). Иммунный ответ, направленный против *H. pylori*, реализуется путём продукции специфических антихеликобактерных антител. Последние слабо влияют на *H. pylori*; это объясняется тем, что *H. pylori* на своей мембране экспрессирует структурные аналоги антигенов человека, минуя систему иммунобиологиче-

ского надзора (антигенная мимикрия) [4]. Таким образом, можно полагать что адаптивная иммунная система не только не распознает, не уничтожает и не элиминирует агрессора из организма, но и порождает адекватный иммунный ответ в патологический. Иными словами, данные антитела не только не уничтожают *H. pylori*, но и повреждают собственные эпителиоциты желудка, причём как альтернированные, так и интактные эпителиоциты.

Попадая в толщу слизистой желудка, стимулируя факторы агрессии и подавляя факторы защиты, *H. pylori* вызывает хронический гастрит типа В, который при прогрессировании переходит в атрофический мультифокальный (смешанный) тип гастрита [5]. Прогрессирование последнего сопровождается развитием кишечной метаплазии (точка необратимости), в дальнейшем — дисплазии, которая имеет высокую тенденцию к развитию аденокарциномы желудка (каскад Correa). В подавляющем большинстве случаев *H. pylori* попадает в кровоток при язвенных кровоизлияниях, причём риск попадания данного микроорганизма в системный кровоток в разы усиливается при экстракции зуба, при несоблюдении гигиенических мероприятий, а также при смежных заболеваниях ротовой полости (преимущественно воспалительного характера, таких как гингивит, стоматит и т.д.), при рвоте и гастроэзофагальной рефлюксной болезни.

Проникая в кровоток, *H. pylori* вызывает ряд экстрагастроуденальных, в частности, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и/или осложнений, то есть данный микроорганизм может как усугубить течение ишемической болезни сердца посредством учащения продолжительности и эпизодичности приступов стенокардии, так и стать главным этиологическим фактором, запустившим целый каскад патологических реакций, направленных на дестабилизацию показателей кардиоваскулярного гомеостаза.

Стоит отметить, что роль *H. pylori* при остром коронарном синдроме, кардиомиопатиях и аритмогенных дисплазиях изучается до сих пор и является открытым вопросом [6].

#### Роль иммунных клеток в развитии ССЗ

При попадании *H. pylori* в системный кровоток организм человека мобилизует механизмы саногенеза, воспринимая *H. pylori* как специфический флоген, в ответ на идентификацию которого происходит активация иммунных клеток и развитие воспалительного процесса. В период ответа острой фазы происходит выброс компонентов цитокинового профиля *H. pylori*, а именно IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 и IL-18 [7], с развитием эндотелиальной дисфункции, дестабилизацией гемостаза, а также активацией свободнорадикального [8] и перекисного окисления липидов (СПОЛ) [9].

Известно, что инициация атерогенеза ассоциирована с альтерацией эндотелия сосудов, причём альтерация может иметь различные механизмы. Важнейший механизм — повреждение эндотелия за счёт изменённой структуры липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), например, в результате активации СПОЛ в составе ЛПНП; повреждение провоцируется свободными радикалами, образующимися в процессе метаболизма или поступающими извне [10]. В ходе СПОЛ в ЛПНП не только модифицируется структура самих липидов, но и дестабилизируется структура апопротеинов. Окисленные ЛПНП захватываются макрофагами через сквенджер-рецепторы, причём макрофаги фагоцитируют не только окислительно-модифицированные ЛПНП, но и бактериальные эндотоксины, клеточные фрагменты и т.д. [11]. Липиды накапливаются в цитоплазме макрофагов, приводя к образованию “ксантомных” клеток — патогномоничному признаку атеросклероза [12, 13]. При этом данный механизм не регулируется количеством поступившего холестерина, как в случае его поступления в клетки через специфические рецепторы, поэтому макрофаги перегружаются холестерином и трансформируются в ксантомные клетки, которые, оседая на внутренней стенке сосуда, инфильтрируются в субэндотелиальное пространство. В исходе инфильтрации образуются жировые пятна, т.е. участки жёлтого или жёлто-серого цвета, не возвышающиеся над поверхностью интимы и не сопровождающиеся клиническими проявлениями. Стоит отметить, что макрофаги делят на две фенотипические субпопуляции, а именно  $M_1$  и  $M_2$ . Известно, что макрофаги  $M_1$ -субпопуляции выполняют атерома деструктивное воздействие, в то время как макрофаги  $M_2$ -субпопуляции — атерома-протективное воздействие.

В связи с этим целесообразно представить роль иммунных клеток в кардиальной патологии, рассмотренной на модели атеросклероза [14].

— Т-лимфоциты присутствуют в атеросклеротической бляшке практически на всех этапах атерогенеза и играют важную патогенетическую роль в её дестабилизации. Полагают, что процесс развития и ослабления атеромы сопровождается иммуноаллергической реакцией по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа, связанной со значительной активацией субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов, а также Th1 и продуцированием последним  $\gamma$ -интерферона [15]. Известно, что Th1-клетки способны уменьшать пролиферацию эндотелиальных клеток и миофибробластов за счёт прямого воздействия и посредством синтеза интерферона. Более того, прямой рецепторно-опосредованный контакт Т-лимфоцитов с макрофагами способствует активации последних и усилению секреции ими провоспалительных цитокинов и протеолитических фермен-

тов, что ускоряет развитие деструктивных процессов в атероме.

— Дендритные клетки — “профессиональные” антиген-представляющие клетки. Наряду с макрофагами они презентуют антиген к Т-лимфоцитам и контролируют их дальнейшую дифференцировку, тем самым участвуя в инициации воспалительной реакции в атероме.

— Тучные клетки (мастоциты/лаброциты), обладают способностью участвовать в задержке и окислительной модификации ЛПНП в атероме. Они синтезируют протеолитические ферменты (триптаза, химаза) и цитокины (TNF, ИФН- $\gamma$ , MCP-1) [16], участвуют в инициации апоптоза различных клеток, привлекают лейкоциты в стенку сосуда и потенцируют кровоизлияние в толще атеромы, тем самым внося существенный вклад в процесс дестабилизации атеросклеротической бляшки.

— Нейтрофильные гранулоциты, принимают непосредственное участие в развитии окислительного стресса клеток эндотелиальной выстилки сосудов. Данный процесс считается определяющим в механизме развития эрозий на поверхности бляшки. Более того, нейтрофилы напрямую активируют соседние клетки — макрофаги и Т-лимфоциты, тем самым усиливая воспалительную реакцию в атероме.

#### Механизмы кардиотоксичности *H. pylori*

Вазо- и кардиотоксичность *H. pylori* опосредованы следующими механизмами: персистирующей хронической бактериальной дисфункцией, эндотелиальной дисфункцией, стимуляцией перекисного окисления липидов, гипергомоцистеинемией и дислипидемией, а также развитием метаболического синдрома.

#### Роль *H. pylori* в развитии хронического воспаления.

Хроническое воспаление сосудов, связанное с инфекцией, приводит к эндотелиальной дисфункции. В случае с *H. pylori* повышается концентрация С-реактивного белка и молекул воспалительной адгезии, в частности, выделяют повышение концентрации молекул внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) [17]. Хроническая инфекция запускает выделение воспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ , которые оказывают вазомоторную активность, направленную на параметры микроциркуляции, приводя тем самым к сужению просвета сосудов и к развитию динамично прогрессирующей эндотелиальной дисфункции. Дополнительным свидетельством роли *H. pylori* является замедление кровотока в основных эпикардиальных коронарных артериях у пациентов с инфекцией *H. pylori*. Возможным механизмом замедленного кровотока является эндотелиальная дисфункция, ассоциированная также с повышением уровня гомоцистеина, так как инфекция *H. pylori* вызывает нарушение всасывания витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты и таким образом повышает уро-

вень гомоцистеина в сыворотке [18]. Более того, связь между инфекцией *H. pylori* и функциональными сосудистыми расстройствами, такими как острый коронарный синдром, сердечный синдром-Х, мигрень и т.д., свидетельствует о роли данного микроорганизма в развитии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза.

**Роль *H. pylori* в развитии дислипидемии.** Носительство *H. pylori* ассоциировано с более низкими показателями липопротеинов высокой плотности и более высокими показателями ЛПНП и холестерина. Также сообщается о более высоких показателях аполипопротеина-В и более низких уровнях аполипопротеина-А [19]. Более того, изменения в липидном гомеостазе оказались значительными даже после коррективы таких модифицирующих факторов риска, как социально-экономический класс, индекс массы тела, возраст, гликемический статус, адинамия и курение. Стоит отметить, что при успешном проведении эрадикационной терапии липидный профиль пациентов постепенно нормализуется, однако, несмотря на это, пациентам рекомендована коррекция факторов риска, а в отдельных случаях (учитывая различные коморбидности) терапевтически оправданным может являться даже применение минимальных доз статинов.

Активная инфекция *H. pylori* может быть риском развития субклинического атеросклероза у здоровых людей без наличия предшествующих ССЗ. Поскольку серологический тест на *H. pylori* IgG является быстрым, дешёвым и неинвазивным, большинство исследований по инфекции *H. pylori* и ССЗ проводилось с использованием этого теста [20]. Тем не менее существуют противоречивые результаты между серологией и распространённостью ССЗ, причём определённые исследования показывают значительную связь между серопозитивностью *H. pylori* и ССЗ [21], в то время как другие не показывают такой связи [22]. Одной из возможных причин этих противоречивых результатов могут быть определённые ограничения серологического теста касательно детекции *H. pylori* [23]. Главным ограничением является следующее: серологическое тестирование не может различить острую и перенесённую инфекции [24]. Из-за этого ограничения серологический тест в основном использовался, как правило, для изучения связи между распространённостью инфекции *H. pylori* и ССЗ [25].

Некомпетентность исследования титра антихеликобактерных антител в целях проведения верификации кардиотоксического воздействия *H. pylori* доказана в клиническом исследовании “STAMINA” [26], результаты которого продемонстрировали положительный эффект проведения эрадикационной терапии. Среди контрольной группы риск ССЗ был значительно ниже, а реология кардиоваскулярных забо-

леваний была менее выраженной. В то же время представляет интерес тот факт, что в данном исследовании уровень антихеликобактерных антител не коррелировал с эффективностью антибиотикотерапии.

Более информативным является положительный тест CLO, означающий наличие текущей инфекции [26]. Если текущая инфекция *H. pylori* связана с субклиническим атеросклерозом, можно сделать вывод, что эрадикация *H. pylori* может помочь предотвратить прогрессирование атеросклероза. В этом контексте данное исследование обеспечивает теоретическую основу для изучения влияния эрадикации *H. pylori* на предотвращение последующего развития атеросклероза. Тем не менее, тест CLO имеет и свои ограничения. Например, при атрофическом гастрите из-за снижения бактериальной нагрузки, связанной со снижением количества эпителиоцитов, тест CLO может быть отрицательным. Отметим при этом, что результат CLO-теста является более точным и надёжным, чем серологический тест. Специфичность теста CLO составляет 95–100%, тогда как серологический тест имеет переменную специфичность в диапазоне от 76% до 96% [27]. Более того, тест CLO обладает более высокой чувствительностью (80–95%) в сравнении с серологическим тестом (75–85%) [28].

**Роль *H. pylori* в развитии метаболического синдрома.** *H. pylori* — положительные субъекты — имели более высокие гомеостатические модели оценки уровней инсулинорезистентности (НОМА-IR) ( $2,56 \pm 1,54$  vs  $1,73 \pm 1,1$ ,  $p < 0,05$ ), суррогат инсулинорезистентности, по сравнению с *H. pylori* отрицательным контролем. Также стоит отметить, что параоксоназа, маркер окислительного стресса, хорошо коррелирует с уровнями НОМА-IR и значительно повышена у пациентов с *H. Pylori* [29]. Что касается роли эрадикационной терапии *H. pylori* в коррекции толерантности к глюкозе, то было зарегистрировано, что уровень НОМА-IR значительно снизился после успешной терапии. Однако отдельные исследования не показали какого-либо значительного снижения, что указывает на запуск необратимых изменений со стороны *H. pylori*. Более того, при проведении систематического обзора учёные пришли к выводу, что существует потенциальная связь между носительством *H. pylori* и резистентностью к инсулину [30].

**Роль *H. pylori* в развитии АГ.** По последним данным, *H. pylori*, играет важную роль в регуляции показателей артериального давления (АД). При проведении суточного мониторинга АД у пациентов с *H. pylori* ассоциированным гастритом, с нормальными показателями АД, и у здоровых людей, было выявлено повышение показателей АД с повышенной вариабельностью в ночное время. Данное явление, вероятнее всего, ассоциировано с протеканием циркадианных ритмов, а именно с преобладанием парасимпатического звена вегетативной нервной системы

в ночное время, что понижает реактивность иммуноритмов и повышает степень воспаления [31]. Более того, АГ напрямую связана с динамично прогрессирующей эндотелиальной дисфункцией.

Доказательством роли *H. pylori* в развитии АГ является тот факт, что после проведения эрадикационной терапии возможна нормализация показателей АД.

Таким образом, учитывая известные механизмы кардио- и вазотоксичности *H. pylori*, можно утверждать, что роль бактерионосительства последней в развитии сердечно-сосудистых осложнений неоспорима. Запуская целый каскад патологических реакций, *H. pylori* напрямую и/или опосредованно проявляет ряд патологических реакций, исходом чего могут стать такие тяжёлые состояния, как атерогенное поражение сосудов, ишемическая болезнь сердца во всех её проявлениях, инсульт и/или транзиторная ишемическая атака и т.д. Стоит отметить, что развитие данных нозологических единиц связано с дестабилизацией атеросклеротической бляшки, которую вызывают как активированные иммунные клетки, так и белки ответа острой фазы воспаления со свойственными им медиаторами. Первоначальная же активация данного порочного круга исходит со стороны *H. pylori*. Подтверждением этого служит исследование, во время которого у пациентов с острым коронарным синдромом и с повышенным титром антихеликобактерных иммуноглобулинов исход был менее благоприятным [28]. Встречаемость осложнений инфаркта миокарда как раннего, так и позднего периода является более выраженной [32]. Иногда такие пациенты имеют слабовыраженный ответ на рекомендованную дозировку того или иного антиангинального средства [33].

**Роль микробиоты в кардиоваскулярной защите от *H. pylori* ассоциированных осложнений.** На сегодняшний день исследование микробиоты толстой кишки является актуальным направлением. Доказана взаимосвязь между колонизацией определённых бактерий в развитии различных заболеваний. Так, например, выявлено, что продукты жизнедеятельности *Pseudomonas aeruginosa* могут в значительной степени нейтрализовать апоптоз-стимулирующий и актин-дестабилизирующий сигналинг *H. pylori* [33, 34]. Исходя из данного исследования, можно предположить, что нормальная микрофлора кишечника способна проявить некий кардиопротективный эффект. Однако для верификации данного утверждения следует проводить более подробное изучение влияния данного микроорганизма как на жизнедеятельность *H. pylori*, так и на сердечно-сосудистый гемостаз.

### Заключение

Исходя из вышеизложенного, следует признать, что проблема кардиотоксичности *H. pylori* ассоци-



ированной инфекции остаётся нерешённой. Необходимо дальнейшие исследования, чтобы выяснить, может ли положительный результат СЛО-теста или серологическое тестирование стать маркером оценки вероятного риска развития ишемической болезни сердца.

Следует подчеркнуть, что имеющиеся теоретические предпосылки позволяют обосновать участие изучаемой бактерии в формировании как острой, так и хронической патологии кардиоваскулярного профиля. Введение рекомендаций, основанных на результатах доказательной медицины и направленных на тестирование и проведение эрадикации *H. pylori* на ранних этапах у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, как с указаниями в анамнезе на заболевание гастродуоденальной сис-

темы, так и при их отсутствии, является весьма обоснованным. Однако авторами подчеркивается принципиальная важность организации крупных многоцентровых исследований для окончательного решения вопроса о включении данных мер в общую концепцию ведения больных кардиологического профиля.

Возможно, учёт подобных рекомендаций со временем окажет положительное воздействие на предупреждение прогрессирования целого ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы и существенно снизит уровень смертности от них.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Navasardyan G. Textbook of fundamental pathophysiology. Yerevan State Medical University PRESS. Yerevan, RA. 2018. (In Armenian). ISBN 978-9939-65-127-9.
2. Yuan X, Wang Y, Wang M. The type IV secretion system in *Helicobacter pylori*. Future Microbiol. 2018;13(2):1041-54. doi:10.2217/fmb-2018-0038.
3. Itani H, McMaster W, Saleh M, et al. Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans. Hypertension. 2016;68(1):123-32. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07237.
4. Pavlov ON. Inflammation and increasing *H. pylori* antibody titers in acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2011;(6):43-6. (In Russ.) Павлов О.Н. Связь воспаления с ростом титра антител к *H. pylori* при остром коронарном синдроме. Российский кардиологический журнал. 2011;(6):43-6. doi:10.15829/1560-4071-2011-6-78-82.
5. Mejias R, Lozano P, Wanisch A, et al. Increased LIGT expression and activation of non-canonical NF- $\kappa$ B are observed in gastric lesions of MyD88-deficient mice upon *Helicobacter felis* infection. Sci Rep. 2019;9(1):70-4. doi:10.1038/s41598-019-43417-x.
6. Pasparakis M. Role of NF- $\kappa$ B in epithelial biology. Immunol Rev. 2012;246(1):346-58. doi:10.1111/j.1600-065X.2012.01109.x.
7. Park K, Byun H, Won M, et al. Sustained activation of protein kinase C downregulates nuclear factor- $\kappa$ B signaling by dissociation of IKK- $\gamma$  and Hsp90 complex in human colonic epithelial cells. Carcinogenesis. 2007 Jan;28(1):71-80. doi:10.1093/carcin/bgl094.
8. Nina V, Ute A, Julia B, et al. *Helicobacter pylori* Seropositivity: Prevalence, Associations, and the Impact on Incident Metabolic Diseases/Risk Factors in the Population-Based KORA Study. Front Public Health. 2019;24(7):96-104. doi:10.3389/fpubh.2019.00096.eCollection 2019.
9. Chen L, Xu W, Lee A, et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. EBioMedicine. 2018;35(1):87-96. doi:10.1016/j.ebiom.2018.08.028.
10. Avagimyan A. The novel visibility of myocarditis. From pathology to treatment. Aristotle Biomed J. 2019;1(1):32-47.
11. Masahiro K, Junya Tanaka, Nobuhiro A, et al. *Helicobacter pylori* Promotes the Production of Thymic Stromal Lymphopoietin by Gastric Epithelial Cells and Induces Dendritic Cell-Mediated Inflammatory Th2 Responses. Infect Immun. 2010;78(1):108-14. doi:10.1128/IAI.00762-09.
12. Xu Y, Huang D, Lü S, et al. Mechanical features of endothelium regulate cell adhesive molecule-induced calcium response in neutrophils. APL Bioeng. 2019;28(1):104-22. doi:10.1063/1.5045115.
13. Zaph C, Troy E, Taylor, et al. Epithelial-cell-intrinsic IKK- $\beta$  expression regulates intestinal immune homeostasis. Nature 2007;446(4):552-6.
14. Francisco V, Ruiz-Fernández C, Pino J et al. Adipokines: linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. Biochem Pharmacol. 2019;52(9):16-9. doi:10.1016/j.bcp.2019.03.030.
15. Tay M, Lim S, Leong Y, et al. Halted Lymphocyte Egress via Efferent Lymph Contributes to Lymph Node Hypertrophy During Hypercholesterolemia. Front Immunol. 2019;27(10):570-5. doi:10.3389/fimmu.2019.00575.
16. Ilze B, Guo S, Petri T. Mast cells as effectors in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;35(2):265-71. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303570.
17. Hamed S, Amine N, Galal G, et al. Vascular risks and complications in diabetes mellitus: the role of *helicobacter pylori* infection. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2008;17(2):86-94. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2007.10.006.
18. Paul G, Sreyoshi F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. Nutr J. 2015;14:6. doi:10.1186/1475-2891-14-6.
19. Mędek M, Chojnacki J, Smigielski J et al. Changes in the lipid profile of patients with asymptomatic and symptomatic *helicobacter pylori* infection. Wiad Lek. 2018;71(8):1467-73.
20. Choi J, Lim S, Han Y, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and arterial stiffness: Results from a large cross-sectional study. PLoS One. 2019;14(8):16-23. doi:10.1371/journal.pone.0221643.
21. Gomez L, Garcia L, Patino M, et al. Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: a cross-sectional trial. Cardiovasc Diabetol. 2016;15(1):148. doi:10.1186/s12933-016-0465-7.
22. Yang S, Xia Y, Luo X, et al. Exosomal CagA derived from *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells induces macrophage foam cell formation and promotes atherosclerosis. J Mol Cell Cardiol. 2019;135(3):40-51. doi:10.1016/j.yjmcc.2019.07.011.
23. Kowalski M. *Helicobacter pylori* (H. pylori) infection in coronary artery disease: influence of H. pylori eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of H. pylori specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. J Physiol Pharmacol. 2001;52(1):3-31.
24. Shan J, Bai X, Han L, et al. Association between atherosclerosis and gastric biomarkers concerning *Helicobacter pylori* infection in a Chinese healthy population. Exp Gerontol. 2018;112(2):97-102. doi:10.1016/j.exger.2018.09.009.
25. Pantea M, Negovan A, Voidăzan S, et al. Statins and gastroduodenal endoscopic lesions: A case-control study. Medicine (Baltimore). 2018;97(50):13-25. doi:10.1097/MD.00000000000013579.
26. Stone A, Mendall M, Kaski J. Effect of treatment for *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA). Circulation. 2002;106(10):1219-23.
27. Feng L, Deng C, Li Y. Assessment of the Relationship between Carotid Intima-Media Thickening and Early-Stage Diabetic Kidney Disease Coupled with *Helicobacter pylori* Infection. Dis Markers. 2018;201(1):37-93. doi:10.1155/2018/3793768.
28. Lee M, Baek H, Park J, et al. Current *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with subclinical coronary atherosclerosis in healthy subjects: A cross-sectional study. PLoS One. 2018 Mar 2;13(3):e0193646. doi:10.1371/journal.pone.0193646.
29. He C, Yang Z, Lu N. *Helicobacter pylori*-an infectious risk factor for atherosclerosis? J Atheroscler Thromb. 2014;21(12):1229-42. Epub 2014 Oct 24.
30. Karadag Z, Sehitoglu T, Cure M, et al. *Helicobacter pylori* can be related to carotid intima-media thickness, epicardial adipose tissue thickness and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels. Bratisl Lek Listy. 2018;119(5):302-7. doi:10.4149/BLL\_2018\_057.
31. Avagimyan A, Ananyan E, Djindoyan Z, Navasardyan G. The modern visibility of atherosclerosis development. Med News Armenia J. 2019;78(1):3-29. (In Russ.) Авагимян А, Анянян Э, Джиндоян З, Навасардьян Г. Современные представления о патогенных развитиях атерогенеза. Медицинская Наука Армении. 2019;78(1):3-29.
32. Xu Z, Li J, Wang H, et al. *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis: is there a causal relationship? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(12):2293-301. doi:10.1007/s10096-017-3054-0.
33. Mkrtchyan L. A textbook of atherosclerosis. Yerevan State Medical University PRESS. Yerevan, RA. 2019. (In Armenian). ISBN 978-9939-65-140-8.
34. Johansen H, Norgaard A, Andersen L, et al. Cross-reactive antigens shared by *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, and *Haemophilus influenzae* may cause false-positive titers of antibody to *H. pylori*. Clin Diagn Lab Immunol. 1995;2(2):149-55.

**ПРЕСТАРИУМ®А**

периндоприл

**ПРЕСТАНС®**

периндоприл

амлодипин

**ТРИПЛИКСАМ®**

амлодипин

индапамид

периндоприл

# ДОКАЗАННЫЙ КОНТРОЛЬ АД<sup>1-6</sup> И СНИЖЕНИЕ РИСКА ССО<sup>7-10</sup>



\*Продемонстрировано только на монокомпонентах

1. Tsoukas G et al. Am J Cardiovasc Drugs. 2011;11(1):45-55. 2. Karpov YA et al. High Blood Press Rev. 2015;22(4):417-425. 3. Abraham G, Dészi CA. Adv Ther. 2017;34(7):1753-1763.  
4. Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Престариум А (ЛСР-000257/08). 5. Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Престанс (ЛСР-000836/10). 6. Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Трипликсам (ЛП-003905). 7. Brugts JJ et al. Eur Heart J. 2009;30:1385-1394. 8. van Vark LC et al. Eur Heart J. 2012;33:2088-2097. 9. Dahlöf B et al. ASCOT investigators. Lancet. 2005;366(9489):895-906. 10. Chalmers J et al. Hypertension. 2014;63:259-264.

Перед применением просьба ознакомиться с инструкцией. Краткая информация по безопасности расположена на обратной стороне.









## ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ В 2019 ГОДУ

### РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Аверков О. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Васильева Е. Ю., Драпкина О. М., Галявич А. С., Гиляров М. Ю., Зайратьянц О. В., Кактурский Л. В., Карпов Ю. А., Мишнев О. Д., Никулина Н. Н., Орехов О. О., Самородская И. В., Соболева Г. Н., Черкасов С. Н., Шахнович Р. М., Шилова А. С., Шляхто Е. В., Шпектор А. В., Явелов И. С., Якушин С. С.  
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ, ФОРМУЛИРОВКЕ ДИАГНОЗА, ВЕДЕНИИ БОЛЬНЫХ И СТАТИСТИЧЕСКОМ УЧЕТЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА 2 ТИПА (СОГЛАСОВАННАЯ ПОЗИЦИЯ) ..... 2019; 24 (6): 7-21

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Акимов Е. В., Акимов М. Ю., Фролова Е. Ю., Гафаров В. В., Кузнецов В. А.  
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПЕРГЛИКЕМИИ КАК КОМПОНЕНТА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ СРЕДНЕУРБАНИЗИРОВАННОГО СИБИРСКОГО ГОРОДА (ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) ..... 2019; 24 (6): 92-96
- Алекян Б. Г., Покровский А. В., Карапетян Н. Г., Ревизишвили А. Ш.  
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ОПРЕДЕЛЕНИИ ЧАСТОТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ АОРТЫ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ ..... 2019; 24 (8): 8-16
- Атабеков Т. А., Баталов Р. Е., Криволапов С. Н., Сазонова С. И., Хлынин М. С., Левинтас А. Д., Попов С. В.  
НОВЫЙ ПОДХОД В ТЕХНИКЕ ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ..... 2019; 24 (3): 32-38
- Бадькова Е. А., Бадьков М. Р., Плечев В. В., Сагитов И. Ш., Лакман И. А., Загидуллин Н. Ш.  
АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ СИНУСОВОГО УЗЛА И ИМПЛАНТИРОВАННЫМ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ ..... 2019; 24 (2): 53-57
- Баев В. М., Вагапов Т. Ф., Шмелева С. А.  
ВЫРАЖЕННАЯ ПАРАСИМПАТИКОТОНИЯ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ СОПРОВОЖДАЕТСЯ УВЕЛИЧЕНИЕМ АСТОТЫ ПРИЗНАКОВ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН ..... 2019; 24 (1): 52-55
- Базылев В. В., Воеводин А. Б., Шалыгина А. С.  
СРЕДНЕСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ПРОТЕЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА МЕДЛАБ-КТ ..... 2019; 24 (8): 65-69
- Балашкевич Н. А., Дюсенова Л. Б., Жетписбаев Б. А., Казымов М. С., Избасарова И. А., Боровикова О. А., Шалгумбаева Г. М.  
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ ..... 2019; 24 (3): 48-53
- Безденежных А. В., Сумин А. Н., Безденежных Н. А., Казачек Я. В., Барбараш О. Л.  
ФУНКЦИЯ ПОЧЕК И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НЕКОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ..... 2019; 24 (3): 39-47
- Берштейн Л. Л., Головина А. Е., Катамадзе Н. О., Бондарева Е. В., Сайганов С. А.  
ОЦЕНКА ТОЧНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ С ПОМОЩЬЮ ШКАЛЫ SCORE И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА: ДАННЫЕ СРЕДНЕСРОЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ..... 2019; 24 (5): 20-25
- Богданов Д. В., Шапошник И. И.  
ВАРИАНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ НЕОБСТРУКТИВНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ — РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ..... 2019; 24 (11): 48-54
- Бражник В. А., Минушкина Л. О., Гулиев Р. Р., Аверкова А. О., Рогожина А. А., Королева О. С., Зубова Е. А., Карманчикова Е. А., Хасанов Н. Р., Чичкова М. А., Боева О. И., Галявич А. С., Затеишиков Д. А.  
ФАКТОРЫ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: ДАННЫЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОРАКУЛ II ..... 2019; 24 (3): 7-16
- Бродовская Т. О., Грищенко О. О., Гришина И. Ф., Перетолчина Т. Ф.  
ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ЕГО КОМОРБИДНОЙ АССОЦИАЦИЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ В КОНТЕКСТЕ КОНЦЕПЦИИ РАННЕГО СТАРЕНИЯ ..... 2019; 24 (4): 27-37
- Вдовенко Д. В., Либис Р. А.  
ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ..... 2019; 24 (2): 26-30
- Галявич А. С., Хайруллин Р. Н., Балева Л. В., Слейтер П., Акимов С. В., Галимзянов А. Ф., Аминов Д. Д., Сафин Д. Д., Вафин А. Ю., Терпстра П.  
ФАКТОРЫ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У 27425 АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ ..... 2019; 24 (6): 23-26
- Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В., Панов Д. О., Крымов Э. А., Сулейманов Р. Р., Гафарова А. В.  
РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА И СОЦИАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 25-64 ЛЕТ В РОССИИ/СИБИРИ ..... 2019; 24 (6): 34-41
- Гендлин Г. Е., Ковалева А. И., Емелина Е. И., Никитин И. Г.  
ЛИНЕЙНЫЕ И ОБЪЕМНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У БОЛЬНЫХ ИЗОЛИРОВАННЫМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ ..... 2019; 24 (11): 16-21
- Генкель В. В., Шапошник И. И.  
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МАРКЕРОВ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА ..... 2019; 24 (5): 14-19



Гогниева Д. Г., Гамилов Т. М., Прямоносков Р. А., Василевский Ю. В., Симаков С. С., Лианг Ф., Терновой С. К., Серова Н. С., Тебенкова Е. С., Силицын Е. А., Першина Е. С., Абугов С. А., Марданян Г. В., Закрян Н. В., Киракосян В. Р., Бетелин В. Б., Митина Ю. О., Губина А. Ю., Шекочихин Д. Ю., Сыркин А. Л., Копылов Ф. Ю.	
НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА ПРИ ПОМОЩИ ОДНОМЕРНОЙ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ. ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	2019; 24 (3): 60-68
Голубь А. В., Бокарев И. Н., Попова Л. В., Герасимов А. Н., Каневская М. З., Хлевчук Т. В., Кондратьева Т. Б., Аксенова М. Б., Патрушев Л. В., Коваленко Т. Ф., Беленков Ю. Н.	
МОДЕЛЬ РАСЧЕТА РИСКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ.....	2019; 24 (5): 37-43
Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Груздева О. В., Шевляков И. В.	
ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ И УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА МИОКАРДА.....	2019; 24 (4): 13-19
Губарева Е. Ю., Крюков Н. Н., Губарева И. В.	
ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПЛАЗМЕННОГО КАТЕСТАТИНА И ПАРАМЕТРОВ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У МУЖЧИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	2019; 24 (1): 12-17
Гучаева Д. А., Трипотень М. И., Погорелова О. А., Хеймец Г. И., Шахнович Р. М., Балахонova Т. В.	
ЭХОГЕННОСТЬ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК В СОННЫХ АРТЕРИЯХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ.....	2019; 24 (5): 30-36
Давтян К. В., Толчан А. Г., Калемберг А. А., Симонян Г. Ю.	
ПРЕДИКТОРЫ УСТОЙЧИВОЙ ИЗОЛЯЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГочНЫХ ВЕН ПРИ КРИОБАЛЛОННОЙ АБЛАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КРИОБАЛЛОНА ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ARCTIC FRONT ADVANCE.....	2019; 24 (7): 33-39
Давыдов В. В., Арехина Е. Л.	
ПРОФИЛАКТИКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	2019; 24 (3): 76-81
Демко И. В., Пелиновская Л. И., Манхаева М. В., Ищенко О. П., Мосина В. А., Крапошина А. Ю., Иваницкая Э. Э.	
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ИНЪЕКЦИОННЫХ НАРКОМАНОВ.....	2019; 24 (6): 97-102
Долгалёв И. В., Бразовская Н. Г., Иванова А. Ю., Шипхинева А. Ю., Богайчук П. М.	
ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, КУРЕНИЯ И ИХ СОЧЕТАНИЯ НА СМЕРТНОСТЬ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ 27-ЛЕТНЕГО КОГОРТНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НЕОРГАНИЗОВАННОЙ ПОПУЛЯЦИИ Г. ТОМСКА).....	2019; 24 (1): 32-37
Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.	
ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	2019; 24 (4): 7-12
Душина А. Г., Лопина Е. А., Либис Р. А.	
ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	2019; 24 (2): 77-11
Ежов М. В., Близняк С. А., Тмоян Н. А., Рожкова Т. А., Дупляков Д. В., Сальченко В. А., Качковский М. А., Шапошник И. И., Генкель В. В., Гуревич В. С., Уразгильдеева С. А., Трегубов А. В., Музалевская М. В., Бажан С. С., Тимошенко О. В., Урванцева И. А., Кожокар К. Г., Соколов А. А., Тишко В. В., Боева О. И., Болотова Е. В., Намитокоев А. М., Кушнарёва Ю. Б., Кузнецова Т. Ю., Корнева В. А., Богданов Д. Ю., Чичина Е. Е., Соловьев В. М., Ершова А. И., Мешков А. Н., Макогоненко В. И., Галявич А. С., Садыкова Д. И., Помогайбо В. В., Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Шутемова Е. А., Исаева И. Г., Хохлов Р. А., Олейников В. Э., Авдеева И. В., Малахов В. В., Чубыкина У. В., Константинов В. О., Алиева А. С., Овсянникова В. В., Фурменко Г. И., Черных Т. М., Абашина О. Е., Джанибекова А. Р., Сланикова Е. С., Галимова Л. Ф., Дуплякова П. Д., Воевода М. И.	
РЕГИСТР ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ И ПАЦИЕНТОВ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА С НЕДОСТАТОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРОВОДИМОЙ ГИПОЛИПЕДИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (РЕНЕССАНС).....	2019; 24 (5): 7-13
Ефанов А. Ю., Медведева И. В., Шалаев С. В., Петров И. М., Юсупова Е. Ю., Волкова С. Ю., Петрова Ю. А.	
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДИСПАНСЕРНОМ НАБЛЮДЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ.....	2019; 24 (1): 38-43
Журавлев К. Н., Стяжкина О. В., Васильева Е. Ю., Силицын В. Е., Шпектор А. В.	
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ НИЗКОДОЗНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ДЛЯ РАСЧЕТА КАЛЬЦИЕВОГО ИНДЕКСА ПО СРАВНЕНИЮ СО СТАНДАРТНОЙ МЕТОДИКОЙ И С РЕЗУЛЬТАТАМИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И СЕЛЕКТИВНОЙ КОРОНАРОГРАФИИ.....	2019; 24 (12): 16-21
Завадовский К. В., Мочула А. В., Врублевский А. В., Баев А. Е., Мальцева А. Н., Бощенко А. А.	
РОЛЬ НАГРУЗОЧНОЙ ДИНАМИЧЕСКОЙ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ РЕЗЕРВА МИОКАРДИАЛЬНОГО КРОВОТОКА В ОЦЕНКЕ ЗНАЧИМОСТИ СТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ.....	2019; 24 (12): 40-46
Зайцев Д. Е., Лепёхина А. С., Труфанов Г. Е.	
УЛЬТРАЗВУКОВАЯ СЕМИОТИКА ПРИЗНАКОВ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК СОННЫХ АРТЕРИЙ.....	2019; 24 (12): 70-75
Иванова А. А., Максимов В. Н., Малютин С. К., Новоселов В. П., Воевода М. И.	
ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS7164665, RS71461059, RS74765750, RS6762529 С ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮ.....	2019; 24 (10): 35-41
Имаев Т. Э., Комлев А. Е., Лепилин П. М., Коллегаев А. С., Саличкин Д. В., Кучин И. В., Акчуринов Р. С.	
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ САМОРАСКРЫВАЮЩЕГОСЯ БИОПРОТЕЗА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ACURATE NEO.....	2019; 24 (8): 59-64
Имаев Т. Э., Комлев А. Е., Ромакина В. В., Лепилин П. М., Макеев М. И., Коллегаев А. С., Марголина А. А., Сапельников О. В., Федотенков И. С., Саидова М. А., Акчуринов Р. С.	
ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ БИОПРОТЕЗА ПО МЕТОДУ "КЛАПАН-В-КЛАПАН" У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ РАНЕЕ УСТАНОВЛЕННОГО БИОПРОТЕЗА ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА (ПЕРВЫЙ ОПЫТ В РОССИИ).....	2019; 24 (2): 31-37
Имаева А. Э., Капустина А. В., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Школьников В. М.	
ВКЛАД КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И СНИЖЕННОЙ МЫШЕЧНОЙ СИЛЫ В СМЕРТНОСТЬ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПОПУЛЯЦИИ 55 ЛЕТ И СТАРШЕ.....	2019; 24 (6): 61-65

Ионов М. В., Звартау Н. Э., Дубинина Е. А., Конради А. О. БОЛЕЗНЬ-СПЕЦИФИЧНЫЙ ОПРОСНИК ПО ИСХОДАМ, СООБЩАЕМЫМ ПАЦИЕНТАМИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ЧАСТЬ I: СОЗДАНИЕ И ПЕРВИЧНАЯ ОЦЕНКА .....	2019; 24 (6): 54-60
Ионов М. В., Звартау Н. Э., Дубинина Е. А., Хромов-Борисов Н. Н., Конради А. О. БОЛЕЗНЬ-СПЕЦИФИЧНЫЙ ОПРОСНИК ПО ИСХОДАМ, СООБЩАЕМЫМ ПАЦИЕНТАМИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ЧАСТЬ II: ВАЛИДАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И ОТБОР ВОПРОСОВ .....	2019; 24 (7): 40-46
Иртюга О. Б., Чистякова В. И., Тенчурина А. О., Солнцев В. Н., Кушнарева Е. А., Жидулева Е. В., Малев Э. Г., Антонова И. В., Гордеев М. Л., Демченко Е. А. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЛАТЕНТНОГО ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ПАЦИЕНТОВ С АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ .....	2019; 24 (11): 10-15
Кавешников В. С., Серебрякова В. Н., Трубаева И. А. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВЕРОЯТНОСТЬЮ ПРИЕМА ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ .....	2019; 24 (6): 73-77
Каменская О. В., Логинова И. Ю., Кретов Е. И., Прохорихин А. А., Таркова А. Р., Байструков В. И., Ломиворотов В. В., Караськов А. М. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО РИСКА: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	2019; 24 (1): 56-61
Караваев П. Г., Веклич А. С., Козилова Н. А. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ .....	2019; 24 (11): 42-47
Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Тарасов В. И., Деев А. Д., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Муромцева Г. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ХАРАКТЕРЕ ПИТАНИЯ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ .....	2019; 24 (6): 66-72
Киргизова М. А., Дедкова А. А., Кистенева И. В., Борисова Е. В., Попов С. В. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ: ОПЫТ АРИТМОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА .....	2019; 24 (7): 7-11
Ковалева А. Я., Кох Н. В., Воронина Е. Н., Дониорова О. С., Зеленская Е. М., Лифшиц Г. И. СВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С УЧЕТОМ ЭТНИЧЕСКИХ РАЗЛИЧИЙ .....	2019; 24 (10): 66-71
Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Березовская М. О., Пономаренко И. В., Афанасьева Н. Л., Максимов А. И., Подоксенов Ю. К., Дьякова М. Л., Гусакова А. М., Шипулин В. М. АНАЛИЗ СТЕПЕНИ НЕЙРОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И КОГНИТИВНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ДУГЕ АОРТЫ .....	2019; 24 (8): 52-58
Корнеева Н. В., Сиротин Б. З., Бондарь Н. В., Рудман В. Я. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ БУЛЬБАРНОЙ КОНЬЮНКТИВЫ И КОРОНАРНОЙ АНГИОГРАФИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА .....	2019; 24 (2): 44-52
Косинова А. А., Монгуш Т. С., Гончаров М. Д., Субботина Т. Н., Семашенко К. С., Кочмарёва Г. Ю., Гринштейн Ю. И. ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ T715P (RS6136), M62I (RS2228315), S290N (RS6131), V640L (RS6133) В ГЕНЕ Р-СЕЛЕКТИНА И ЕГО ЛИГАНДА С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ .....	2019; 24 (10): 22-28
Кошельская О. А., Суслота Т. Е., Кологривова И. В., Марголис Н. Ю., Журавлева О. А., Харитонов О. А., Кравченко Е. С., Винницкая И. В., Карпов Р. С. ТОЛЩИНА ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ВЗАИМОСВЯЗЬ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА .....	2019; 24 (4): 20-26
Крюков Н. А., Рыжков А. В., Сухова И. В., Ананьевская П. В., Фокин В. А., Гордеев М. Л. ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КРИТИЧЕСКОГО СНИЖЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА .....	2019; 24 (3): 69-75
Лебедева В. К., Любимцева Т. А., Лебедев Д. С. АНАЛИЗ ЭЛЕКТРОТЕРАПИИ КАРДИОВЕРТЕРАМИ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРАМИ, ИМПЛАНТИРУЕМЫМИ С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ .....	2019; 24 (7): 26-32
Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю., Галенко В. Л., Козлов П. С., Борцова М. А., Демченко Е. А., Ганенко О. С., Головкин А. С., Костарева А. А., Дмитриева Р. И. РОЛЬ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ — ВОЗМОЖНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ (ИССЛЕДОВАНИЕ "ФОРМА") .....	2019; 24 (10): 58-65
Ложкина Н. Г., Козик В. А., Толмачева А. А., Хасанова М. Х., Найдена Е. А., Стафеева Е. А., Барбарич В. Б., Куимов А. Д., Максимов В. Н., Воевода М. И. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST .....	2019; 24 (10): 53-57
Максимова А. С., Синицын В. Е., Лишманов Ю. Б., Усов В. Ю. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ С ПАРАМАГНИТНЫМ КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ОЦЕНКЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ АОРТЫ И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗИ С ТЯЖЕСТЬЮ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ИНФАРКТЕ .....	2019; 24 (12): 10-15
Мельник Н. В., Царегородцев Д. А. ТУРБУЛЕНТНОСТЬ И МОЩНОСТЬ ЗАМЕДЛЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ИМПЛАНТИРОВАННЫМ КАРДИОВЕРТЕРОМ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОМ .....	2019; 24 (7): 19-25
Мехдиев С. Х., Мустафаев И. И., Мамедов М. Н. ПРЕДИКТОРЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА .....	2019; 24 (1): 23-31

Мехдиев С. Х., Мустафаев И. И., Мамедов М. Н. ОСОБЕННОСТИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА И ФАКТОРЫ РИСКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ .....	2019; 24 (6): 85-91
Миронова С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В., Авдоница Н. Г., Емельянов И. В., Васильева Е. Ю., Китаева Е. А., Звартау Н. Э., Конради А. О. ВЗАИМОСВЯЗЬ НОВЫХ МАРКЕРОВ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК И СОСТОЯНИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ .....	2019; 24 (1): 44-51
Муртазалиева П. М., Рыжкова Д. В., Иртыга О. Б., Малев Э. Г., Кукушкина С. А., Жидулева Е. В., Моисеева О. М. ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ С <sup>18</sup> F-ФТОРИДОМ НАТРИЯ И <sup>18</sup> F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ В ОЦЕНКЕ КЛАПАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И КАЛЬЦИФИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ .....	2019; 24 (12): 33-38
Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Арчаков Е. А., Ахмедов Ш. Д., Будникова О. В., Баталов Р. Е., Афанасьев С. А. ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ СА(2+)-ТРАНСПОРТИРУЮЩИХ БЕЛКОВ САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ .....	2019; 24 (10): 48-52
Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Арчаков Е. А., Кондратьева Д. С., Лугачёва Ю. Г., Баталов Р. Е., Афанасьев С. А. ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ RS6684209 И RS7521023 ГЕНА КАЛЬСЕКВЕСТРИНА (CASQ2) С СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИЕЙ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА .....	2019; 24 (10): 16-21
Мясоедова Е. И., Шварц Ю. Г., Полунина О. С., Воронина Л. П. ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ НА СОСТОЯНИЕ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВО-АРТЕРИАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ .....	2019; 24 (2): 38-43
Накацева Е. В., Рунов А. Л., Вонский М. С. ПОСТПЕРИКАРДИОТОМНЫЙ СИНДРОМ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ .....	2019; 24 (11): 22-27
Неверова Ю. Н., Тарасов Р. С., Иванов С. В., Нишонов А. Б., Барбараш Л. С. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ, ВЫПОЛНЕННОГО В РАННИЕ СРОКИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST .....	2019; 24 (8): 22-28
Никулина С. Ю., Шульман В. А., Чернова А. А., Прокопенко С. В., Никулин Д. А., Платунова И. М., Третьякова С. С., Семенчуков А. А., Мариловцева О. В., Максимов В. Н., Гуражева А. А. АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS2230806 С РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ .....	2019; 24 (10): 29-34
Павленко Е. В., Благова О. В., Вариончик Н. В., Недоступ А. В., Седов В. П., Поляк М. Е., Заклязьминская Е. В. РЕГИСТР ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С НЕКОМПАКТНЫМ МИОКАРДОМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: КЛАССИФИКАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ И ПРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ИХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ .....	2019; 24 (2): 12-25
Петров В. С. ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ НА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА .....	2019; 24 (10): 42-47
Полякова А. А., Крутиков А. Н., Семернин Е. Н., Костарева А. А., Гудкова А. Я. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КЛАССИФИКАЦИИ MOGE(S) ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА МЕЖДУ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И ЕЕ ФЕНОКОПИЯМИ .....	2019; 24 (11): 35-41
Праскурничий Е. А., Минюхина И. Е. ПАРАМЕТРЫ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ПРОЦЕСС РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ .....	2019; 24 (8): 70-76
Рагино Ю. И., Кузьминых Н. А., Щербак Л. В., Денисова Д. В., Шрамко В. С., Воевода М. И. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ПО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИМ КРИТЕРИЯМ) И ЕЕ АССОЦИИ С ЛИПИДНЫМИ И НЕЛИПИДНЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА В ПОПУЛЯЦИИ 25-45 ЛЕТ НОВОСИБИРСКА .....	2019; 24 (6): 78-84
Рагино Ю. И., Стрюкова Е. В., Мурашов И. С., Полонская Я. В., Волков А. М., Каштанова Е. В., Кургузов А. В., Чернявский А. М. АССОЦИАЦИЯ ФАКТОРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ С НАЛИЧИЕМ НЕСТАБИЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ .....	2019; 24 (5): 26-29
Санакоева В. А., Пашаев Р. Э., Пушаева А. А., Автандилов А. Г. ИЗМЕНЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ РАЗНЫХ ТИПОВ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОВ .....	2019; 24 (8): 36-43
Скрипник А. Ю., Фокин В. А., Мирончук Р. Р., Успенский В. Е., Иртыга О. Б., Кушнарева Е. А., Рудь С. Д., Лепёхина А. С., Моисеева О. М., Труфанов Г. Е. ОЦЕНКА ЭЛАСТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК СТЕНКИ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ ПРИ ПОМОЩИ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ АНГИОГРАФИИ В РЕЖИМЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ С РАСШИРЕННОЙ ПОСТПРОЦЕССОРНОЙ ОБРАБОТКОЙ ДАННЫХ .....	2019; 24 (12): 48-54
Смирнова Е. А., Тереховская Ю. В., Молодцова А. А., Якушин С. С. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ: ДАННЫЕ ТРЕТЬЕГО СРЕЗА ИССЛЕДОВАНИЯ ЭПОХА .....	2019; 24 (6): 49-53
Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. СОСТОЯНИЕ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ, СОСУДИСТЫЙ ВОЗРАСТ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ: РОЛЬ ЛЕПТИНА И АДИПОНЕКТИНА .....	2019; 24 (1): 7-11
Стрельцова А. А., Гудкова А. Я., Полякова А. А., Пыко С. А., Костарева А. А. ПОЛИМОРФНЫЙ ВАРИАНТ RS1739843 ГЕНА БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА 7 (HSPB7) И ЕГО СВЯЗЬ С ВАРИАНТАМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ 10-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ) .....	2019; 24 (10): 7-15

Стукалова О. В., Миронова Н. А., Уцумуева М. Д., Каштанова С. Ю., Буторова Е. А., Шитов В. Н., Тарасовский Г. С., Голицын С. П., Терновой С. К. ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТРУКТУРНОГО ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ .....	2019; 24 (12): 22-32
Тукиш О. В., Гарганеева А. А. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ .....	2019; 24 (3): 17-23
Тхатль Л. К., Ставенчук Т. В., Халафян А. А., Космачева Е. Д., Пашкова И. А. ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА НА ОСНОВЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА АНТИТЕЛ К ЛЕЙКОЦИТАРНЫМ ДОНОРСКИМ АНТИГЕНАМ И УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ .....	2019; 24 (8): 44-51
Усов В. Ю., Максимова А. С., Синицын В. Е., Карась С. И., Бобрикова Е. Э., Ярошевский С. П., Беличенко О. И., Федотов Н. М. ГРАДИЕНТ СУЖЕНИЯ ПРОСВЕТА ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ НА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКЕ КАК ФАКТОР РИСКА ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ .....	2019; 24 (12): 62-69
Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Драпкина О. М., Концевая А. В., Гаврилова Н. Е., Шукуров Ф. Б., Власов В. Ю., Чигидинова Д. С., Васильев Д. К. КРИОДЕНЕРВАЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПОРАЖЕНИЯМИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА: ТЕХНИКА ВМЕШАТЕЛЬСТВА, БЕЗОПАСНОСТЬ И РЕЗУЛЬТАТЫ ГОСПИТАЛЬНОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ .....	2019; 24 (8): 29-35
Филиппов Е. В., Воробьев А. Н., Добрынина Н. В., Зотова Л. А., Лыгина Е. В., Никулина Н. Н., Селезнев С. В., Якушин С. С. НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ И ИХ СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА ПО ДАННЫМ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МЕРИДИАН-РО .....	2019; 24 (6): 42-48
Фомичев А. В., Чернявский А. М., Гуляева К. К., Повещенко О. В., Лыков А. П., Карева Ю. Е., Минин С. М., Никитин Н. А. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ОБРАБОТАННЫХ ЭРИТРОПОЭТИНОМ АУТОЛОГИЧНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С КРИТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ .....	2019; 24 (1): 62-69
Фролов А. В., Вайханская Т. Г., Мельникова О. П., Воробьев А. П., Мрочек А. Г. ИНДЕКС ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА: КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ .....	2019; 24 (12): 55-61
Хамитова А. Ф., Загидуллин Ш. З., Лакман И. Р., Гареева Д. Ф., Загидуллин Н. Ш. ОТДАЛЕННЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ БИОМАРКЕРНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА .....	2019; 24 (3): 24-31
Цветкова Е. Е., Кузнецов А. А., Денисова Д. В., Рагино Ю. И., Воевода М. И. СРАВНЕНИЕ АССОЦИАЦИИ БРАХИАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПАРАМЕТРОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ С ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ НОВОСИБИРСКА .....	2019; 24 (1): 18-22
Чесникова А. И., Пашченко Е. В., Терентьев В. П., Кудинов В. И. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ТИРЕОТОКСИКОЗОМ .....	2019; 24 (11): 28-34
Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Баланова Ю. А., Школьников В. М. САМООЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ МОСКВИЧЕЙ 55 ЛЕТ И СТАРШЕ, ТРАДИЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ .....	2019; 24 (6): 27-33
Шамес Д. В., Галявич А. С., Галеева З. М., Балеева Л. В. ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНАЯ ЦЕННОСТЬ ПРЕПРОЦЕДУРНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С РЕСТЕНОЗАМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ СТЕНТОВ .....	2019; 24 (3): 54-59
Шаповалова Э. Б., Максимов С. А., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В. АССОЦИАЦИЯ СТРЕССА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ФАКТОРАМИ РИСКА В ПОПУЛЯЦИИ (ЭССЕ-РФ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ) .....	2019; 24 (9): 7-13
Шукуров Ф. Б., Булгакова Е. С., Шапиева А. Н., Руденко Б. А., Творогова Т. В., Шаноян А. С., Суворов А. Ю., Фещенко Д. А., Чигидинова Д. С., Васильев Д. К., Концевая А. В., Драпкина О. М. ДИНАМИКА УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ КАРОТИДНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СТЕНОЗИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ СОННЫХ АРТЕРИЙ .....	2019; 24 (8): 17-21
Ярославская Е. И., Кузнецов В. А., Бессонов И. С., Горбатенко Е. А., Марьинских Л. В. СВЯЗЬ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ С ПОРАЖЕНИЯМИ КОРОНАРНОГО РУСЛА (ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА КОРОНАРНОЙ АНГИОГРАФИИ) .....	2019; 24 (7): 12-18

## МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Natalia Grzebisz, Laura Piejko, Agnieszka Sulich ДЕТЕРМИНАНТЫ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ ВЫНОСЛИВОСТИ У МУЖЧИН, УВЛЕКАЮЩИХСЯ КАТАНИЕМ НА БЕГОВЫХ ЛЫЖАХ .....	2019; 24 (12): 109-113
Аржаник М. Б., Карась С. И., Гракова Е. В., Васильцева О. Я., Корнеева Т. Б., Кара-Сал Э. Э. МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСТАНЦИОННОГО ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ВРАЧЕЙ-КАРДИОЛОГОВ: ОПЫТ РАЗРАБОТКИ .....	2019; 24 (12): 104-108
Артемюков А. А. ДЕЗАДАПТИВНЫЙ НЕЙРОПАТОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ СТАРЕНИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ .....	2019; 24 (9): 33-40
Благова О. В., Алиева И. Н., Сенчихин П. В., Назарова Л. Д., Чернявский С. В., Сорокин Г. Ю., Павленко Е. В., Седов В. П., Гагарина Н. В., Саркисова Н. Д. МАССИВНЫЙ ЭКССУДАТИВНЫЙ ПЕРИКАРДИТ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ ПОД МАСКОЙ ГИДРОПЕРИКАРДА У БОЛЬНОГО С НЕКОМПАКТНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ .....	2019; 24 (11): 55-62



Добрынина Н. В., Мосейчук К. А., Никулина Н. Н., Переверзева К. Г., Филиппов Е. В. ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ОТДЕЛЬНО ВЗЯТОМ РЕГИОНЕ (ПО МАТЕРИАЛАМ ЭССЕ-РФ2 В РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ) .....	2019; 24 (6): 131-134
Драганова А. С., Соболева А. В., Эртман А. Э., Галанская Т. А., Николайчук Е. И., Рыжкова Д. В., Полякова Е. А., Шляхто Е. В. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ СИСТЕМНЫЙ ТРАНСИРЕТИНОВЫЙ АМИЛОИДОЗ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ .....	2019; 24 (6): 136-142
Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Цырлин В. А. ЗАВИСИМОСТЬ ЦИРКАННУАЛЬНОЙ ДИНАМИКИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ОТ СЕЗОННЫХ КОЛЕБАНИЙ МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕЛИОФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ. МЕТА-АНАЛИЗ .....	2019; 24 (1): 80-93
Ноздрачев Д. И., Замятин К. А., Таратухин Е. О. ЦИФРОВЫЕ СРЕДСТВА ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ .....	2019; 24 (12): 96-102
Погорелова О. А., Трипотень М. И., Балахонова Т. В. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА .....	2019; 24 (12): 114-123
Серова М. В., Полтавская М. Г., Гармаш Ю. Ю., Иванова Д. А., Першина Е. С., Зюзя Ю. Р., Сазонова Ю. С., Лукин М. Ю., Самойленко И. В., Уянаева М. А., Сыркин А. Л., Мелконян Г. Г. ПОЛНАЯ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНАЯ БЛОКАДА КАК КЛИНИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ САРКОИДОЗА СЕРДЦА: РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ .....	2019; 24 (11): 63-68
Таратухин Е. О. ГУМАНИТАРНЫЕ КОМПЕТЕНЦИИ ВРАЧА (КАРДИОЛОГА) .....	2019; 24 (9): 28-32
Шайдюк О. Ю., Кудинова М. А., Таратухин Е. О., Сапунов И. В., Замятин К. А. ПОЗДНЕЕ ОБРАЩЕНИЕ ЗА ПОМОЩЬЮ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ — ВЗГЛЯД НА ПРИЧИНЫ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ НАРРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ .....	2019; 24 (9): 41-43
<b>КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ</b>	
Васюк Ю. А., Шупенина Е. Ю., Ющук Е. Н., Намазова Г. А. СОВРЕМЕННЫЕ ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ОЖИРЕНИЯ: МОЖНО ЛИ ЭФФЕКТИВНО КОНТРОЛИРОВАТЬ ЭТУ КОМОРБИДНУЮ ПАТОЛОГИЮ? .....	2019; 24 (9): 14-21
Гасимова Н. З., Михайлов Е. Н. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ .....	2019; 24 (4): 68-77
Кобалава Ж. Д., Киреева В. В., Черноморец В. С., Троицкая Е. А., Ставцева Ю. В. ОЦЕНКА ЭФФЕКТОВ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИНДАПАМИДА/ПЕРИНДОПРИЛА В ОТНОШЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ КАМЕРТОН .....	2019; 24 (12): 87-95
Кобалава Ж. Д., Кулаков В. В., Горева Л. А., Виллелевальде С. В. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ХЛОРТАЛИДОНА И ИНДАПАМИДА-РЕТАРД В КОМБИНАЦИИ С АЗИЛСАРТАНОМ МЕДОКСОМИЛ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ .....	2019; 24 (6): 122-130
Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г. СТРАТЕГИИ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ОЖИРЕНИЯ И АССОЦИИРОВАННОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА .....	2019; 24 (4): 61-67
Недогода С. В., Чумачек Е. В., Цома В. В., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Попова Е. А. ВОЗМОЖНОСТИ АЗИЛСАРТАНА В КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И УРОВНЯ АДИПОКИНОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ САРТАНАМИ .....	2019; 24 (1): 70-79
Олейников В. Э., Лукьянова М. В., Душина Е. В., Барменкова Ю. А. ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА ВАЖНЕЙШИЕ МЕХАНИЗМЫ АРИТМОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST .....	2019; 24 (7): 83-90
Погосова Н. В., Панов А. В., Куликов А. Ю., Серпик В. Г., Куликов В. А. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РИВАРОКСАБАНОМ С АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И/ИЛИ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ .....	2019; 24 (12): 76-86
Свинцова Л. И., Джаффарова О. Ю., Плотникова И. В. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ .....	2019; 24 (7): 75-82
Сергиенко В. А., Сергиенко А. А., Сегин В. Б., Ажми С., Сергиенко Л. М. ВЛИЯНИЕ БЕНФОТИАМИНА НА СОСТОЯНИЕ ИНСУЛИНОВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ, СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРО- И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И КАРДИАЛЬНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ .....	2019; 24 (4): 78-82
Скирденко Ю. П., Николаев Н. А. ВКЛАД ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ В РИСК ОСЛОЖНЕНИЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ .....	2019; 24 (2): 64-69
Соболева Г. Н., Гостищев Р. В., Рогоза А. Н., Коткина Т. И., Самко А. Н. НИКОРАНДИЛ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ИНФАРКТА МИОКАРДА 4А ТИПА ПРИ ПЛАНОВОМ ЧРЕСКОЖНОМ КОРОНАРНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ У БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ .....	2019; 24 (5): 44-51
Филатова А. Ю., Арефьева Т. И., Клесарева Е. А., Афанасьева О. И. ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА И РОЗУВАСТАТИНА НА КОНЦЕНТРАЦИЮ PCSK9 В КРОВИ У СТАТИН-НАИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ .....	2019; 24 (5): 52-55
Шамраев Р. Л., Илюхин О. В., Иваненко В. В., Мерзляков С. Г., Лопатин Ю. М. ПОСЛЕДСТВИЯ ЭСКАЛАЦИИ И ДЕ-ЭСКАЛАЦИИ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ .....	2019; 24 (3): 90-97

Шахбиева З. Ю., Абдуллаев А. А., Исламова У. А., Абдулпатахов Д. Д., Абдуллаева А. А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА И ФАБОМОТИЗОЛА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СТЕНОКАРДИИ И УЛУЧШЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ В РАЙОНЕ ВООРУЖЁННОГО КОНФЛИКТА .....	2019; 24 (2): 58-63
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Афанасьев С. А., Кондратьева Д. С., Усов В. Ю., Лебедева А. И., Муслимов С. А., Попов С. В. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕСКЛЕТОЧНОГО БИОМАТЕРИАЛА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	2019; 24 (7): 63-67
Зверева Е. Д., Митрофанова Л. Б., Моисеева О. М., Чернявский М. А., Гордеев М. Л. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ АНЕВРИЗМЫ БРЮШНОЙ АОРТЫ: МЕСТО IGG4-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ .....	2019; 24 (8): 88-93
Лебедева А. И., Афанасьев С. А., Кондратьева Д. С., Гареев Е. М., Муслимов С. А., Попов С. В. КОРРЕКЦИЯ РУБЦОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ИНФАРКТА МИОКАРДА В ПОДОСТРОЙ СТАДИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ДИСПЕРГИРОВАННОГО АЛЛОГЕННОГО БИОМАТЕРИАЛА .....	2019; 24 (7): 68-74
Мельников И. С., Козлов С. Г., Чумаченко П. В., Сабурова О. С., Гусева О. А., Прокофьева Л. В., Габбасов З. А. МОНОМЕРНЫЙ С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И ЛОКАЛЬНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ В СТЕНКЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА .....	2019; 24 (5): 56-61
Митрофанова Л. Б., Хазратов А. О., Гурщенков А. В., Осадчий А. М., Горшков А. Н., Гальковский Б. Э. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕЛОЦИТОВ В ЛЕВОМ ПРЕДСЕРДИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ .....	2019; 24 (7): 53-62
Попов М. А., Шумаков Д. В., Зыбин Д. И., Гуревич Л. Е., Ашевская В. Е., Бабокин В. Е., Пронина В. П. ФЕНОМЕН РОЛИ КОЛЛАГЕНА IV ТИПА И МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 9 ТИПА В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА .....	2019; 24 (8): 83-87

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кокорин В. А., Гордеев И. Г., Арефьев М. Н., Гончарова А. Я., Яковцова А. А. ВОЗМОЖНОСТИ ЭКСПРЕСС-ТЕСТА ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОГО ОДНОВРЕМЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ СЕРДЕЧНОГО БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, И СЕРДЕЧНОГО ТРОПОНИНА I В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА .....	2019; 24 (9): 83-87
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------

#### МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Балахонova Т. В., Погорелова О. А., Трипотень М. И., Ершова А. И., Кошурникова М. В., Рогоза А. Н. СОКРАЩЕННЫЙ ПРОТОКОЛ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ В ОЦЕНКЕ ДОКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА С ЦЕЛЬЮ УТОЧНЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА .....	2019; 24 (5): 62-68
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------

#### ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ

Афанасьев С. А., Реброва Т. Ю., Муслимова Э. Ф., Борисова Е. В. АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА <i>ADRB1</i> С СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ МИОКАРДА И АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬЮ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА .....	2019; 24 (7): 47-52
Брусенцов Д. А., Никулина С. Ю., Шестерня П. А. АНГИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У НОСИТЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ <i>RS1800470</i> ГЕНА <i>TGF-β1</i> .....	2019; 24 (8): 77-82
Драганова А. С., Полякова Е. А., Колодина Д. А., Михеева К. Ю., Беляева О. Д., Зарайский М. И., Беркович О. А., Шляхто Е. В. ЭКСПРЕССИЯ МИКРОРНК-27А В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО .....	2019; 24 (2): 70-75

#### В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Аронов Д. М. ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗЬ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ АЭРОБНЫХ ТРЕНИРОВОК И УВЕЛИЧЕНИЯ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР ХРОМОСОМ .....	2019; 24 (3): 82-89
Бериханова Р. Р., Миненко И. А. ВОЗМОЖНОСТИ НЕЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ФОКУС НА ПРОТРОМБОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС .....	2019; 24 (4): 53-60
Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г. ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ .....	2019; 24 (4): 35-47
Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А. ОЖИРЕНИЕ И БЕРЕМЕННОСТЬ: СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РИСКИ .....	2019; 24 (4): 48-52
Денисова Д. В., Березовикова И. П., Батлук Т. И., Щербакова Л. В., Воевода М. И. АССОЦИАЦИИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПОПУЛЯЦИИ .....	2019; 24 (6): 115-120
Залеская Ю. В., Кыдыралиева Р. Б. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОПРОСНИКА ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ НЕКОНВЕНЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ .....	2019; 24 (2): 76-81
Ложкина Н. Г., Толмачева А. А., Хасанова М. Х., Козик В. А., Стафеева Е. А., Найдена Е. А., Мукарамов И., Барбарич В. Б., Пархоменко О. М., Куимов А. Д., Максимов В. Н., Воевода М. И. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПЯТИЛЕТНИХ ИСХОДОВ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА .....	2019; 24 (10): 86-90
Мельник О. В., Малашичева А. Б., Фомичева Ю. В., Худяков А. А., Гудкова А. Я., Руденко Д. И., Симоненко М. А., Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С., Васичкина Е. С., Первунина Т. М., Костарева А. А. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СЛОЖНОСТИ ПРИ ЛАМИНОПАТИЯХ .....	2019; 24 (10): 72-77

- Мустафина С. В., Винтер Д. А., Рымар О. Д., Щербакова Л. В., Гафаров В. В., Панов Д. О., Громова Е. А., Гафарова А. В.,  
Веревкин Е. Г., Никитенко Т. И., Vobak M., Малютин С. К.  
ФЕНОТИПЫ ОЖИРЕНИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА, ПО ДАННЫМ ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ..... 2019; 24 (6): 109–114
- Никулина Н. Н., Тереховская Ю. В.  
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ: АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, СМЕРТНОСТИ  
И ПРОБЛЕМ ИХ ИЗУЧЕНИЯ ..... 2019; 24 (6): 103–108
- Слепухина А. А., Зеленская Е. М., Лифшиц Г. И.  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ  
И ГЕННЫЕ СЕТИ ..... 2019; 24 (10): 78–85
- КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**
- Аверков О. В., Вечорко В. И.  
ВЫБОР БЛОКАТОРА P2Y<sub>12</sub> У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ПОЛУЧИВШИХ ТРОМБОЛИТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ. ПО ИТОГАМ  
ГОДОВОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ В ИССЛЕДОВАНИИ TREAT ..... 2019; 24 (9): 64–70
- Артюхина Е. А., Дедух Е. В., Яшков М. В.  
ЭТАПНЫЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ И КАТЕТЕРНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ДЛИТЕЛЬНО-ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ..... 2019; 24 (7): 96–98
- Артюхина Е. А., Стребкова Е. Д., Ревизишвили А. Ш.  
ЭТАПНЫЙ ПОДХОД ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АРИТМИЯМИ ..... 2019; 24 (3): 101–105
- Арчаков Е. А., Баталов Р. Е., Усенков С. Ю., Хлынин М. С., Сморгон А. В., Кистенева И. В., Попов С. В.  
СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ С УСПЕШНОЙ АБЛАЦИЕЙ ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ  
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ..... 2019; 24 (7): 91–95
- Вандер М. А., Лясникова Е. А., Ким И. М., Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н.  
ЗНАЧИМАЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ОБРАТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У МОЛОДЫХ  
ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ МОДУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ ..... 2019; 24 (7): 99–102
- Галевич А. С., Галеева З. М., Балева Л. В., Сафина Э. Г., Мурзина Е. А., Кувшинова Л. Е., Гизатуллина Н. Ф.  
ИНФАРКТ МИОКАРДА И СИНДРОМ ШЕРРЕШЕВСКОГО-ТЁРНЕРА ..... 2019; 24 (3): 98–100
- Гельцер Б. И., Котельников В. Н., Ветрова О. О., Карпов Р. С.  
МАСКИРОВАННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ  
И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ..... 2019; 24 (9): 92–98
- Енисеева Е. С., Протасов К. В., Власюк Т. П., Токарева Т. П., Белых Д. В.  
ФЕОХРОМОЦИТОМА В СОЧЕТАНИИ С НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 1 ТИПА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ..... 2019; 24 (9): 61–63
- Жердев Н. Н., Чернова Д. В., Чернов А. В., Кудаев Ю. А., Чернявский М. А.  
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ГЗЕЛЯ-ЭРДГЕЙМА С РАССЛОЕНИЕМ АОРТЫ ТИПА А ..... 2019; 24 (8): 107–110
- Ильина Л. Н., Галютдинов Д. М., Васильев В. П., Дзыбинская Е. В., Власова Э. Е., Курбанов С. К., Меркулов Е. В., Федотенков И. С.,  
Курилина Э. В., Ширяев А. А., Акчурин Р. С.  
ГИГАНТСКАЯ АНЕВРИЗМА АУТОВЕНОЗНОГО ШУНТА, ГИБРИДНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ..... 2019; 24 (5): 69–71
- Киселёв А. М., Вершинина Т. Л., Тарновская С. И., Яковлева Е. В., Бутиш Л., Фомичева Ю. В., Федотов П. А., Козырева А. А.,  
Вахрушев Ю. А., Латыпов А. К., Морозов А. А., Козырев И. А., Первунина Т. М., Васичкина Е. С., Костарева А. А.  
ВАРИАНТЫ В ГЕНЕ ЯВМ20 У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ ..... 2019; 24 (10): 92–98
- Майлян Д. Э., Коломиец В. В.  
РОЛЬ ДИСМЕТАБОЛИЗМА КАЛЬЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ..... 2019; 24 (9): 78–85
- Максимов С. А., Федорова Н. В., Артамонова Г. В.  
ГОРОДСКОЕ ПРОСТРАНСТВО И ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ — ФАКТОР РИСКА БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ..... 2019; 24 (9): 71–77
- Распутина Д. А., Рутковский Р. В., Мерцалов С. А., Крупко Т. А., Гуляев М. Е., Салогуб Е. Д., Савелло А. В., Яковлев А. Н., Зверев Д. А.,  
Козленок А. В., Саввина И. А.  
НЕЙРОГЕННАЯ СТРЕССОРНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ВЫЗВАННАЯ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИМ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ ..... 2019; 24 (2): 81–85
- Сигаев И. Ю., Керен М. А., Казарян А. В., Пилипенко И. В., Гецадзе Г. Г.  
ПОВТОРНОЕ ПОДКЛЮЧИЧНО-КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ ПО МЕТОДИКЕ MICS У ПАЦИЕНТА С ВОЗВРАТОМ СТЕНОКАРДИИ ..... 2019; 24 (8): 94–96
- Скидан В. И., Бшарат Х. А., Асеева Ю. И., Нарциссова Г. П., Павлюкова Е. Н.  
РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ИЗОЛИРОВАННОЙ ГИПОПЛАЗИЕЙ ВЕРХУШКИ И НЕКОМПАКТНЫМ  
МИОКАРДОМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ..... 2019; 24 (8): 97–103
- Чернов И. И., Энгиноев С. Т., Козьмин Д. Ю., Тарасов Д. Г.  
ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ ИСКУССТВЕННОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА  
(ПРОЦЕДУРА DOR) ..... 2019; 24 (8): 104–106
- Чубыкина У. В., Афанасьева О. И., Хачатрян Н. Т., Кукава Н. Г., Васильев В. П., Ежов М. В.  
ВЫРАЖЕННАЯ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ(А) КАК ФАКТОР БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА  
У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ С ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ ..... 2019; 24 (5): 72–73
- Щеглова Е. В., Байкулова М. Х., Боева О. И.  
КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ КАЛЬЦИНИРУЮЩЕЙ БОЛЕЗНИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ..... 2019; 24 (9): 86–91

#### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Авагимян А. А., Мкртчян Л. Г., Навасардян Г. А., Геворкян А. А., Ананян Э. А., Пашиян Н. Э., Абгарян К. Г.  
РОЛЬ *HELICOBACTER PYLORI* В МЕХАНИЗМАХ КАРДИО-И ВАЗОТОКСИЧНОСТИ ..... 2019; 24 (12): 169–174

Антропова О. Н., Пырикова Н. В., Осипова И. В. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ: МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ .....	2019; 24 (7): 103-109
Аргунова Ю. А., Ларионов М. В. ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ. ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ.....	2019; 24 (8): 124-131
Бадоян А. Г., Хелимский Д. А., Шермук А. А., Крестьянинов О. В., Боброва А. С., Фатуллоева Ш. Ш., Турдубаев А. К. ХРОНИЧЕСКИЕ ОККЛЮЗИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: КОГДА ПОЛЬЗА ПРЕВЫШАЕТ РИСК?.....	2019; 24 (8): 116-123
Баранова Е. И., Кобалава Ж. Д. ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ.....	2019; 24 (11): 133-141
Бойцов С. А., Акчурин Р. С., Певзнер Д. В., Шахнович Р. М., Руда М. Я. КАРДИОГЕННЫЙ ШОК — СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ .....	2019; 24 (10): 126-136
Бойцов С. А., Акчурин Р. С., Певзнер Д. В., Шахнович Р. М., Руда М. Я. КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ШОКОВЫЙ ЦЕНТР — СЛЕДУЮЩАЯ СТУПЕНЬ В ЛЕЧЕНИИ КАРДИОГЕННОГО ШОКА .....	2019; 24 (11): 173-181
Вайханская Т. Г., Коптюх Т. М., Курушко Т. В., Сивицкая Л. Н., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г. РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ — СЛОЖНЫЙ ПУТЬ К ДИАГНОЗУ ДЕСМИНОПАТИИ.....	2019; 24 (10): 100-108
Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ПРИНЦИП ДОПОЛНИТЕЛЬНОСТИ В ТЕРАПИИ И НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЕЕ РОЛИ И КОМПОНЕНТАХ.....	2019; 24 (11): 112-121
Горячева О. Г., Козиолова Н. А., Терехина Н. А. ВИЧ-АССОЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ .....	2019; 24 (11): 148-154
Григорьева И. Н., Рагино Ю. И., Романова Т. И. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КОМОРБИДНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ .....	2019; 24 (6): 143-148
Давтян К. В., Калемберг А. А., Царева Е. Н., Благова О. В., Харлап М. С. РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕОРИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ .....	2019; 24 (7): 110-114
Ершова А. И., Аль Раши Д. О., Иванова А. А., Аксенова Ю. О., Мешков А. Н. ВТОРИЧНЫЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ: ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.....	2019; 24 (5): 74-81
Журавлев К. Н., Васильева Е. Ю., Синицын В. Е., Шпектор А. В. КАЛЬЦИЕВЫЙ ИНДЕКС КАК СКРИНИНГОВЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ .....	2019; 24 (12): 153-161
Ибрагимова А. Г., Шахмаева К. Р., Станишевская И. Е., Шиндяпина А. В. ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ МИКРОРНК ПРИ КАЛЬЦИНОЗЕ СОСУДОВ.....	2019; 24 (10): 118-125
Карпов Ю. А. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА: СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ.....	2019; 24 (12): 137-147
Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Гончаров А. С. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ.....	2019; 24 (11): 164-172
Кобалава Ж. Д., Медовщиков В. В., Ешниязов Н. Б., Хасанова Э. Р. СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА ПАТОФИЗИОЛОГИИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА.....	2019; 24 (11): 98-111
Комиссарова С. М., Ринейская Н. М., Чакова Н. Н., Ниязова С. С., Плащинская Л. И. ИЗОЛИРОВАННЫЙ ГЛИКОГЕНОЗ СЕРДЦА.....	2019; 24 (10): 110-117
Концевая А. В., Кононец Е. Н., Горячкин Е. А. ЗАДЕРЖКА ОБРАЩЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ/ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ЗА СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ: ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ .....	2019; 24 (8): 132-139
Крюков Н. Н., Саятина Е. В., Осадчук А. М., Осадчук М. А. ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: КАК СДЕЛАТЬ ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРЯМЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ? .....	2019; 24 (1): 94-102
Кубекина М. В., Никифоров Н. Г., Карагодин В. П., Собенин И. А., Орехов А. Н. АНАЛИЗ ТРАНСКРИПТОМА МАКРОФАГОВ ПРИ АТЕРОГЕНЕЗЕ .....	2019; 24 (2): 92-98
Магрук М. А., Мосикян А. А., Бабенко А. Ю. БИОМАРКЕРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АТЕРОГЕНЕЗОМ: АКТУАЛЬНЫЙ СТАТУС И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ .....	2019; 24 (12): 148-152
Мячикова В. Ю., Титов В. А., Маслянский А. Л., Моисеева О. М. ИДИОПАТИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПЕРИКАРДИТ — СМЕНА ПАРАДИГМЫ? .....	2019; 24 (11): 155-163
Николаев А. Е., Шапиев А. Н., Блохин И. А., Рамазанова Д. М., Шапиева А. Н., Гомболевский В. А., Низовцова Л. А. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ИЗМЕНЕНИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ .....	2019; 24 (12): 124-130
Полонская Я. В., Каштанова Е. В. РОЛЬ МИКРО- И МАКРОЭЛЕМЕНТОВ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ.....	2019; 24 (5): 90-94
Протасов К. В., Большедворская О. А. ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА ПОСЛЕ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ОПЕРАЦИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ .....	2019; 24 (11): 122-132
Рогоулина Н. В., Халивопуло И. К. “VALVE-ON-VALVE” — АЛЬТЕРНАТИВНАЯ МЕТОДИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА .....	2019; 24 (8): 140-149



Сорокина А. Г., Орлова Я. А.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ ..... 2019; 24 (11): 142-147

Сумин А. Н.

МЕСТО КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ В ВЫЯВЛЕНИИ ОБСТРУКТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА. ЧАСТЬ I ..... 2019; 24 (5): 95-100

Сумин А. Н.

МЕСТО КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ В ВЫЯВЛЕНИИ ОБСТРУКТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА. ЧАСТЬ II 2019; 24 (8): 111-115

Суховская О. А., Куликов Н. В.

ЛЕЧЕНИЕ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ..... 2019; 24 (2): 86-91

Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Шаноян А. С., Драпкина О. М., Концевая А. В., Гаврилова Н. Е., Шукуров Ф. Б., Васильев Д. К.

ЛЕГочная ДЕНЕРВАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЛЕГочНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ МЕТОДА И ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ..... 2019; 24 (12): 162-168

Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Покровский С. Н.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЛИПОПРОТЕИДОВ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ..... 2019; 24 (5): 82-89

Учасова Е. Г., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Барбараш О. Л.

РОЛЬ ИММУННЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ..... 2019; 24 (4): 92-98

Шаповалова Э. Б., Максимов С. А., Артамонова Г. В.

ПОЛОВЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ..... 2019; 24 (4): 99-104

Шаяхметова С. В., Синицын В. Е., Афанасьев А. В.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ, ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ, ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ..... 2019; 24 (12): 131-136

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рабочая группа по лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC)

2018 ЕОК РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ О ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ..... 2019; 24 (6): 151-228

Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению синкопальных состояний

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОК ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ 2018 ..... 2019; 24 (7): 130-194

Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации

кардио-торакальных хирургов (EACTS) РЕКОМЕНДАЦИИ ESC/EACTS ПО РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА 2018 ..... 2019; 24 (8): 151-226

## ЛЕКЦИЯ

Афанасьева О. И., Покровский С. Н.

ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ(А) КАК ОПАСНОЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЕ НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ФАКТОР РИСКА АТЕРОТРОМБОЗА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ..... 2019; 24 (5): 101-108

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Нестеров С. С., Таратухин Е. О.

КОНСТИТУЦИОННАЯ ГАРАНТИЯ ПРАВА НА ЗДОРОВЬЕ И ПРАКТИКА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ: ПРАВОВЫЕ ПОЗИЦИИ ОРГАНОВ СУДЕБНОЙ ВЛАСТИ ПО ДЕЛАМ, СВЯЗАННЫМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ..... 2019; 24 (9): 57-60

Нестеров С. С., Таратухин Е. О., Часовских Г. А.

ЭТИКО-МЕДИЦИНСКАЯ И КОНСТИТУЦИОННО-ПРАВОВАЯ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ НА ЗНАЧЕНИЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТА С НЕОТЛОЖНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ..... 2019; 24 (9): 52-56

Сон И. М., Иванова М. А., Соколовская Т. А., Ваньков Д. В., Огрызко Е. В., Зимина Э. В.

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВРАЧАМИ-КАРДИОЛОГАМИ ДЕТСКИМИ И ИХ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, 2013-2017ГГ ..... 2019; 24 (1): 103-112

Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевалде С. В., Яковлев А. Н., Соловьева А. Е., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Медведева Е. А.,

Федоренко А. А., Кулаков В. В., Карлина В. А., Ендубаева Г. В., Зайцев В. В., Соловьев А. Е.

СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ РИСКАМИ: ПРЕДПОСЫЛКИ К СОЗДАНИЮ, ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ, ТАРГЕТНЫЕ ГРУППЫ ..... 2019; 24 (11): 69-82

## ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ В КАРДИОЛОГИИ

Парфенова Е. В.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ СЕРДЦА: ФАКТ ИЛИ ФАНТАЗИЯ? ..... 2019; 24 (11): 84-90

## СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

АВТОРСТВО: ОТ АВТОРСКОГО ПРАВА ДО ОТВЕТСТВЕННОСТИ ..... 2019; 24 (1): 113-119

## СОГЛАШЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

ЧЕТВЕРТОЕ УНИВЕРСАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА (2018) ..... 2019; 24 (3): 107-138

Барбараш О. Л., Воевода М. И., Галстян Г. Р., Шестакова М. В., Бойцов С. А., Александрова О. Ю., Брызгалова С. М., Друк И. В., Каретникова В. Н.,

Кашталов В. В., Квиткова Л. В., Кореннова О. Ю., Огарков М. Ю., Плотникова Е. Ю., Цыганкова О. В., Сваровская А. В., Чумакова Г. А.

ПРЕДИАБЕТ КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, РИСК, ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ..... 2019; 24 (4): 83-91

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

- Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И., Драпкина О.М., Кухарчук В.В., Мартынов А.И., Шестакова М.В., Гуревич В.С.,  
Сергиенко И.В., Алиева А.С., Ахмеджанов Н.М., Бубнова М.Г., Галявич А.С., Гордеев И.Г., Ежов М.В., Карпов Ю.А., Константинов В.О.,  
Недогода С.В., Нифонтов Е.М., Орлова Я.А., Панов А.В., Сайганов С.А., Скибицкий В.В., Тарловская Е.И., Уразгильдеева С.А., Халимов Ю.Ш.  
КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ С ЦЕЛЮ СНИЖЕНИЯ ОСТАТОЧНОГО РИСКА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ВЫЗВАННЫХ  
АТЕРОСКЛЕРОЗОМ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ.....2019; 24 (9): 44-51
- Терещенко С. Н., Глезер М. Г. Абугов С. А., Аверков О. В., Антипов С. И., Галявич А. С., Гиляров М. Ю., Дупляков Д. В.,  
Ефремушкина А. А., Затеищikov Д. А., Иваненко В. В., Космачева Е. Д., Крестьянинов О. В., Лопатин Ю. М., Панченко Е. П., Рябов В. В.,  
Самохвалов Е. В., Староверов И. И., Устюгов С. А., Хрипун А. В., Шалаев С. В., Шахнович Р. М.,  
Явелов И. С., Яковлев А. Н., Якушин С. С.  
О МЕСТЕ БЛОКАТОРА P2Y<sub>12</sub> РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ ПРАСУГРЕЛА ПРИ РАННЕМ ИНВАЗИВНОМ ПОДХОДЕ К ЛЕЧЕНИЮ  
БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО  
КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ISAR-REACT 5) .....2019; 24 (11): 92-97



Российское  
кардиологическое  
общество

[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

# РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО

РКО для профессионалов и пациентов —  
от первичной помощи к новейшим технологиям

20–21 МАРТА 2020 ГОДА | ПЕРМЬ

22–23 МАЯ 2020 ГОДА | УФА

6–7 НОЯБРЯ 2020 ГОДА | КРАСНОДАР

27–28 НОЯБРЯ 2020 ГОДА | ВОРОНЕЖ





# Ксарелто®: снижение риска смерти у пациентов с хронической ИБС<sup>\*,1</sup>

Зарегистрировано новое показание для пациентов с ИБС  
и/или заболеваниями периферических артерий

По данным исследования COMPASS:

**↓ 26%** снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта<sup>\*,1</sup>

**↓ 23%** снижение риска смерти от всех причин у пациентов с хронической ИБС<sup>\*,1</sup>

**↓ 44%** снижение риска инсульта<sup>\*,1</sup>



Ацетилсалициловая  
кислота  
75–100 мг 1 раз/день

Ксарелто®  
2,5 мг 2 раза/день

Благоприятный профиль безопасности без статистически  
значимого повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений<sup>а,\*,1</sup>



**КСАРЕЛТО®.** Международное непатентованное или группировочное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,50 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридинами – клопидогрелем или тиклипином. Профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемию конечностей; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав данного лекарственного препарата входит лактоза. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутрибрюшном кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровоизлиянии в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин). У пациентов,

получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 30–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая возможный летальный исход) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боль в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровотоочивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор<sup>а</sup>, диарея, рвота<sup>а</sup>, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, эхиμοзы, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях<sup>а</sup>, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию<sup>а</sup>), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина крови, повышение концентрации мочевины крови)<sup>а</sup>, лихорадка<sup>а</sup>, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран)<sup>а</sup>, ушиб.

<sup>а</sup> Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

<sup>б</sup> Наблюдались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

**Регистрационный номер:** ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 30.01.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

<sup>\*</sup>По данным субанализа исследования COMPASS у пациентов со стабильным течением ИБС, в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой. <sup>1</sup>Фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

1. Connolly SJ, Ezekowitz J, W, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.

АО «БАЙЕР». 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200. [www.pharma.bayer.ru](http://www.pharma.bayer.ru)

PP-XAR-RU-0084-1