

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

### В НОМЕРЕ:

2019 Рекомендации ESC по лечению тромбозов

Новый способ гломус-сберегающей  
каротидной эндартерэктомии

Новый способ окклюзии ушка ЛП с целью  
профилактики тромботических осложнений

Опыт использования донорского сердца  
с продленной холодовой ишемией

Результаты трехлетнего наблюдения  
и оценка качества жизни после  
тромбэндартерэктомии из легочной артерии

Особенности и госпитальные результаты  
коронарного шунтирования у пациентов  
с кальцинозом целевых коронарных артерий

Влияние поздней реваскуляризации  
инфаркт-ответственной коронарной артерии  
на прогноз при ИМпСТ

Трансепатальное эндоваскулярное  
протезирование митрального клапана

В ФОКУСЕ:

Кардиохирургия



**Рис. 3.** Трехмерная реконструкция левого предсердия. Стрелкой указана резидуальная полость ушка левого предсердия после кистетного шва. См. на стр. 21.

# А что для Вас значит надежно и бережно заботиться о близких?

- Даже у пожилых пациентов с ФП Ксарелто<sup>®</sup> снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений в сравнении с варфарином<sup>1\*</sup>
- Ксарелто<sup>®</sup> способствовал лучшему сохранению функции почек у пациентов с ФП в сравнении с варфарином<sup>2,\*\*</sup>
- У широкого круга пациентов, в том числе пожилых с ФП, Ксарелто<sup>®</sup> снижал риски как инсульта, так и ИМ/ОКС<sup>3,\*</sup>
- Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто<sup>®</sup> могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации<sup>4-6</sup>

## ЕЩЁ 1357 ДЕДУШКИНЫХ ШУТОК

КАК ВАЖНО ЭТО СОХРАНИТЬ!

**КСАРЕЛТО<sup>®</sup>** Международное непатентованное наименование: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15,00 мг или 20,00 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий некальциевого происхождения; лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТВБ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЕ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; климатический значимый активный кровотечение (например, желудочно-кишечное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние), повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения; например, ишемический или недавно перенесенный желудочно-кишечный тракт, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутримозговое кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующее лечение какими-либо другими антикоагулянтами, например, непрямыми пероральными гепаринами, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, дилтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аспиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении непрямого перорального гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функциональности центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие со значительной, которая обуславливает климатический значимый риск кровотечения; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у 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); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, тяжелой болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тяжелой степени нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин), одновременном приеме препаратов, повышающих концентрацию ривароксабана в плазме крови. При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) у пациентов, получающих однократные дозовые препараты, увеличение дозы не требуется, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азольной группы (например, флуконазолом) или ингибиторами протонной помпы (например, эзометазидом). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азольной группы или ингибиторами протонной помпы, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учетные механизмы действия, примененные препаратом Ксарелто<sup>®</sup> может сопровождаться повышенным риском острого или хронического кровотечения из любого артериального или венозного источника, которое может привести к гематологическим осложнениям. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами,

влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения, и/или анемии. Тромбоэмболические осложнения могут проявляться в виде слабости, головокружения, головной боли или необычных отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развиваются симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются изменения (включая сопутствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гипотония, носовое кровоизлияние, кровоизлияние в желудочно-кишечном тракте, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, эритема, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях, кровоизлияние из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины), лимфаденопатия, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечения из ран), гематома.

<sup>1</sup> Ривароксабан продемонстрировал лучшие результаты по сравнению с варфарином в отношении снижения риска инсульта и ИМ/ОКС.

<sup>2</sup> Наблюдения при лечении ВТЭХ как очень частых у женщин в возрасте >55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.03.2020. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883-91. 2. Gra X., Teng N., Gersh B.J. et al. Rivaroxaban in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(21): 2621-32. 3. Mak K.-H., BMJ Open. 2012; 2: e001592. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто<sup>®</sup> 15/20 мг ЛП-001457 от 10.03.2020. 5. Zedler B.K. et al. Clin Ther. 2011 Jan; 33(1): 62-73. 6. Mahaffey K.W. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7; (9): CD005025.

ФП - фибрилляция предсердий; ИМ - инфаркт миокарда; ОКС - острый коронарный синдром.

<sup>\*</sup> Результаты представлены для общей популяции исследования ROCKET AF, средний возраст в которой составил 73 года. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/ОКС и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небезопасных клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. <sup>\*\*</sup> В отношении исходов: снижение рСКФ на ≥30%, doubling скорости мочеиспускания, острое почечное повреждение, согласно данным наблюдательного исследования. <sup>†</sup> По данным крупного мета-анализа RCT у пациентов с различными показателями к применению ОАК, терапия ривароксабаном была связана со снижением риска развития ИМ/ОКС в сравнении с разными препаратами контроля (варфарин, эноксапарин, внутримышечная инъекция гепарина). Итоговые ограничения, указанные в перекрестных исследованиях. Полные результаты исследований представлены в перекрестных исследованиях.

PP-XAR-RU-0434-1

**Ксарелто<sup>®</sup>**  
РИВАРОКСАБАН





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 (2018) 3,054**  
**импакт-фактор (2018) 1,082**

**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

**№ 25 (8) 2020**

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, академик РАН

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

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

*Галевич 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

*Капиталов 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

*Ревивили 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

*Гордеев М. Л.*

## Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

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

Тел. +7 (985) 768 43 18

## Издательство:

ООО “Силицея-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 Комажда (Франция)*

*Равшанбек Курбанов (Узбекистан)*

*Стивен Ленц (США)*

*Жильбер Массар (Франция)*

*Маркку Ниеминен (Финляндия)*

*Питер Нильсон (Швеция)*

*Джанфранко Парати (Италия)*

*Михаил Попович (Молдова)*

*Фаусто Дж. Пинто (Португалия)*

*Адам Торбики (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 (2018) 3,054**  
**Impact-factor (2018) 1,082**

**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, Protopopovsky 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

**№ 25 (8) 2020**

*founded in 1996*

## EDITOR-IN-CHIEF

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

## ASSOCIATE EDITORS

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

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

*Sergey A. Boytsov* (Moscow) Professor, Academician 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. Kashtalap* (Kemerovo) MScD

*Natalya A. Koziolova* (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

*Gordeev M. L.*

## 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

## CLINICAL MEDICINE NEWS

Clinical medicine updates: a review of international news

Address to the readers

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Казанцев А. Н., Черных К. П., Заркуа Н. Э., Лидер Р. Ю., Кубачев К. Г., Багдавадзе Г. Ш., Калинин Е. Ю., Зайцева Т. Е., Чикин А. Е., Артюхов С. В., Линец Ю. П.  
Новый способ гломус-сберегающей каротидной эндартерэктомии по А. Н. Казанцеву: отсечение внутренней сонной артерии на площадке из наружной и общей сонной артерии

Вечерский Ю. Ю., Богданов Ю. И., Баталов Р. Е., Затолокин В. В., Саушкин В. В., Завадовский К. В., Попов С. В.  
Новый способ окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий с целью профилактики тромбоэмболических осложнений во время коронарного шунтирования

Фомичев А. В., Хван Д. С., Агаева Х. А., Жульков М. О., Доронин Д. В., Чернявский А. М.  
Опыт использования донорского сердца с продленной холодовой ишемией

Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Сондуев Э. Л., Пономаренко И. В.  
Влияние уровня гипотермии в период циркуляторного ареста на течение раннего послеоперационного периода у пациентов с аневризмами восходящей аорты

Клинкова А. С., Каменская О. В., Логинова И. Ю., Чернявский А. М., Едемский А. Г., Хабаров Д. В., Ломиворотов В. В.  
Результаты трехлетнего наблюдения и оценка качества жизни после тромбэндартерэктомии из легочной артерии

Солдатова А. М., Кузнецов В. А., Богданова Д. С., Бензинеб Ф. Т.  
Частота встречаемости немощности и ее связь с отдаленной выживаемостью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии

Акчурин Р. С., Ширяев А. А., Васильев В. П., Галаяутдинов Д. М., Власова Э. Е., Федотенков И. С., Курбанов С. К., Майоров Г. Б.  
Особенности и госпитальные результаты коронарного шунтирования у пациентов с кальцинозом целевых коронарных артерий

Фролов А. А., Кузьмичев К. В., Починка И. Г., Шарабрин Е. Г., Савенков А. Г.  
Влияние поздней реваскуляризации инфаркт-ответственной коронарной артерии на прогноз при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

## ORIGINAL ARTICLES

10 Kazantsev A. N., Chernykh K. P., Zarkua N. E., Lider R. Yu., Kubachev K. G., Bagdavadze G. Sh., Kalinin E. Yu., Zaitseva T. E., Chikin A. E., Artyukhov S. V., Linets Yu. P.  
Novel method for glomus-saving carotid endarterectomy sensu A. N. Kazantsev: cutting the internal carotid artery on the site from external and common carotid artery

18 Vechersky Yu. Yu., Bogdanov Yu. I., Batalov R. E., Zatolokin V. V., Saushkin V. V., Zavadovsky K. V., Popov S. V.  
A new method of left atrial appendage occlusion for the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting

24 Fomichev A. V., Khvan D. S., Agaeva H. A., Zhulkov M. O., Doronin D. V., Chernyavsky A. M.  
Experience of heart transplantation with an extended cold ischemic time of donor heart

30 Kozlov B. N., Panfilov D. S., Sonduev E. L., Ponomarenko I. V.  
Early postoperative effects of the hypothermia level during hypothermic circulatory arrest in patients with ascending aortic aneurysm

36 Klinkova A. S., Kamenskaya O. V., Loginova I. Yu., Chernyavsky A. M., Edemsky A. G., Khabarov D. V., Lomivorotov V. V.  
Results of a three-year follow-up and quality of life dynamics after pulmonary thromboendarterectomy

42 Soldatova A. M., Kuznetsov V. A., Bogdanova D. S., Benzineb F. T.  
The incidence of frailty and its relationship with long-term survival in patients with heart failure and implanted cardiac resynchronization therapy devices

48 Akchurin R. S., Shiryayev A. A., Vasiliev V. P., Galyautdinov D. M., Vlasova E. E., Fedotenko I. S., Kurbanov S. K., Mayorov G. B.  
Features and hospital outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with calcification of target coronary arteries

54 Frolov A. A., Kuzmichev K. V., Pochinka I. G., Sharabrin E. G., Savenkov A. G.  
Effect of late culprit coronary artery revascularization on prognosis of patients with ST-elevation myocardial infarction

Hicaz Zencirkiran Agus, Serkan Kahraman, Mehmet Erturk, Burak Onan, Ali Kemal Kalkan, Ahmet Guner, Ali Birand, Fatih Uzun, Mehmet Emin Kalkan, Mustafa Yildiz  
Comparison of Cardiopulmonary Exercise Capacity in Patients with Atrial Septal Defect Treated with Minimally Invasive Cardiac Surgery or Transcatheter Closure

Шишкина Е. А., Хлынова О. В., Туев А. В., Новикова И. А., Некрутенко Л. А.  
Возможности прогнозирования повторного инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста

## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Барбараш О. Л., Федорова Н. В., Седых Д. Ю., Груздева О. В., Хрячкова О. Н., Кашталап В. В., Филимонова А. А.

Применение ингибиторов PCSK9 на госпитальном этапе лечения пациентов с острым коронарным синдромом и тяжелыми нарушениями липидного обмена

Хасанов Н. Р.  
Эффекты применения ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка

Летягина С. В., Баев В. М., Шмелева С. А., Агафонова Т. Ю.  
Влияние комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика на частоту и параметры венозных рефлюксов нижних конечностей при артериальной гипертензии у мужчин трудоспособного возраста

Дьяков И. Н., Ушкалова Е. А.  
Анализ влияния на бюджет при применении в составе двойной антитромбоцитарной терапии prasugrela и тикагрелора у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

## ДИСКУССИОННАЯ СТАТЬЯ

Гиляревский С. Р., Беленков Ю. Н.  
Доказательные подходы к сравнению эффективности вмешательств в современной кардиологии: тенденции, ошибки и перспективы

Берштейн Л. Л., Збышевская Е. В., Гумерова В. Е.  
Целесообразность реваскуляризации для улучшения прогноза при стабильной ишемической болезни сердца после исследования ISCHEMIA

## ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Шумакова О. В., Бокерия Е. Л.  
Клинический аудит пре- и постнатальной диагностики обструктивных пороков левых отделов сердца в условиях перинатального центра третьего уровня

Абдурахманов З. М., Емец И. Н.  
Отдаленные результаты и предикторы исхода реконструктивной хирургии у детей с врожденным пороком аортального клапана

60 Hicaz Zencirkiran Agus, Serkan Kahraman, Mehmet Erturk, Burak Onan, Ali Kemal Kalkan, Ahmet Guner, Ali Birand, Fatih Uzun, Mehmet Emin Kalkan, Mustafa Yildiz  
Сравнение толерантности к физической нагрузке у пациентов, подвергнутых малоинвазивной хирургической или транскатетерной коррекции дефекта межпредсердной перегородки

69 Shishkina E. A., Khlynova O. V., Tuev A. V., Novikova I. A., Nekrutenko L. A.  
Prediction of recurrent myocardial infarction in working-age patients

## CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

75 Barbarash O. L., Fedorova N. V., Sedykh D. Yu., Gruzdeva O. V., Khryachkova O. N., Kashtalap V. V., Filimonova A. A.  
PCSK9 inhibitors for in-hospital treatment of patients with acute coronary syndrome and severe lipid metabolism disorders

83 Khasanov N. R.  
Effects of SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction

91 Letyagina S. V., Baev V. M., Shmeleva S. A., Agafonova T. Yu.  
Effect of a combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and diuretic on the frequency and parameters of lower limb venous reflux in working-age men with hypertension

96 Dyakov I. N., Ushkalova E. A.  
Cost analysis of dual antiplatelet therapy with prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention

## DISCUSSION ARTICLE

107 Gilyarevsky S. R., Belenkov Yu. N.  
Evidence-based approaches to comparing the effectiveness of modern cardiology interventions: trends, bias and prospects

117 Bershtein L. L., Zbyshevskaya E. V., Gumerova V. E.  
Rationale for revascularization to improve prognosis in stable coronary artery disease: the data from ISCHEMIA trial

## CHILDREN'S CARDIOLOGY

125 Shumakova O. V., Bokeria E. L.  
Clinical audit of pre- and postnatal diagnostics of obstructive congenital left heart defects at the perinatal center (level III)

131 Abdurakhmanov Z. M., Yemets I. N.  
Long-term outcomes of aortic valve repair in children with congenital heart disease and their predictors



| МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | METHODS OF STUDY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Каменская О. В., Логинова И. Ю., Клинова А. С., Пономарев Д. Н., Альсов С. А., Ломиворотов В. Н., Чернявский А. М.<br/>Паттерн элиминации углекислого газа в оценке риска неблагоприятного исхода кардиохирургических вмешательств</p>                                                                                                                             | <p>139 Kamenskaya O. V., Loginova I. Yu., Klinkova A. S., Ponomarev D. N., Alsov S. A., Lomivorotov V. N., Chernyavskiy A. M.<br/>Carbon dioxide elimination pattern in assessing the risk of an unfavorable outcome in cardiac surgery</p>                                                                                                                                                |
| КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | CLINICAL CASE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>Козьмин Д. Ю., Энгиноев С. Т., Магомедов Г. М., Чернов И. И.<br/>Коронарное шунтирование на работающем сердце у больного с декстрокардией при транспозиции внутренних органов</p>                                                                                                                                                                                  | <p>145 Kozmin D. Yu., Enginoyev S. T., Magomedov G. M., Chernov I. I.<br/>Off-pump coronary artery bypass surgery in a patient with dextrocardia and situs inversus totalis: a case report</p>                                                                                                                                                                                             |
| <p>Adam Śmiechowski, Małgorzata Sobieszczęńska-Matek<br/>Bilateral injury of deep peroneal nerve in the patient after heart transplant</p>                                                                                                                                                                                                                            | <p>149 Адам Шмеховски, Małgorzata Sobieszczęńska-Matek<br/>Двустороннее поражение глубокой ветви малоберцового нерва у пациента после трансплантации сердца</p>                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Богачев-Прокофьев А. В., Шарифулин Р. М., Овчаров М. А., Пивкин А. Н., Крестьянинов О. В., Антропова Т. В., Овчинникова М. А., Астапов Д. А., Сапегин А. В., Афанасьев А. В., Будагаев С. А., Железнев С. И.<br/>Первый опыт имплантации отечественного транскатетерного протеза "МедЛаб КТ" пациенту с дисфункцией биологического протеза митрального клапана</p> | <p>152 Bogachev-Prokofiev A. V., Sharifulin R. M., Ovcharov M. A., Pivkin A. N., Krestyaninov O. V., Antropova T. V., Ovchinnikova M. A., Astapov D. A., Sapegin A. V., Afanasyev A. V., Budagaev S. A., Zheleznev S. I.<br/>First experience of transcatheter implantation of a Russian-made MedLab-CT prosthesis in a patient with dysfunction of biological mitral valve prosthesis</p> |
| ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | LITERATURE REVIEWS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>Ганюков В. И., Тарасов Р. С., Ганюков И. В.<br/>Транссептальное эндоваскулярное протезирование митрального клапана</p>                                                                                                                                                                                                                                             | <p>158 Ganyukov V. I., Tarasov R. S., Ganyukov I. V.<br/>Transseptal transcatheter mitral valve replacement</p>                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Головина Т. С., Неверова Ю. Н., Тарасов Р. С.<br/>Сроки назначения двойной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме: проблема доступности коронарного шунтирования для пациентов</p>                                                                                                                                                              | <p>173 Golovina T. S., Neverova Yu. N., Tarasov R. S.<br/>Timing of dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome: a problem of coronary artery bypass grafting accessibility for patients</p>                                                                                                                                                                                      |
| КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | CLINICAL GUIDELINES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>Рабочая группа по диагностике и ведению острой эмболии лёгочной артерии Европейского общества кардиологов (ESC)<br/>Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS), 2019</p>                                                                                        | <p>180 The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)<br/>2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)</p>                                                                                             |



текст доступен в электронной версии  
text is available in electronic version

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2019):  
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

## ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Британские авторы, Hippisley-Cox, et al. (2020), приводят результаты когортного исследования риска тяжёлого течения COVID-19 в связи с применением ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина. Когорта включала 8,3 млн человек в возрасте от 20 до 99 лет. Из 19,5 тыс. с COVID-19 интенсивная терапия требовалась 1,3 тыс. Применение ингибиторов АПФ ассоциировалось с существенно более низким риском COVID-19 (отношение рисков 0,71) и отсутствием увеличения риска необходимости интенсивной терапии после поправок на широкий ряд факторов. Для блокаторов рецепторов ангиотензина отношение рисков было ещё ниже: 0,63. Был выявлен существенный этнический фактор, влияющий на эти связи.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Авторы из Нью-Йорка проанализировали данные, полученные в ходе вспышки COVID-19, по поводу мультисистемного воспалительного заболевания у детей. Включён 191 случай подтверждённого заболевания: болезнь Кавасаки, токсический шок, миокардит у лиц моложе 21 года. Показано, что всплеск обращений по поводу данных синдромов совпадает статистически с увеличением заболеваемости COVID-19. Данный синдром включает кожно-мышечные, дерматологические, желудочно-кишечные и сердечные признаки.

(По данным: *NEJM*, 2020)

Корейские авторы, Kim, et al. (2020) изучали состояние миокарда при сепсисе. В проспективное исследование септического шока было включено последовательно 778 пациентов. Определялась право- и левожелудочковая дисфункция по эхокардиографическим критериям. Первичной конечной точкой была 28-дневная летальность. Среди включённых пациентов у 35% была выявлена индуцированная сепсисом дисфункция миокарда: медиана возраста была 67 лет, мужчин было больше (57%). Достоверных отличий по сывороточному лактату, уровню органной недостаточности не было, однако в группе поражения миокарда был выше уровень тропонина I и хуже были исходы, включая летальность в течение 28 дней, длительность госпитализации в отделении интенсивной терапии, длительность искусственной вентиляции лёгких.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Систематический обзор и сетевой метаанализ двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) при стентировании стентами с лекарственным покрытием приводят Khan, et al. (2020). Они включили 24

рандомизированных контролируемых исследования с общим числом пациентов 79 тыс. и медианой наблюдения 18 месяцев. Показано, что краткосрочная ДАТ, продолженная с монотерапией блокаторов рецепторов АДФ, в сравнении с 12-месячной ДАТ, уменьшает число кровотечений у пациентов после стентирования, тогда как пролонгированная ДАТ повышает число кровотечений, но снижает число ишемических событий.

(По данным: *Circulation*, 2020)

Международная группа авторов применила новый метод интерпретирования данных исследований для оценки эффекта уменьшения коронарного синуса при рефрактерной стенокардии. Jolicœur, et al. (2020) провели post hoc анализ данных исследования COSIRA, в которое были включены пациенты со стабильной стенокардией 3-4 ФК по Канадской классификации. Рандомизировано 104 участника, пополам в группу плацебо-интервенции и вмешательства. Показано, что уменьшение коронарного синуса существенно улучшило симптомы, функционирование, качество жизни в сравнении с плацебо-вмешательством; увеличилось время физической нагрузки.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

Приводятся данные анализа сердечного “целлюлома” (cellulome) — сети клеток, формирующих сердце, во взаимодействии с ангиотензином II, одним из основных факторов фиброза и ремоделирования. McLellan, et al. (2020) изучали популяции фибробластов. Картирование межклеточных взаимодействий дало богатую информацию о профибротическом микроокружении клеток. В частности, обнаружен половой диморфизм ответа клеток на ангиотензин II и на относительное количество профибротических клеток.

(По данным: *Circulation*, 2020)

Американские авторы, Hubers, et al. (2020), приводят данные рандомизированного исследования сердечного ремоделирования после инфаркта миокарда при инфузии В-натрий-уретического пептида. Препарат вводился в течение 72 часов пациентам с передним ST-инфарктом миокарда, в дозе 0,006 мкг/кг/мин. Контроль плацебо. Параметры и функция сердца измерялись спустя 30 суток. Показано, что применение BNP не влияло на параметры ремоделирования левого желудочка. В случае фракции выбора менее 40% имелся тренд на уменьшение площади инфаркта по сравнению с пациентами группы плацебо.

(По данным: *Heart BMJ*, 2020)

**Глубокоуважаемые коллеги!**

На протяжении уже длительного периода времени отсутствуют сомнения в том, что хирургические и интервенционные методики являются неотъемлемым компонентом лечения патологии сердечно-сосудистой системы. С другой стороны, наука и практика убедительно показывают снижение эффективности хирургической коррекции при отсутствии адекватной и стабильной медикаментозной поддержки. В силу вышесказанного содержание этого номера Российского кардиологического журнала представляется соответствующим данной концепции.

Возможности кардиохирургии представлены разнообразным материалом, касающимся новых эндоваскулярных методик, лечения осложненных форм ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома, трансплантации сердца, хронической легочной гипертензии. Лечение хронической сердечной недостаточности остается высоко актуальной проблемой, и новые аспекты ее медикаментозной терапии представляют безусловный интерес. Большое значение имеет совершенствование антикоагулянтной и дезагрегантной терапии и их комбинации, которые часто абсолютно необходимы. При этом осложнения, связанные с их использованием, нередко превращаются в самостоятельную проблему, более серьезную, чем исходная.

Появление новых методик лечения необходимо и неизбежно, но их внедрение далеко не всегда сопровождается значительным прогрессом в результатах их применения по сравнению с известными ранее. В связи с этим, вопросы оценки эффективности и экономической целесообразности различных методов лечения актуальны и будут иметь дальнейшее развитие.

На наших глазах за последние 20 лет лечение сердечно-сосудистой патологии претерпело поистине революционную динамику. В определенной степени это было достигнуто за счет совместных усилий специалистов разного профиля и привлечения хирургических и интервенционных методов. Наши возмож-



ности значительно расширились, выросла эффективность и, что не менее важно, доступность высокотехнологичных методов лечения.

Новые времена определяют новые вызовы. Кто бы мог подумать еще полгода назад, что в медицинском журнале любого профиля будут в различной степени обсуждаться и вопросы вирусной инфекции.

Представляется, что вслед за расширением возможностей по использованию современных агрессивных методик лечения должен следовать анализ адекватности их применения. Необоснованное расширение показаний к хирургическим и интервенционным методам не только снижает их эффективность, но и в ряде случаев может приводить к фатальным последствиям.

В завершение разрешите высказать искреннюю благодарность авторам за актуальные, качественные и интересные научные исследования и поздравить всех с новым учебным годом.

Д.м.н., профессор Гордеев Михаил Леонидович

**Новый способ гломус-сберегающей каротидной эндактерэктомии по А. Н. Казанцеву: отсечение внутренней сонной артерии на площадке из наружной и общей сонной артерии**Казанцев А. Н.<sup>1</sup>, Черных К. П.<sup>1</sup>, Заркуа Н. Э.<sup>1,3</sup>, Лидер Р. Ю.<sup>2</sup>, Кубачев К. Г.<sup>3</sup>, Багдавадзе Г. Ш.<sup>1</sup>, Калинин Е. Ю.<sup>1</sup>, Зайцева Т. Е.<sup>1</sup>, Чикин А. Е.<sup>1</sup>, Артюхов С. В., Линец Ю. П.**Цель.** Анализ результатов нового способа гломус-сберегающей каротидной эндактерэктомии (КЭЭ) по А. Н. Казанцеву.**Материал и методы.** В данное когортное сравнительное проспективное открытое исследование за период с января 2018г по апрель 2020г вошло 475 пациентов, которым применялся один из трех гломус-сберегающих видов КЭЭ. В зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации, все пациенты были распределены на 3 группы: 1 группа — 136 пациентов (28,631%) — КЭЭ по Р.А. Виноградову; 2 группа — 125 пациентов (26,316%) — по К.А. Анцупову; 3 группа — 214 пациентов (45,053%) — по А.Н. Казанцеву. Гломус-сберегающая КЭЭ по А.Н. Казанцеву выполнялась следующим образом. По внутреннему краю наружной сонной артерии (НСА), прилежащему к каротидному синусу, на 2-3 см выше устья, в зависимости от распространения атеросклеротической бляшки, выполнялась артериотомия с переходом на общую сонную артерию (ОСА) (также на 2-3 см ниже устья НСА). Производилось отсечение внутренней сонной артерии (ВСА) на площадке, образованной участками стенки НСА и ОСА. Далее производилась эндактерэктомия из ВСА по эверсионной технике. Следующим этапом выполнялась открытая эндактерэктомия из НСА и ОСА. Далее ВСА на сохраненной площадке имплантировалась в прежнюю позицию.**Результаты.** В госпитальном периоде наблюдения межгрупповых различий не получено. Ввиду интраоперационной визуализации протяженного поражения ВСА в ряде случаев возникла необходимость в трансформации операции: в 1 группе в 4,4% случаев потребовалось протезирование ВСА, во 2 группе — 4,8% аутоотрансплантация ВСА по К.А. Анцупову, в 3 группе — 4,7% аутоотрансплантация ВСА. Также было зафиксировано по 1 случаю ишемического острого нарушения мозгового кровообращения в 1 и 2 группах. Причиной последнего стал тромбоз ВСА ввиду отслойки интимы дистальнее удаленной бляшки. Все тромбозы НСА в госпитальном послеоперационном периоде были дифференцированы в группе 2.

В отдаленном периоде наблюдения группы также оказались сопоставимы по частоте осложнений. Причиной всех ишемических инсультов стало развитие рестеноза или тромбоза ВСА/протеза. Среди больных, которым выполнялась вынужденная аутоотрансплантация ВСА, случаи рестеноза не были зафиксированы. Также следует заметить, что новые окклюзии НСА (n=12; 9,6%) были визуализированы через 6 мес. после реконструкции только во 2 группе.

**Заключение.** КЭЭ по А.Н. Казанцеву является наиболее простым способом операции из известных гломус-сохраняющих реконструкций, продемонстрировавшим свою безопасность и эффективность.**Ключевые слова:** каротидная эндактерэктомия, классическая каротидная эндактерэктомия, эверсионная каротидная эндактерэктомия, протяженное поражение, аутоотрансплантация внутренней сонной артерии, гломус-сберега-

ющая каротидная эндактерэктомия, каротидный гломус, каротидная эндактерэктомия по DeBakey.

**Отношения и деятельность:** нет.<sup>1</sup>ГБУЗ Александровская больница, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

Казанцев А.Н.\* — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1115-609X, Черных К.П. — сердечно-сосудистый хирург высшей категории, ORCID: 0000-0002-5089-5549, Заркуа Н.Э. — к.м.н., общий хирург, доцент кафедры хирургии им. Н.Д. Монастырского, ORCID: 0000-0002-7457-3149, Лидер Р.Ю. — ординатор, кафедра общей хирургии, ORCID: 0000-0002-4924-110X, Кубачев К.Г. — д.м.н., профессор, общий хирург, кафедра хирургии им. Н.Д. Монастырского, ORCID: 0000-0002-9858-5355, Багдавадзе Г.Ш. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-5970-6209, Калинин Е.Ю. — к.м.н., зав. отделением, ORCID: 0000-0003-3258-4365, Зайцева Т.Е. — зам. главного врача по лечебной работе, ORCID: 0000-0001-8971-7558, Чикин А.Е. — зам. главного врача по хирургической помощи, ORCID: 0000-0001-6539-0386, Артюхов С.В. — к.м.н., зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0001-8249-3790, Линец Ю.П. — главный врач, ORCID: 0000-0002-2279-3887.

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

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИМ — инфаркт миокарда, КЭЭ — каротидная эндактерэктомия, НСА — наружная сонная артерия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОСА — общая сонная артерия, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

**Рукопись получена** 20.04.2020**Рецензия получена** 21.05.2020**Принята к публикации** 28.05.2020**Для цитирования:** Казанцев А. Н., Черных К. П., Заркуа Н. Э., Лидер Р. Ю., Кубачев К. Г., Багдавадзе Г. Ш., Калинин Е. Ю., Зайцева Т. Е., Чикин А. Е., Артюхов С. В., Линец Ю. П. Новый способ гломус-сберегающей каротидной эндактерэктомии по А.Н. Казанцеву: отсечение внутренней сонной артерии на площадке из наружной и общей сонной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3851. doi:10.15829/1560-4071-2020-3851**Novel method for glomus-saving carotid endarterectomy sensu A. N. Kazantsev: cutting the internal carotid artery on the site from external and common carotid artery**Kazantsev A. N.<sup>1</sup>, Chernykh K. P.<sup>1</sup>, Zarkua N. E.<sup>1,3</sup>, Lider R. Yu.<sup>2</sup>, Kubachev K. G.<sup>3</sup>, Bagdavadze G. Sh.<sup>1</sup>, Kalinin E. Yu.<sup>1</sup>, Zaitseva T. E.<sup>1</sup>, Chikin A. E.<sup>1</sup>, Artyukhov S. V., Linets Yu. P.**Aim.** To analyze the results of using a novel method of glomus-saving carotid endarterectomy (CEE) sensu A. N. Kazantsev.**Materials and methods.** This cohort, comparative, prospective, open-label study from January 2018 to April 2020 included 475 patients who undergone one of the

three glomus-saving types of CEE. Depending on the implemented revascularization strategy, all patients were divided into 3 groups: group 1 — 136 patients (28,631%) — CEE sensu R. A. Vinogradov; group 2 — 125 patients (26,316%) — sensu K. A. Antsupov; group 3 — 214 patients (45,053%) — sensu A. N. Kazantsev.



Glomus-saving CEE sensu A. N. Kazantsev was carried as follows. Arteriotomy was performed along the inner edge of the external carotid artery (ECA) adjacent to the carotid sinus, 2 to 3 cm above the mouth, depending on the atherosclerotic lesion, with a transition to the common carotid artery (CCA) (also 2 to 3 cm below the mouth of the ECA). The internal carotid artery (ICA) was cut off at the site formed by the wall of the ECA and CCA. Next, an endarterectomy from the ICA was performed using the eversion technique. The next step was an open endarterectomy from ECA and CCA. Next, the ICA at the saved site was implanted in the previous position.

**Results.** No intergroup differences were observed during hospitalization. Due to intraoperative visualization of an extended lesion of the ICA, in some cases it became necessary to transform the operation: in group 1, 4,4% of cases required ICA prosthetics; in groups 2 and 3 — autologous ICA transplantation in 4,8% and 4,7% of cases, respectively. Also, 1 case of ischemic stroke was recorded in groups 1 and 2. The cause of the latter was ICA thrombosis due to intimal detachment distal to the removed plaque. All cases of ECA thrombosis in the hospital postoperative period were differentiated in group 2.

In the long-term follow-up, the groups were also comparable in the complication rate. The cause of all ischemic strokes was the development of restenosis or thrombosis of the ICA/prosthesis. Among patients who underwent forced autologous transplantation of the ICA, restenosis was not recorded. It should also be noted that new ECA occlusions (n=12; 9,6%) were visualized 6 months after reconstruction only in group 2.

**Conclusion.** CEE sensu A. N. Kazantsev is the simplest technique of glomus-saving reconstructions, which have demonstrated their safety and effectiveness.

**Key words:** carotid endarterectomy, classical carotid endarterectomy, eversion carotid endarterectomy, extended lesion, autologous transplantation of the internal

carotid artery, glomus-saving carotid endarterectomy, carotid glomus, carotid endarterectomy.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Aleksandrovskaia Hospital, St. Petersburg; <sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo; <sup>3</sup>I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Kazantsev A. N.\* ORCID: 0000-0002-1115-609X, Chernykh K. P. ORCID: 0000-0002-5089-5549, Zarkua N. E. ORCID: 0000-0002-7457-3149, Lider R. Yu. ORCID: 0000-0002-4924-110X, Kubachev K. G. ORCID: 0000-0002-9858-5355, Bagdavadze G. Sh. ORCID: 0000-0001-5970-6209, Kalinin E. Yu. ORCID: 0000-0003-3258-4365, Zaitseva T. E. ORCID: 0000-0001-8971-7558, Chikin A. E. ORCID: 0000-0001-6539-0386, Artyukhov S. V. ORCID: 0000-0001-8249-3790, Linets Yu. P. ORCID: 0000-0002-2279-3887.

\*Corresponding author: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

**Received:** 20.04.2020 **Revision Received:** 21.05.2020 **Accepted:** 28.05.2020

**For citation:** Kazantsev A. N., Chernykh K. P., Zarkua N. E., Lider R. Yu., Kubachev K. G., Bagdavadze G. Sh., Kalinin E. Yu., Zaitseva T. E., Chikin A. E., Artyukhov S. V., Linets Yu. P. Novel method for glomus-saving carotid endarterectomy sensu A. N. Kazantsev: cutting the internal carotid artery on the site from external and common carotid artery. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3851. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3851

История каротидной эндалтерэктомии (КЭЭ) начинается с 20 октября 1951г, когда Carrea R впервые произвел резекцию пораженной внутренней сонной артерии (ВСА) и выполнил анастомоз ее дистального неизмененного участка с наружной сонной артерией (НСА) по методике “конец-в-конец” [1]. Другой случай был реализован DeBakey ME в 1953г и заключался в удалении атеросклеротической бляшки (АСБ) путем рассечения ВСА [2]. Данный вид реконструкции стал “золотым стандартом” лечения этой когорты больных на следующие десятки лет. Однако первое печатное сообщение о выполнении КЭЭ вышло 13 ноября 1954г под авторством Eastcott НН и стало хронологической точкой отсчета в развитии каротидной хирургии [3]. Техника автора была во многом идентична той, что представил Carrea R [1, 3]. Тем не менее, в современной интерпретации она расценивается как одна из ступеней на пути к разработке классической КЭЭ, принадлежащей DeBakey ME [2]. Сегодня данный вид реконструкции претерпел ряд модернизаций от первичного шва к пластике заплатой из биологического или синтетического материала [4-7].

На пути к идеализации метода хирургии стремились не только качественно удалить АСБ из общей сонной артерии (ОСА) и ВСА, но и из НСА, поскольку она имеет важные коллатерали с интракраниальным сегментом. Однако обычная артериотомия ОСА с переходом на ВСА не позволяет в полной мере очистить НСА дальше ее устья, что может сопровождаться тромбозом последней и сопряженными нежелательными последствиями [5]. Для устранения

этой проблемы Ижбульдин Р.И. и др. предложили способ пластики сонной бифуркации заплатой в форме “ласточкина хвоста” (Ижбульдин Р.И., Плечев В.В., Абдрашитов Х.З. и др. Способ пластики бифуркации сонной артерии. Патент на изобретение RU 2231307 С1, 27.06.2004. Заявка № 2003100730/14 от 08.01.2003). Данная техника позволяет рассекать ОСА с переходом и на ВСА, и на НСА, что создает условия для удаления АСБ более прецизионно и характеризуется в целом классическим порядком операции.

Однако в настоящее время наблюдается картина, как другой вид КЭЭ вытесняет своего старшего брата [8, 9]. Речь идет об эверсионной методике операции. Родоначальником техники стал Kieny R. В январе 1985г он отсек ВСА в устье, вывернул артерию, удалив АСБ, и имплантировал ее на прежнее место [10]. Чуть позже Raithel D видоизменил представленный способ, выполнив отделение ВСА от бифуркации с участком ОСА, по типу “капюшона” [11]. В 2015г Сергеев В.Л. и др. предложили увеличить размеры этого сегмента, что позволяло визуализировать более отдаленные участки ОСА и добиться тотального удаления АСБ из последней. Методика показала свою эффективность и безопасность в госпитальном и отдаленном периодах наблюдения [12].

Однако важным условием в достижении успеха эверсионной КЭЭ остается полное удаление АСБ с плотной фиксацией дистального участка интимы. В противном случае вмешательство может закончиться тромбозом ВСА [4, 5]. Данная проблема дол-

гое время оставалась краеугольным камнем представленной методики, что в ряде случаев приводило к протезированию ВСА [4, 5]. В этих условиях Карпенко А.А. и др. в 2011г предложили способ реконструкции при протяженном поражении. НСА отсекалась в устье, рассекалась продольно в дистальном направлении на несколько сантиметров. Далее производилось подобное рассечение ВСА. Открытым способом АСБ удалялась из перечисленных артерий и ОСА. Выполнялся анастомоз ВСА-ОСА и НСА по типу “бок-в-бок”. В 2018г Покровский А.В. и др. представили несколько видоизмененную методику, заключающуюся в отсечении ВСА вместо НСА, как это выполняли предыдущие авторы. В остальном техника была схожа и получила название “формирование новой бифуркации” [4]. В 2018г Ридель В.Ю. и др. предложили рассекать НСА с переходом на затылочную ветвь и использовать ее как своеобразное продолжение НСА для выполнения анастомоза “бок в бок” с ВСА и создания некоего подобия новой бифуркации (Ридель В.Ю., Михайлов М.С., Новожилов А.В. и др. Способ каротидной эндалтерэктомии с использованием лоскута, с сформированного из затылочной артерии. Патент на изобретение RU 2687819 C1, 16.05.2019. Заявка № 2018107527 от 28.02.2018.). Совершенно иной выход из проблемы предложили Россейкин Е.В. и др. [13]. В ситуации с наличием протяженной АСБ он реализовал способ аутоотрансплантации ВСА, заключающийся в ее полной резекции, дальнейшей прецизионной эндалтерэктомии вне раны и имплантации на прежнее место. Несмотря на высокий уровень сложности, методика показала свою безопасность и эффективность [14].

С ежегодным ростом количества КЭЭ росли требования к ее техническим характеристикам и допустимой частоте развития послеоперационных осложнений [5, 7, 15]. Так, клиника, в которой выполняется КЭЭ, не может превышать показатель “инсульт+летальность от инсульта” равный 3% для больных с транзиторной ишемической атакой (ТИА) и 5% — с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) [5]. Среди причин инсульта выделяют не только тромбоз, эмболизацию, но и нестабильную гемодинамику, которая может привести к развитию как ишемического, так и геморрагического ОНМК. Анализируя возможные причины аномальной послеоперационной гипо- или гипертензии, ряд авторов связали и доказали ее патогенез с повреждением каротидного гломуса [16, 17]. Это привело к созданию гломус-сберегающих техник КЭЭ. Так, Анцупов К.А. и др. разработали сложную S-образную артериосекцию, позволяющую привычно отсечь ВСА и выполнить уже известный ход операции [16]. Однако ввиду того, что эта методика не обеспечивала полной визуализации просвета ОСА и НСА, она не позволяла убедительно выполнить эндалтерэктомию из этих

артерий [16]. В 2017г Виноградов Р.А. и др. предложили более совершенную методику эверсионной КЭЭ с выполнением нестандартного S-образного разреза с полным отсечением ОСА. Данный подход позволял сохранить каротидный гломус с выполнением тотальной эверсионной эндалтерэктомии из всех артерий сонной бифуркации [17]. Однако недостатком перечисленных гломус-сберегающих техник является значительное усложнение операции при протяженной АСБ в ВСА, не сходящей “на нет”. Такая ситуация может вызвать необходимость в выполнении аутоотрансплантации ВСА. Однако изначальный технический подход в виде специфической S-образной артериотомии усложняет возможность трансформации операции и чаще всего заканчивается протезированием ВСА ввиду формирования неудовлетворительной геометрии зоны реконструкции.

Целью настоящего исследования стал анализ результатов нового способа гломус-сберегающей КЭЭ по А.Н. Казанцеву.

### Материал и методы

В когортное сравнительное проспективное открытое исследование за период с января 2018г по апрель 2020г вошло 475 пациентов, прооперированных по поводу окклюзионно-стенотических поражений ВСА с применением гломус-сберегающих технологий. В зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации, все пациенты были распределены на 3 группы: 1 группа — 136 пациентов (28,631%) — КЭЭ по Р.А. Виноградову; 2 группа — 125 пациентов (26,316%) — по К.А. Анцупову; 3 группа — 214 пациентов (45,053%) — по А.Н. Казанцеву (рис. 1).

Гломус-сберегающая КЭЭ по А.Н. Казанцеву выполнялась следующим образом. По внутреннему краю НСА, прилежащему к каротидному синусу, на 2-3 см выше устья, в зависимости от распространения АСБ, выполнялась артериотомия с переходом на ОСА (также на 2-3 см ниже устья НСА). Производилось отсечение ВСА на площадке, образованной участками стенки НСА и ОСА. Далее производилась эндалтерэктомия из ВСА по эверсионной технике.

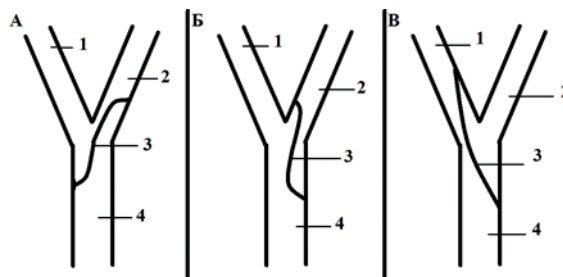


Рис. 1. Гломус-сберегающие каротидные эндалтерэктомии. А — КЭЭ по Р.А. Виноградову; Б — КЭЭ по К.А. Анцупову; В — КЭЭ по А.Н. Казанцеву.

Примечание: 1 — наружная сонная артерия, 2 — внутренняя сонная артерия, 3 — линия артериотомии, 4 — общая сонная артерия.

Следующим этапом выполнялась открытая эндартерэктомия из НСА и ОСА. Далее ВСА на сохраненной площадке имплантировалось в прежнюю позицию. В качестве шовного материала для выполнения сосудистого анастомоза применялась нить 6-0 Prolene.

Защита головного мозга во время КЭЭ осуществлялась следующим образом. Производилось инвазивное измерение ретроградного давления в ВСА интраоперационно. Выполнялось повышение артериального давления до 190/100 мм рт.ст., внутривенно вводилось 5 тыс. ЕД гепарина и пережимались артерии. Операция производилась под общей анесте-

зией. Ведение пациентов в госпитальном послеоперационном периоде осуществлялось по стандартной схеме, включающей обязательную консультацию кардиолога, оториноларинголога, назначение нестероидных противовоспалительных и ноотропных препаратов.

При наличии протяженного атеросклеротического поражения ВСА выполнялась трансформация операции в 1 группе в протезирование ВСА; во 2 и 3 группах в аутотрансплантацию ВСА по методике Е. В. Россейкина с применением нити 7-0 Prolene.

Для заключения о наличии мультифокального атеросклероза на предоперационном этапе пациенту

Таблица 1

## Клинико-демографические характеристики

| Показатель                         | Группа 1<br>(КЭЭ по Р. А. Виноградову) |          | Группа 2<br>(КЭЭ по К. А. Анцупову) |          | Группа 3<br>(КЭЭ по А. Н. Казанцеву) |          | p                                            |
|------------------------------------|----------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|--------------------------------------|----------|----------------------------------------------|
|                                    | n=136                                  | %        | n=125                               | %        | n=214                                | %        |                                              |
| Клинико-демографические показатели |                                        |          |                                     |          |                                      |          |                                              |
| Возраст                            | 66,5±5,1                               |          | 64,9±5,3                            |          | 64,7±4,9                             |          | P2-1: 0,5852<br>P3-1: 0,7184<br>P3-2: 0,9999 |
| Мужской пол                        | 78                                     | 57,3     | 69                                  | 55,2     | 132                                  | 61,7     | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,7281 |
| Стенокардия 1-2 ФК                 | 41                                     | 30,1     | 45                                  | 36       | 62                                   | 29       | P2-1: 0,9250<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,5345 |
| ПИКС                               | 13                                     | 9,5      | 14                                  | 11,2     | 25                                   | 11,7     | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,9999 |
| СД                                 | 9                                      | 6,6      | 9                                   | 7,2      | 14                                   | 6,5      | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,9999 |
| ХОБЛ                               | 1                                      | 0,7      | 0                                   | 0        | 1                                    | 0,46     | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,9999 |
| ФВ ЛЖ                              |                                        | 59,9±4,3 |                                     | 60,1±6,2 |                                      | 61,4±4,1 | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,9999 |
| Легочная гипертензия               | 1                                      | 0,7      | 0                                   | 0        | 1                                    | 0,46     | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,9999 |
| Постинфарктная аневризма ЛЖ        | 3                                      | 2,2      | 2                                   | 1,6      | 4                                    | 1,8      | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,9999 |
| ЧКВ в прошлом                      | 24                                     | 17,6     | 28                                  | 22,4     | 37                                   | 17,3     | P2-1: 0,9784<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,7357 |
| КШ в прошлом                       | 5                                      | 3,7      | 3                                   | 2,4      | 7                                    | 3,3      | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,9999 |
| ОНМК/ТИА в анамнезе                | 27                                     | 19,8     | 33                                  | 26,4     | 46                                   | 21,5     | P2-1: 0,6149<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,8878 |

**Сокращения:** КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

## Ангиографические и периоперационные характеристики

| Показатель          | Группа 1<br>(КЭЭ по Р.А. Виноградову) |          | Группа 2<br>(КЭЭ по К.А. Анцупову) |          | Группа 3<br>(КЭЭ по А.Н. Казанцеву) |          | p                                            |
|---------------------|---------------------------------------|----------|------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|----------------------------------------------|
|                     | n=136                                 | %        | n=125                              | %        | n=214                               | %        |                                              |
| % стеноза ВСА       |                                       | 84,9±6,2 |                                    | 89,5±6,1 |                                     | 90,3±4,9 | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,9999 |
| % стеноза НСА       |                                       | 85,4±6,8 |                                    | 87,1±5,3 |                                     | 81,6±6,0 | P2-1: 0,7384<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,9381 |
| Нестабильная АСБ    | 35                                    | 25,7     | 39                                 | 31,2     | 61                                  | 28,5     | P2-1: 0,9862<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,9999 |
| SYNTAX Score, баллы | 8,1±5,3                               |          | 7,4±2,9                            |          | 10,5±4,4                            |          | P2-1: 0,8410<br>P3-1: 0,7842<br>P3-2: 0,9999 |

**Сокращения:** АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, НСА — наружная сонная артерия.

Таблица 3

## Периоперационные характеристики

| Показатель                                | Группа 1<br>(КЭЭ по Р.А. Виноградову) |     | Группа 2<br>(КЭЭ по К.А. Анцупову) |     | Группа 3<br>(КЭЭ по А.Н. Казанцеву) |     | p                                            |
|-------------------------------------------|---------------------------------------|-----|------------------------------------|-----|-------------------------------------|-----|----------------------------------------------|
|                                           | n=136                                 | %   | n=125                              | %   | n=214                               | %   |                                              |
| Время пережатия ВСА, мин                  | 33,4±2,0                              |     | 32,5±2,1                           |     | 33,1±3,4                            |     | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,9999 |
| Протезирование ВСА                        | 6                                     | 4,4 | 0                                  | 0   | 0                                   | 0   | P2-1: 0,0044<br>P3-1: 0,0010<br>P3-2: 0,9999 |
| Аутоотрансплантация ВСА по Е.В. Росейкину | 0                                     | 0   | 6                                  | 4,8 | 10                                  | 4,7 | P2-1: 0,0960<br>P3-1: 0,0550<br>P3-2: 0,9999 |

**Сокращения:** ВСА — внутренняя сонная артерия, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия.

выполнялось скрининговое цветное дуплексное сканирование брахиоцефального русла, артерий нижних конечностей, дуги аорты (с использованием линейного датчика с частотой 7–7,5 МГц), сердца (с использованием секторного датчика с частотой 2,5–4 МГц) при помощи аппаратов “Acuson 128XP” (Acuson, США) и “Sonos 2500” (HewlettPackard, США). Для более точной визуализации выраженности каротидного атеросклероза и оценки состоятельности Виллизиева круга проводилась мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией интра- и экстракраниальных артерий. Для оценки поражения коронарного русла выполнялась коронарография (при помощи ангиографической установки “Innova 2100” (GeneralElectric, США)). Тяжесть коронарного атеросклероза рассчитывалась при помощи интерактивного калькулятора SYNTAX Score ([www.syntaxscore.com](http://www.syntaxscore.com)). По тяжести поражения на основании данного калькулятора выделяется следующая градация: низкий уровень поражения ( $\leq 22$  баллов), промежуточный (23–32 балла) и тяжелый ( $\geq 33$  баллов).

Критериями включения стали: 1. Показания к КЭЭ, согласно действующим рекомендациям [5]; 2. Замкнутый Виллизиев круг; 3. Отсутствие показаний для установки временного шунта.

Критериями исключения стали: 1. Наличие патологии, лимитирующей наблюдение за пациентом в отдаленном периоде наблюдения; 2. Разомкнутый Виллизиев круг; 3. Контралатеральная окклюзия ВСА, требующая установки временного шунта.

Под первичными контрольными точками понималось развитие таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как летальный исход, инфаркт миокарда (ИМ), ОНМК/ТИА, тромбоз/рестеноз в зоне реконструкции, комбинированная конечная точка (смерть+ОНМК/ТИА+ИМ).

Контроль за состоянием пациента осуществлялся путем повторной явки больного в клинику через каждые полгода. Период наблюдения составил  $16,3 \pm 7,4$  мес.

Определение типа распределения осуществлялось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Срав-



Таблица 4

## Госпитальные и отдаленные осложнения

| Показатель                                                       | Группа 1<br>(КЭЭ по Р.А. Виноградову) |     | Группа 2<br>(КЭЭ по К. А. Анцупову) |     | Группа 3<br>(КЭЭ по А. Н. Казанцеву) |      | p                                            |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----|-------------------------------------|-----|--------------------------------------|------|----------------------------------------------|
|                                                                  | n=136                                 | %   | n=125                               | %   | n=214                                | %    |                                              |
| Госпитальные результаты                                          |                                       |     |                                     |     |                                      |      |                                              |
| Смерть                                                           | 0                                     | 0   | 0                                   | 0   | 0                                    | 0    | -                                            |
| Инфаркт миокарда                                                 | 0                                     | 0   | 0                                   | 0   | 0                                    | 0    | -                                            |
| ОНМК/ТИА                                                         | 1                                     | 0,7 | 1                                   | 0,8 | 0                                    | 0    | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,9030<br>P3-2: 0,8190 |
| Тромбоз ВСА                                                      | 1                                     | 0,7 | 1                                   | 0,8 | 0                                    | 0    | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,9030<br>P3-2: 0,8190 |
| Тромбоз НСА                                                      | 0                                     | 0   | 5                                   | 4   | 0                                    | 0    | P2-1: 0,0048<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,0015 |
| Комбинированная конечная точка                                   | 1                                     | 0,7 | 1                                   | 0,8 | 0                                    | 0    | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,9030<br>P3-2: 0,8190 |
| Отдаленные результаты                                            |                                       |     |                                     |     |                                      |      |                                              |
| Смерть от сердечно-сосудистых причин                             | 1                                     | 0,7 | 1                                   | 0,8 | 1                                    | 0,46 | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,9999 |
| Инфаркт миокарда<br>(не летальные)                               | 2                                     | 1,5 | 2                                   | 1,6 | 1                                    | 0,46 | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,9742 |
| ОНМК/ТИА (не летальные)                                          | 2                                     | 1,5 | 3                                   | 2,4 | 1                                    | 0,46 | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,3740 |
| Гемодинамически значимый рестеноз<br>в зоне реконструкции (>60%) | 7                                     | 5,1 | 4                                   | 3,2 | 5                                    | 2,3  | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,4678<br>P3-2: 0,9999 |
| Тромбоз/окклюзия ВСА                                             | 0                                     | 0   | 1                                   | 0,8 | 0                                    | 0    | P2-1: 0,4783<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,3645 |
| Тромбоз/окклюзия НСА                                             | 0                                     | 0   | 12                                  | 9,6 | 0                                    | 0    | P2-1: 0,0001<br>P3-1: 0,9999<br>P3-2: 0,0001 |
| Комбинированная конечная точка                                   | 5                                     | 3,7 | 6                                   | 4,8 | 3                                    | 1,4  | P2-1: 0,9999<br>P3-1: 0,6618<br>P3-2: 0,2240 |

**Сокращения:** ВСА — внутренняя сонная артерия, КЭЭ — каротидная эндоартерэктомия, НСА — наружная сонная артерия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

нение групп проводили с помощью критерия Краскала-Уоллиса. Различия оценивались как значимые при  $p < 0,05$ . Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Graph Pad Prism ([www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)).

### Результаты

По клинико-демографическим характеристикам группы были полностью сопоставимы. Так, в общей выборке подавляющее большинство относилось к мужскому полу, треть страдали стенокардией 1-2 функционального класса, каждый пятый перенес реваскуляризацию миокарда в анамнезе (табл. 1).

При анализе ангиографических характеристик межгрупповые различия также не выявлены. Выраженность стеноза ВСА и НСА варьировала в пределах 80-95%. В четверти случаев была визуализирована нестабильная АСБ. Показатели SYNTAX Score (с учетом резидуального SYNTAX Score после реваскуляризации миокарда) соответствовали низкой выраженности коронарного атеросклероза (табл. 2).

Несмотря на разные техники представленных глобус-сберегающих КЭЭ, группы были сопоставимы по времени пережатия ВСА. Последнее варьировало в пределах от 28 до 35 мин (табл. 3).

Ввиду интраоперационной визуализации протяженной АСБ в ВСА в ряде случаев возникла необходимость в трансформации операции. В 1 группе в 4,4% случаев потребовалось протезирование ВСА, во 2 группе — 4,8% аутоотрансплантация ВСА, в 3 группе — 4,7% аутоотрансплантация ВСА (табл. 3).

В госпитальном периоде наблюдения значимых межгрупповых различий по количеству кардиоваскулярных осложнений получено не было. Из них было зафиксировано по 1 случаю ишемического ОНМК в 1 и 2 группах. Причиной последнего стал тромбоз ВСА ввиду отслойки интимы дистальнее удаленной АСБ. Обоим пациентам была выполнена открытая тромбэктомия с последующим протезированием ВСА. Тем не менее, в послеоперационном периоде, по данным мультиспиральной компьютерной томографии с ангиографией головного мозга, был дифференцирован полушарный инсульт в ипсилатеральном бассейне. В обоих случаях наблюдался грубый неврологический дефицит, который завершился летальным исходом (через 3 нед. и 4 нед. после КЭЭ) (табл. 4). Комментарий: пациенты, получившие летальный исход из-за представленных ОНМК с тромбозом, были выписаны из стационара на 10 сут. после КЭЭ в хоспис. Соответственно, летальный исход развился там, а не в нашем учреждении. Поэтому мы считаем, что данные летальные исходы нужно указывать в таблице отдаленных результатов, а не госпитальных.

Также необходимо отметить, что все тромбозы НСА в госпитальном послеоперационном периоде были дифференцированы в группе 2. Данное состояние не сопровождалось неврологическими последствиями (табл. 4).

В отдаленном периоде наблюдения группы также оказались сопоставимы по частоте всех сердечно-сосудистых событий. Причиной летального исхода в 3 группе стал циркулярный ИМ, развившийся на фоне отказа больного соблюдать двойную дезагрегантную терапию (ранее имплантировано 2 стента в переднюю нисходящую и правую коронарные артерии). Другие нелетальные ИМ во всех группах развивались на фоне рестеноза/тромбоза стента или шунта (табл. 4).

Причиной всех выявленных ОНМК/ТИА стало развитие рестеноза или тромбоза ВСА/протеза. Подавляющее число гемодинамически значимых рестенозов (5 из 7) в 1 группе было зафиксировано среди больных с протезированием ВСА. Причиной данного состояния в этой и остальных группах стала гиперплазия неоинтимы, выявленная в результате гистологического исследования. Среди больных, которым выполнялась вынужденная аутоотрансплантация ВСА, случаи рестеноза не были зафиксированы. Всем пациентам (кроме протезирования ВСА в 1 группе — производилось репротезирование) выполнялась каротидная реэнтерэктомия с пластикой зоны

реконструкции заплатой. Нужно отметить, что все случаи рестеноза были выявлены во 2 явку больных, через 12 мес. после операции. Также следует заметить, что новые окклюзии НСА ( $n=12$ ; 9,6%) были визуализированы через 6 мес. после реконструкции только во 2 группе (табл. 4).

### Обсуждение

Ключевой аспект представленных КЭЭ состоит в сохранении целостности каротидного гломуса и барорецепторов. Рядом авторов неоднократно подтверждена стабильность послеоперационных показателей артериального давления при выполнении этих техник вмешательства [16, 17]. При выполнении повседневной эверсионной КЭЭ была получена значимая разность с тенденцией к сложноуправляемой гипертензии на фоне повреждения или отсечения каротидного гломуса [16, 17]. Как правило, больные, направляющиеся на реваскуляризацию головного мозга, страдают мультифокальным атеросклерозом с поражением коронарных и периферических артерий [18]. Многие из них, как правило, перенесли ту или иную реконструктивную операцию на одном из бассейнов [6, 15, 18, 19]. Нестабильная гемодинамика в этой когорте пациентов повышает риски развития ОНМК, ТИА, ИМ, что также сопряжено с риском фатальных осложнений [16-19]. На этом фоне глобус-сберегающие методики являются более предпочтительными относительно стандартных вариантов эверсионной КЭЭ [16, 17].

Также необходимо отметить, что качественная энтерэктомия не только из ОСА и ВСА, но и из НСА, важна в плане сохранения дополнительных коллатералей, играющих роль в адекватной церебральной гемодинамике [19]. С этой стороны, наш метод более предпочтителен, чем КЭЭ по К.А. Анцупову, где удаление АСБ из НСА происходит фактически вслепую [16].

Другим преимуществом нашего метода является простая трансформация его в аутоотрансплантацию ВСА при протяженном атеросклеротическом поражении последней. Такая тактика потребует создания двух анастомозов “конец-в-конец”, что схоже с протезированием. При этом ввиду наличия неповрежденного каротидного гломуса, ВСА после полной резекции выворачивается внутри раны, начиная с дистального конца, что уже вносит некоторые отличия в технику аутоотрансплантации, представленную Е.В. Россейкиным [13, 14]. При подобных обстоятельствах во время реализации КЭЭ по Р.А. Виноградову потребуется выполнить сложную пластику артерий ввиду наличия нетривиального S-образного разреза с отсечением ОСА [17]. Однако при выполнении КЭЭ по К.А. Анцупову аутоотрансплантация также возможна и эффективна, как и в нашем методе [16]. При отсутствии технических навыков выполнения

КЭЭ по Е. В. Россейкину возможен переход на протезирование ВСА. Однако имплантация протеза часто сопровождается развитием рестеноза в отдаленном периоде наблюдения, что делает эту тактику менее желательной [20].

Таким образом, представленная КЭЭ по А. Н. Казанцеву сочетает в себе достоинства всех существующих гломус-сберегающих реконструкций, исключая их технические недостатки. Удовлетворительные результаты госпитального и отдаленного периода наблюдения, отсутствие случаев тромбоза, необходимости в протезировании ВСА и возрастания частоты рестенозов, характеризует представленную технику как эффективную и безопасную.

### Заключение

КЭЭ по А. Н. Казанцеву является наиболее простым способом операции из известных гломус-сохра-

няющих реконструкций. Отсутствие сложной артериотомии, сохранение структур каротидной бифуркации и возможность трансформации вмешательства в аутоотрансплантацию ВСА при протяженном поражении, характеризует способ как более предпочтительный относительно других методик. Дополнительная возможность качественной эндалтерэктомии из НСА также создает превентивные условия в профилактике нарушения мозговой гемодинамики. Таким образом, представленный вид КЭЭ отвечает всем требованиям современной каротидной хирургии и может стать одной из операций выбора в лечении больных с окклюзионно-стенотическими поражениями сонных артерий.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Carrea R, Molins M, Murphy G. Surgery of spontaneous thrombosis of the internal carotid in the neck; carotido-carotid anastomosis; case report and analysis of the literature on surgical cases. *Medicina (B Aires)*. 1955;15(1):20-9.
- DeBakey ME. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency. Nineteen-year follow-up. *JAMA*. 1975;233(10):1083-5.
- Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet*. 1954;267(6846):994-6.
- Pokrovsky AV, Zotikov AE, Adyrkhaev ZA, et al. Formation of a "new bifurcation" in patients with prolonged atherosclerotic lesion of the ICA. *Atherothrombosis*. 2018;(2):141-6. (In Russ.) Покровский А. В., Зотиков А. Е., Адыхаев З. А. и др. Формирование "новой бифуркации" у больных с пролонгированным атеросклеротическим поражением ВСА. *Атеротромбоз*. 2018;(2):141-6. doi:10.21518/2307-1109-2018-2-141-146.
- National guidelines for the management of patients with brachiocephalic artery disease. *Angiology and vascular surgery*. 2013;19(2):4-68. (In Russ.) Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19(2):4-68.
- Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Carotid endarterectomy: three-year follow-up in a single-center registry. *Angiology and vascular surgery*. 2018;24(3):101-8. (In Russ.) Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., Бурков Н. Н. и др. Каротидная эндалтерэктомия: трехлетние результаты наблюдения в рамках одностороннего регистра. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(3):101-8.
- Pokrovsky AV. "Classical" carotid endarterectomy. *Angiology and vascular surgery*. 2001;1:101-4. (In Russ.) Покровский А. В. "Классическая" каротидная эндалтерэктомия. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2001;1:101-4.
- Kazantsev AN, Burkov NN, Zakharov YuN, et al. Personalized revascularization of the brain: a method of computer modeling of the reconstruction zone for carotid endarterectomy. *Surgery. Journal them. N. I. Pirogov*. 2020;6:71-5. (In Russ.) Казанцев А. Н., Бурков Н. Н., Захаров Ю. Н. и др. Персонализированная реваскуляризация головного мозга: метод компьютерного моделирования зоны реконструкции для проведения каротидной эндалтерэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2020;6:71-5. doi:10.17116/hirurgia202006171
- Pokrovsky AV, Golovyuk AL. The state of vascular surgery in the Russian Federation in 2018. *Angiology and vascular surgery. Application*. 2018;25(2):1-40. (In Russ.) Покровский А. В., Головюк А. Л. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 году. *Ангиология и сосудистая хирургия. Приложение*. 2018;25(2):1-40.
- Kieny R, Mantz F, Kurtz T, et al. Les restenosis carotidiennes après endarteriectomie. In *Indications et resultats de la chirurgie carotidienne*, ed. E. Kieffer and M. G. Bousser. AERCv, Paris, 1988:77-100.
- Raithel D. New techniques in the surgical management of carotid-artery lesions. *Surgical Rounds*. 1990;13:53-60.
- Yarikov AV, Sergeev VL, Mukhin AS, et al. Evaluation of the long-term results of a new method of eversion carotid endarterectomy. *Modern problems of science and education*. 2015;6:42. (In Russ.) Яриков А. В., Сергеев В. Л., Мухин А. С. и др. Оценка отдаленных результатов нового способа эверсионной каротидной эндалтерэктомии. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6:42.
- Rosseykin EV, Voevodin AB, Radzhabov DA, et al. Internal carotid artery autotransplantation in patients with high prevalence of atherosclerotic plaque. *Angiology and Vascular Surgery*. 2017;23(1):104-10. (In Russ.) Россейкин Е. В., Воеводин А. Б., Раджабов Д. А. и др. Аутоотрансплантация внутренней сонной артерии у пациентов с высоким распространением атеросклеротической бляшки. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(1):104-10.
- Rosseykin EV, Voevodin AB, Bazylev VV. Autotransplantation of the internal carotid artery: a new look at the technique of eversion carotid endarterectomy. *Bulletin NTSSSH them. A. N. Bakuleva RAMS. Cardiovascular diseases*. 2015;16(S6):98. (In Russ.) Россейкин Е. В., Воеводин А. Б., Базылев В. В. Аутоотрансплантация внутренней сонной артерии: новый взгляд на технику эверсионной каротидной эндалтерэктомии. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2015;16(S6):98.
- Kazantsev AN, Chernykh KP, Shabaev AR, et al. Thirty-day results of a carotid endarterectomy using a xenopericardium patch compared with a conservative treatment strategy. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2020;62(1):51-6. (In Russ.) Казанцев А. Н., Черных К. П., Шабеев А. Р. и др. Тридцатидневные результаты каротидной эндалтерэктомии с применением заплаты из ксеноперикарда по сравнению с консервативной тактикой лечения. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;62(1):51-6. doi:10.24022/0236-2791-2020-62-1-51-56.
- Antsupov KA, Lavrentiev AV, Vinogradov OA, et al. Features of the glomus-saving eversion carotid endarterectomy technique. *Angiology and vascular surgery*. 2011;17(2):119-23. (In Russ.) Анцупов К. А., Лаврентьев А. В., Виноградов О. А. и др. Особенности техники гломус-сберегающей эверсионной каротидной эндалтерэктомии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011;17(2):119-23.
- Vinogradov RA, Matushevich VV. The use of glomus-saving techniques in carotid artery surgery. *Angiology and vascular surgery*. 2018;24(2):201-5. (In Russ.) Виноградов Р. А., Матусевич В. В. Применение гломус-сберегающих техник в хирургии сонных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(2):201-5.
- Tarasov RS, Kazantsev AN, Burkov NN, et al. The structure of hospital and long-term complications of surgical treatment of stenotic lesions of the coronary and carotid arteries. *Angiology and vascular surgery*. 2020;26(1):89-95. (In Russ.) Тарасов Р. С., Казанцев А. Н., Бурков Н. Н. и др. Структура госпитальных и отдаленных осложнений хирургического лечения стенотических поражений коронарных и сонных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(1):89-95. doi:10.33529/ANGIO2020113.
- Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Predictors of complications in the long term after carotid endarterectomy. *Surgery. N. I. Pirogov Journal*. 2019;6:20-5. (In Russ.) Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., Бурков Н. Н. и др. Предикторы осложнений в отдаленном периоде после каротидной эндалтерэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2019;6:20-5.
- Pokrovsky AV, Beloyartsev DF, Adyrkhaev ZA, et al. Does the method of carotid reconstruction affect the immediate results of the intervention? *Angiology and vascular surgery*. 2012;18(3):81-91. (In Russ.) Покровский А. В., Белоярцев Д. Ф., Адыхаев З. А. и др. Влияет ли способ каротидной реконструкции на непосредственные результаты вмешательства? *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012;18(3):81-91.

## Новый способ окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий с целью профилактики тромбоэмболических осложнений во время коронарного шунтирования

Вечерский Ю. Ю., Богданов Ю. И., Баталов Р. Е., Затолокин В. В., Саушкин В. В., Завадовский К. В., Попов С. В.

**Цель.** Оптимизировать хирургическую технику окклюзии ушка левого предсердия (УЛП) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) во время коронарного шунтирования.

**Материал и методы.** В исследование вошли 60 пациентов с ФП. Пациенты были случайным образом разделены на 2 группы. Первой группе пациентов УЛП выключалось с применением разработанного двухшовного метода. Пациентам второй группы на УЛП накладывался кисетный шов. Всем пациентам проводилась чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) перед операцией для исключения наличия тромбов в полостях сердца. В качестве оценки эффективности метода в послеоперационном периоде была проведена ЧПЭхоКГ.

**Результаты.** В послеоперационном периоде по результатам чреспищеводного исследования было отмечено по одному случаю реканализации ушка в каждой группе ( $p > 0,05$ ). Во второй группе было выявлено наличие остаточной полости УЛП после наложения кисетного шва. За период наблюдения не было отмечено неврологических осложнений и летальных исходов.

**Заключение.** По результатам проведенного исследования установлено, что предложенный двухшовный метод выключения УЛП не уступает по эффективности кисетному шву. Разработанный способ двухшовной эпикардальной окклюзии УЛП показал реальные технические преимущества, позволяющие оптимизировать эпикардальную окклюзию УЛП у широкого контингента больных во время кардиохирургических операций.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ушко левого предсердия, коронарное шунтирование.

**Отношения и деятельность:** нет.

Томский Национальный Исследовательский Медицинский Центр Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия.

Вечерский Ю. Ю. — в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-7175-4526, Богданов Ю. И.\* — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечению, ORCID: 0000-0003-2939-6291, Баталов Р. Е. — в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Затолокин В. В. — м.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3952-9983, Саушкин В. В. — с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-5564-3802, Завадовский К. В. — в.н.с. лаборатории радионуклидных методов диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614, Попов С. В. — руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, директор, ORCID: 0000-0002-9050-4493.

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

ЛП — левое предсердие, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

**Рукопись получена** 27.12.2019

**Рецензия получена** 17.04.2020

**Принята к публикации** 26.05.2020



**Для цитирования:** Вечерский Ю. Ю., Богданов Ю. И., Баталов Р. Е., Затолокин В. В., Саушкин В. В., Завадовский К. В., Попов С. В. Новый способ окклюзии ушка левого предсердия с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий во время коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3699. doi:10.15829/1560-4071-2020-3699

## A new method of left atrial appendage occlusion for the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting

Vechersky Yu. Yu., Bogdanov Yu. I., Batalov R. E., Zatolokin V. V., Saushkin V. V., Zavadovsky K. V., Popov S. V.

**Aim.** To optimize the surgical technique for left atrial appendage (LAA) occlusion in patients with atrial fibrillation (AF) during coronary artery bypass grafting.

**Material and methods.** The study included 60 patients with atrial fibrillation (AF). The patients were randomly divided into 2 groups. In the first group of patients, LAA was closed using the developed two-suture technique. In patients of the second group, a purse string suture was applied to the LAA. All patients underwent transesophageal echocardiography (TEE) before surgery to rule out the presence of intracardiac blood clots. To assess the effectiveness of the method in the postoperative period, TEE was performed.

**Results.** According to postoperative TEE, one case of LAA recanalization in each group was revealed ( $p > 0,05$ ). In the second group, the residual LAA cavity after applying a purse string suture was revealed. During the follow-up period, there were no neurological complications and deaths.

**Conclusion.** According to the study results, it was found that the proposed two-suture technique for LAA occlusion is not less effective than the purse-string suture. The developed technique of two-suture epicardial occlusion of LAA showed actual technical advantages, allowing to optimize this surgery in different categories of patients.

**Key words:** atrial fibrillation, left atrial appendage, coronary artery bypass grafting.

**Relationships and Activities:** none.

Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Vechersky Yu. Yu. ORCID: 0000-0002-7175-4526, Bogdanov Yu. I.\* ORCID: 0000-0003-2939-6291, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Zatolokin V. V. ORCID: 0000-0003-3952-9983, Saushkin V. V. ORCID: 0000-0001-5564-3802, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493.

\*Corresponding author:  
yuri-bogdanov@mail.ru

**Received:** 27.12.2019 **Revision Received:** 17.04.2020 **Accepted:** 26.05.2020

**For citation:** Vechersky Yu. Yu., Bogdanov Yu. I., Batalov R. E., Zatolokin V. V., Saushkin V. V., Zavadovsky K. V., Popov S. V. A new method of left atrial appendage occlusion for the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3699. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3699



Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной аритмией в клинической практике. ФП остается ведущей причиной кардиогенного ишемического инсульта, увеличивая риск нарушения мозгового кровообращения в 5 раз по сравнению с пациентами без ФП. У пациентов с неклапанной ФП локализация тромбов в ушке левого предсердия (УЛП) достигает 90% [1, 2]. Было предложено множество хирургических подходов окклюзии УЛП, включая шовное выключение, удаление, выключение при помощи степлера, эпикардиальных клипс и других устройств. Все эти техники направлены на полное выключение УЛП для предотвращения образования тромба. Впервые надежность перевязки УЛП была оценена в начале 2000-х гг. После операции на митральном клапане и перевязки УЛП было выявлено неполное выключение у 36% пациентов, по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) [3]. Результаты этого наблюдения поставили под сомнение предположение о том, что хирургическое выключение УЛП является всегда полным и подчеркнули необходимость проверки надежности вмешательства.

В исследовании LAAOS пациенты с аортокоронарным шунтированием были разделены на группы выключения ушка путем перевязки или степлера и группу контроля [4]. Через 8 нед. после операции полное закрытие УЛП путем перевязки было выявлено только у 45% пациентов, в то время как выключение ушка при помощи степлера оказалось успешным у 72% пациентов. Неуспех выключения ушка был определен как остаточный поток в полость ушка или наличие шейки >1 см. Авторы сделали вывод о том, что выключение ушка значительно не удлиняет время искусственного кровообращения и не увеличивает количество осложнений в послеоперационном периоде, таких как кровотечение и ФП.

Из-за недостатков традиционных хирургических техник окклюзии УЛП были разработаны хирургические устройства. Эффективность данных устройств, в первую очередь, зависит от их способности поддерживать высокое окклюзионное давление. Из имеющихся устройств наибольший клинический опыт накоплен в отношении устройства AtriClip [5]. Так, в ис-

следовании EXCLUDE эффективность устройства AtriClip составила >95% у кардиохирургических пациентов с высоким риском ишемического инсульта [6].

Несмотря на появление высокоэффективных устройств для окклюзии УЛП, неоспоримым преимуществом шовных техник является возможность их применения при любых формах УЛП, что в некоторых случаях является ограничением к применению окклюдизирующих устройств.

### Материал и методы

В проспективное исследование были включены 60 пациентов с персистирующей формой ФП. Пациенты были разделены на 2 группы методом конвертов. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие. В исследование включались пациенты с документированной ФП, показаниями к реваскуляризации миокарда. В исследование не вошли пациенты с аневризмой левого желудочка, низкой фракцией выброса (<40%) и невозможностью приема антикоагулянтов. Средний возраст пациентов составил  $62,9 \pm 7,1$  и  $63,7 \pm 7,2$  в первой и второй группе, соответственно. В обеих группах преобладали мужчины — 53 пациента. Пациенты были сопоставимы по таким показателям, как сахарный диабет, инфаркт миокарда в анамнезе, и по длительности ФП. Базовая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Помимо антиаритмической терапии пациенты получали базовую терапию сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии (табл. 2). Первой группе пациентов УЛП выключалось с применением разработанного двухшовного метода. Пациентам второй группы на УЛП накладывался кисетный шов. Пациентам первой и второй группы выполнялась радиочастотная эпикардиальная изоляция легочных вен, задней стенки и УЛП с использованием электродов AtriCure. Вначале выполнялась биполярная радиочастотная изоляция правых и левых легочных вен. Вены изолировались едиными коллекторами на площадке. Поочередно изолировались правые и левые легочные вены энергией 25 Вт. Далее электрод проводился через

Таблица 1

Базовая характеристика пациентов

| Показатели         | Группа 1 (n=30) | Группа 2 (n=30) | Значение p |
|--------------------|-----------------|-----------------|------------|
| Возраст (лет)      | $62,9 \pm 7,1$  | $63,7 \pm 7,2$  | $p > 0,05$ |
| Мужчины            | 26 (86,6%)      | 27 (90%)        | $p > 0,05$ |
| Женщины            | 4 (13,4%)       | 3 (10%)         |            |
| ОНМК в анамнезе    | 1 (3,3%)        | 1 (3,3%)        | $p > 0,05$ |
| ХБП                | 2 (6,6%)        | 1 (3,3%)        | $p > 0,05$ |
| Сахарный диабет    | 5 (16,6%)       | 7 (23,3%)       | $p > 0,05$ |
| Инфаркт в анамнезе | 16 (53,3%)      | 14 (46,6%)      | $p > 0,05$ |

**Сокращения:** ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 2

## Базовая терапия

| Группы препаратов                            | Количество пациентов, n (%) |            |
|----------------------------------------------|-----------------------------|------------|
|                                              | Группа 1                    | Группа 2   |
| Бета-адреноблокаторы                         | 19 (63,3%)                  | 25 (83,3%) |
| Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента | 24 (80%)                    | 12 (40%)   |
| Антагонисты рецепторов ангиотензина II       | 5 (16,6%)                   | 8 (26,6%)  |
| Диуретики                                    | 23 (76,6%)                  | 25 (83,3%) |
| Статины                                      | 30 (100%)                   | 23 (76,6%) |
| Гипогликемические препараты                  | 5 (16,6%)                   | 7 (23,3%)  |



А



Б

Рис. 1. А: ЧПЭхоКГ до вмешательства, Б: после окклюзии двухшовной техникой.

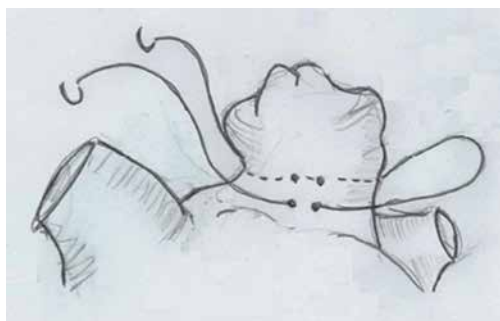


Рис. 2. Изображение выключение УЛП двухшовной методикой.

прокол УЛП внутри кисета по направлению к правой верхней легочной вене, тем самым создавалась линия по крыше левого предсердия (ЛП). Выполнялась линия, соединяющая нижние легочные вены. Затем проводилась абляция основания УЛП.

Всем пациентам проводилась ЧПЭхоКГ перед операцией для исключения наличия тромбов в полостях сердца. У всех пациентов было выявлено отсутствие тромбов в полостях сердца до операции. В качестве оценки эффективности метода всем пациентам была проведена ЧПЭхоКГ в послеоперационном периоде

(рис. 1). Для иллюстративных целей ряду пациентов проведена мультиспиральная компьютерная томография ЛП. Период наблюдения составил 12 мес.

Способ закрытия УЛП двухшовным способом по новой методике осуществлялся в следующем порядке (рис. 2): после стандартной стернотомии и перикардотомии выполнялся стандартный этап выделения кондуитов. Далее выполнялся этап подключения аппарата искусственного кровообращения. После наложения дистальных анастомозов УЛП отводится в сторону для визуализации внутренней поверхности основания ушка. Далее накладывается один шов на медиальной поверхности в области основания УЛП. Затем УЛП отводится по направлению к сердцу и накладывается второй шов на латеральной поверхности в области основания УЛП нитью. Далее нить завязывается на основании ушка в области крыши ЛП.

Для оценки различий по качественным признакам применялся метод “хи-квадрат” и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ . Все статистические расчеты проводились с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США).

Таблица 3

## Результаты

|                            | Двухшовный метод | Кисетный шов | p      |
|----------------------------|------------------|--------------|--------|
| Реканализация УЛП          | 1 (3,3%)         | 1 (3,3%)     | p>0,05 |
| Остаточная полость ЛП      | 0                | 1 (3,3%)     | p>0,05 |
| Неврологические осложнения | 0                | 0            | p>0,05 |

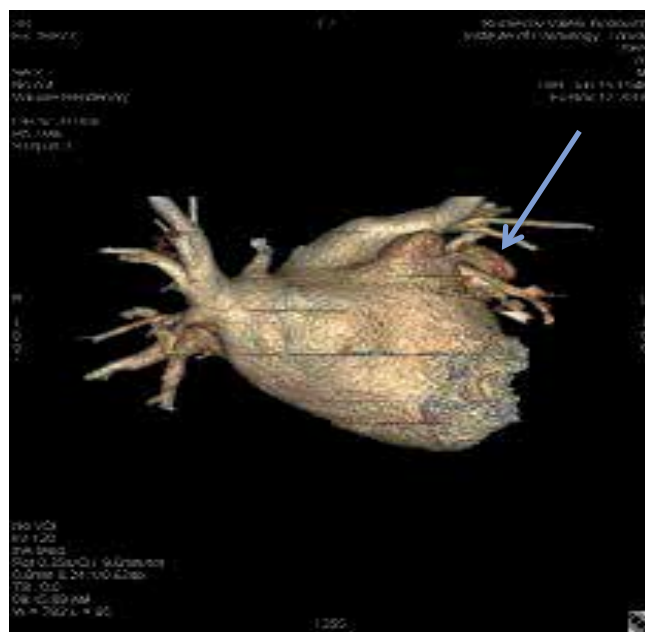
**Сокращения:** ЛП — левое предсердие, УЛП — ушко левого предсердия.

## Результаты

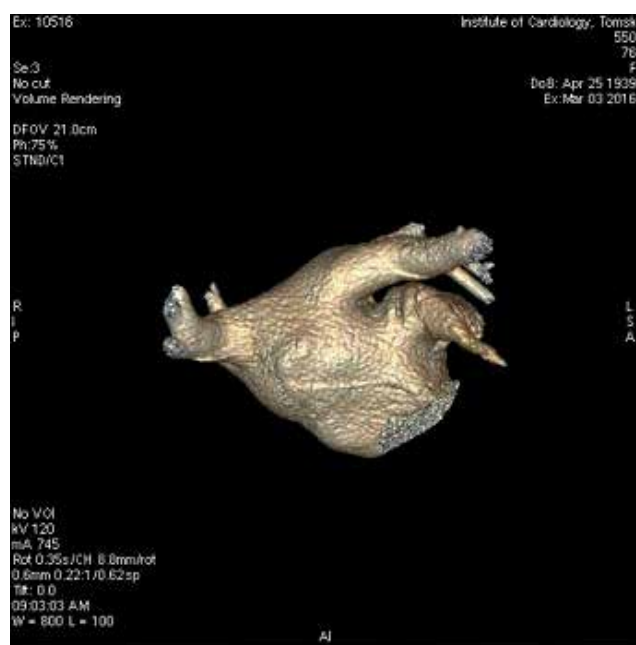
По данным ЧПЭхоКГ у одного пациента первой и одного пациента второй группы зарегистрирована реканализация УЛП в раннем послеоперационном периоде. В обоих случаях объем сброса был незначительным и расценивался как гемодинамически незначимый (табл. 3). У пациента второй группы выявлена остаточная полость УЛП как результат неполного захвата основания УЛП в кисет (рис. 3). За период наблюдения 12 мес. не было отмечено ни одного случая неврологических осложнений и летальных исходов.

На трехмерной реконструкции ЛП, полученной до оперативного лечения, видно УЛП с широким основанием (рис. 4А). На томограмме, полученной через 10 дней после операции (рис. 4Б), демонстрируется стянутое основание УЛП и отсутствие контраста в ушке, что подтверждает его полную окклюзию.

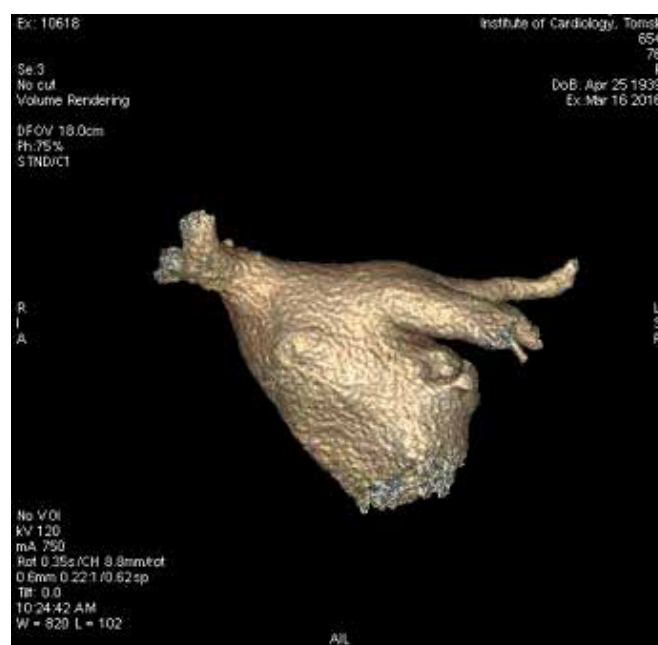
В ходе исследования был разработан новый метод окклюзии УЛП для профилактики тромбоэмболии. Разработанный метод не уступает по эффективности стандартным методам окклюзии, легко воспроизво-



**Рис. 3.** Трехмерная реконструкция ЛП. Стрелкой указана резидуальная полость УЛП после кисетного шва.



А



Б

**Рис. 4.** Трехмерная реконструкция УЛП. А — до окклюзии ушка, Б — после выключения УЛП двухшовной техникой.

дим и дополняет радиочастотную электрическую изоляцию УЛП.

Описанный способ позволяет свести к минимуму манипуляции на УЛП, не требует значительной дислокации сердца и обеспечивает полную окклюзию ушка на уровне его основания без остаточного объема. На данный способ выключения ушка получен патент РФ № 2621954 от 08.06.2017.

### Обсуждение

В проведенном исследовании всем пациентам с ФП проводилось выключение УЛП во время операции коронарного шунтирования, что согласуется с обновленными рекомендациями по ведению и лечению пациентов с ФП 2019г, в которых класс рекомендаций для хирургической окклюзии УЛП остается IIb, однако уровень доказательности повысился с уровня C до уровня B [7]. Так, в метаанализе 2019г, включавшем в себя свыше 280 тыс. пациентов, был показан протективный эффект в отношении нарушения мозгового кровообращения и тромбоэмболических событий именно в исследованиях, где доля пациентов с ФП составляла >70% [8]. Смертность в среднесрочном и отдаленном периоде была также значительно ниже у пациентов, которым была выполнена хирургическая окклюзия УЛП. Из чего следует, что хирургическая окклюзия УЛП, как сопутствующая процедура основному вмешательству, ассоциирована со снижением риска инсультов и эмболических событий.

Однако несмотря на имеющуюся доказательную базу в пользу выключения УЛП из кровообращения, данное вмешательство выполняется не у всех пациентов с ФП при кардиохирургических вмешательствах. Отказ от окклюзии УЛП объясняется тем, что эта анатомическая структура является очень хрупкой, а возможные осложнения трудно поддаются лечению [9].

В нашем исследовании реканализация ушка выявлена у одного пациента (3,3%) в группе двухшовного метода и у одного пациента (3,3%) в группе кисетного шва. Так, в одном из исследований также была показана реканализация ушка после его ушивания и выключения с помощью степлера. Только в случае резекции ушка не наблюдалось остаточного потока в ушке, но в то же время определялась остаточная культя, содержащая тромботические массы в 25% случаев [10].

Несмотря на то, что резекция УЛП более эффективна чем эпикардиальная окклюзия, этот метод мало приемлем в миниинвазивной хирургии в связи со сложностью выполнения [10]. При всей своей радикальности, резекция ушка требует больше времени, достаточно травматична и опасна на предмет возможного кровотечения, кроме того, могут оставаться нерезецированные участки ушка [11]. Таким обра-

зом, предстояло усовершенствовать шовный способ. Была разработана технология двухшовной эпикардиальной окклюзии УЛП, которая сочетает возможность надежной фиксации нити кисетного способа и доступность простого легирования. Данная методика значительно упростила процесс эпикардиального закрытия ушка. Она легко воспроизводима, не требует специальных навыков и инструментов, значительно сокращает количество манипуляций, учитывает геометрию ушка, может выполняться в ограниченных и миниинвазивных доступах. В данном исследовании предстояло изучить эффективность и безопасность данного метода. Исследование показало, что новый способ не уступает кисетному шву в эффективности закрытия сообщения ушка с ЛП, но при этом, в отличие от кисета является более простым, быстрым и перспективным при ограниченных доступах. Техническим преимуществом разработанного способа является возможность выключить УЛП одной нитью при помощи двух швов, сводя к минимуму его механическое повреждение. Безопасность данного способа подтверждается отсутствием случаев прорезывания швов и кровотечения в месте затягивания нити.

Следует подчеркнуть, что самым надежным способом профилактики тромбоэмболических осложнений является достижение и поддержание синусового ритма. Выключение ушка, наряду с радиочастотной фрагментацией ЛП, вносит дополнительный вклад в электрическую изоляцию ЛП и тем самым способствует поддержанию синусового ритма.

**Ограничения исследования.** Поскольку в исследовании у всех пациентов имелась документированная ФП, все пациенты получали антикоагулянты в пред- и послеоперационном периоде. В настоящем исследовании трудно оценить истинную эффективность выключения УЛП в профилактике тромбоэмболических осложнений на фоне приема антикоагулянтов. Необходимо проведение дальнейших исследований для обнаружения связи и роли окклюзии УЛП у пациентов без документированной ФП.

### Заключение

Таким образом, предложенный метод выключения УЛП двухшовным способом является эффективным и безопасным способом предотвращения тромбоэмболии при ФП у пациентов после аортокоронарного шунтирования. Представленный метод двухшовного выключения УЛП не уступает стандартной методике кисетного шва в предупреждении инсультов, при этом являясь более простым и быстрым в наложении.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.



## Литература/References

1. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*. 1999;82(5):547-54. doi:10.1136/hrt.82.5.547.
2. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):755-9. doi:10.1016/0003-4975(95)00887-X.
3. Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, et al. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):468-71. doi:10.1016/s0735-1097(00)00765-8.
4. Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J*. 2005;150(2):288-93. doi:10.1016/j.ahj.2004.09.054.
5. Salzberg SP, Gillinov AM, Anyanwu A, et al. Surgical left atrial appendage occlusion: evaluation of a novel device with magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34 (4):766-70. doi:10.1016/j.ejcts.2008.05.058.
6. Ailawadi G, Gerdtsch MW, Harvey RL, et al. Exclusion of the left atrial appendage with a novel device: early results of a multicenter trial. *J Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2011;142(5):1002-9. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.07.052.
7. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-132. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
8. Gutiérrez M, Castaño M, Gualis J, et al. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280585 patients. *J Cardiothorac Surg*. 2020;57(2):252-62. doi:10.1093/ejcts/ezz289.
9. Hanke T. Surgical management of the left atrial appendage: a must or a myth? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(suppl\_1):i33-i38. doi:10.1093/ejcts/ezy088.
10. Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, et al. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:924-9. doi:10.1016/j.jacc.2008.03.067.
11. Squiers J, Edgerton J. Surgical Closure of the Left Atrial Appendage: The Past, The Present, The Future. *J Atr Fibrillation*. 2018;10(5):1642. doi:10.4022/jafib.1642.

## Опыт использования донорского сердца с продленной холодовой ишемией

Фомичев А. В., Хван Д. С., Агаева Х. А., Жульков М. О., Доронин Д. В., Чернявский А. М.

**Цель.** Ретроспективный анализ результатов трансплантации сердца (ТС) с продленной холодовой ишемией трансплантата (>4 ч) по сравнению с ТС с короткой холодовой ишемией трансплантата (<4 ч).

**Материал и методы.** В ретроспективный анализ включены 52 реципиента, которым была выполнена ТС в период с 20 июля 2012 г. по 23 октября 2019 г. на базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина". Пациенты разделены на две группы: в первую группу исследования включены 26 реципиентов, которым была произведена ортотопическая ТС с длительной холодовой ишемией трансплантата (>240 мин), во вторую группу — 26 реципиентов с короткой холодовой ишемией трансплантата (<240 мин). Выполнена оценка влияния времени холодовой ишемии трансплантата на госпитальную выживаемость, функцию донорского сердца, течение послеоперационного периода.

**Результаты.** Ретроспективный анализ выявил более высокий показатель госпитальной выживаемости в группе реципиентов с длительной холодовой ишемией трансплантата (>240 мин) — 88,5% по сравнению с 80,7% во второй группе. Не выявлено различий между группами по частоте острого отторжения, потребности в инотропной поддержке, необходимости механической поддержки сердца, частоте послеоперационной почечной недостаточности, потребности в кардиостимуляции и инфекционных осложнений.

**Заключение.** Наш опыт ТС с длительной ишемией трансплантата по причине малого количества пациентов не позволяет сделать глобальных выводов, но предварительный сравнительный анализ непосредственных результатов ТС с длительной и короткой ишемией не выявил значимых преимуществ в той или иной группе. Это дает основание для продолжения накопления опыта и дальнейшего исследования результатов использования сердец с длительной холодовой ишемией.

**Ключевые слова:** трансплантация сердца, холодовая ишемия, сердечная недостаточность.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Фомичев А. В.\* — сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, ORCID: 0000-0001-8576-9617, Хван Д. С. — сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, ORCID: 0000-0002-5925-2275, Агаева Х. А. — клинический ординатор кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, ORCID: 0000-0002-1648-1529, Жульков М. О. — сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, ORCID: 0000-0001-7976-596X, Доронин Д. В. — врач-кардиолог кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, ORCID: 0000-0003-3372-2889, Чернявский А. М. — директор Центра, ORCID: 0000-0001-9818-8678.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
a\_fomichev@meshalkin.ru

ЛЖ — левый желудочек, ОТС — ортотопическая трансплантация сердца, ТС — трансплантация сердца, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, ЭхоКГ — эхокардиография.

**Рукопись получена** 10.07.2020

**Рецензия получена** 27.07.2020

**Принята к публикации** 01.08.2020



**Для цитирования:** Фомичев А. В., Хван Д. С., Агаева Х. А., Жульков М. О., Доронин Д. В., Чернявский А. М. Опыт использования донорского сердца с продленной холодовой ишемией. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):4011. doi:10.15829/1560-4071-2020-4011

## Experience of heart transplantation with an extended cold ischemic time of donor heart

Fomichev A. V., Khvan D. S., Agaeva H. A., Zhulkov M. O., Doronin D. V., Chernyavsky A. M.

**Aim.** A retrospective analysis of the outcomes of heart transplantation (HT) with extended cold ischemic time of donor heart (more than 4 hours) versus heart transplantation with short cold ischemia time (less than 4 hours).

**Material and methods.** The retrospective analysis included 52 recipients who underwent HT in the period from July 20, 2012 to October 23, 2019 in Meshalkin National Medical Research Center. The patients were divided into two groups: group 1 (n=26) — orthotopic HT with extended cold ischemic time (more than 240 minutes), group 2 (n=26) — short cold ischemia time (less than 240 minutes). The effect of cold ischemia duration on hospital survival, the function of donor heart, and the postoperative course was assessed.

**Results.** A retrospective analysis revealed a higher rate of hospital survival in the group of recipients with extended cold ischemic time (more than 240 minutes) — 88,5% compared to 80,7% in the second group. There was no difference between the groups in the acute rejection rate, the need for inotropic agents, mechanical circulatory support, and cardiac pacing, as well as the incidence of postoperative renal failure and infectious complications.

**Conclusion.** Due to the small number of patients, our experience in HT with extended cold ischemic time does not allow us to draw global conclusions, but a preliminary comparison of HT with extended and short cold ischemic time did not reveal significant advantages in one group or another. This provides a basis for further accumulation of experience and research.

**Key words:** heart transplantation, cold ischemia, heart failure.

**Relationships and Activities:** none.

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Fomichev A. V.\* ORCID: 0000-0001-8576-9617, Khvan D. S. ORCID: 0000-0002-5925-2275, Agaeva H. A. ORCID: 0000-0002-1648-1529, Zhulkov M. O. ORCID: 0000-0001-7976-596X, Doronin D. V. ORCID: 0000-0003-3372-2889, Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678.

\*Corresponding author:  
a\_fomichev@meshalkin.ru

**Received:** 10.07.2020 **Revision Received:** 27.07.2020 **Accepted:** 01.08.2020

**For citation:** Fomichev A. V., Khvan D. S., Agaeva H. A., Zhulkov M. O., Doronin D. V., Chernyavsky A. M. Experience of heart transplantation with an extended cold ischemic time of donor heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):4011. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4011

Терминальная сердечная недостаточность остается одной из основных проблем здравоохранения. Трансплантация сердца (ТС) является ключевым методом лечения терминальной сердечной недостаточности. Проблема критического дефицита донорских органов, рост потребности в ТС диктуют необходимость расширять критерии отбора доноров — возраст, функцию, предполагаемое время ишемии донорского сердца.

В настоящее время рекомендованное время холодовой ишемии <4 ч, увеличение длительности консервации донорского сердца связывают с повышенным риском ишемического реперфузионного повреждения, дисфункции трансплантата и смертности [1].

Уже в 1995г начали анализировать влияние длительности холодовой ишемии трансплантата на непосредственные и отдаленные результаты ортотопической ТС (ОТС). Выявлено, что длительность холодовой ишемии трансплантата не являлась предиктором дисфункции трансплантата и не влияла на краткосрочную и отдаленную выживаемость [2].

Наши коллеги из США представили более противоречивые данные, согласно которым более старший возраст донора, вне зависимости от длительности холодовой ишемии донорского сердца, является предиктором смертности. А увеличение длительности холодовой ишемии донорского сердца до 6 ч, является оптимальным вариантом для реципиентов в критическом состоянии [3].

Несмотря на множество исследований, остается открытым вопрос о “безопасной” длительности холодовой ишемии, нет четкой границы допустимого времени консервации. При этом формирование выводов осложняется различными способами консервации донорского сердца, малыми количествами наблюдений, неоднородной структурой реципиентов.

Каким реципиентам стоит выполнять ОТС с prolonged ишемией трансплантата? Какой консервирующий раствор лучше использовать в этом случае? Существуют ли особенности послеоперационного периода? Однозначных ответов на эти вопросы пока нет.

Есть наблюдения, что трансплантат от молодого донора лучше переносит длительную ишемию, нежели от донора более пожилого возраста. А более короткое время холодовой ишемии трансплантата улучшает выживаемость у пожилых реципиентов, которым была выполнена ТС [4, 5]. Очевидно, что возраст донора и предполагаемая длительность ишемии трансплантата должны учитываться для улучшения результатов выживаемости реципиентов после ТС [4-6].

Несомненно, перспективными направлениями являются разработки более эффективных способов консервации донорских органов и нормотермиче-

ской перфузии, что является актуальным решением при длительной транспортировке донорского сердца.

При этом необходимо минимизировать внеклеточный и внутриклеточный отек, внутриклеточный ацидоз, уменьшить образование свободных радикалов, которые способствуют повреждению миокарда трансплантата и, тем самым, снижают жизнеспособность миокарда. Проводится множество исследований, направленных на оптимизацию методов консервации, чтобы увеличить безопасное время холодовой ишемии трансплантата и уменьшить повреждение миокарда, связанное с длительной ишемией [7].

В статье представлен опыт ОТС с длительной ишемией трансплантата в ФГБУ “НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина” Минздрава России.

### Материал и методы

В ретроспективный анализ включены 52 реципиента: 43 мужчины и 9 женщин, которым была выполнена ОТС в период с 20 июля 2012г по 23 октября 2019г. В зависимости от времени холодовой ишемии трансплантата пациенты разделены на две группы. В первую группу исследования включены 26 реципиентов, которым была произведена ОТС с длительной холодовой ишемией донорского сердца (>240 мин), во вторую группу 26 реципиентов с короткой холодовой ишемией донорского сердца (<240 мин). Исходные данные реципиентов представлены в таблице 1. Во всех случаях длительная ишемия обусловлена длительной транспортировкой из отдаленных регионов: Красноярский край, Кемеровская область, Алтайский край. В большинстве случаев транспортировка осуществлялась с использованием служебного транспорта, в ряде случаев (из Красноярского края) — с использованием гражданской авиации.

Все изъятия выполнялись у доноров со смертью мозга. Возраст доноров варьировался от 23 до 56 лет, медиана возраста в группе длительной ишемии — 40 (34-46) лет, в группе короткой ишемии — 43 (40-51) лет. Критерии отбора были стандартными, доноры с расширенными критериями не рассматривались. Хирургическая техника и метод консервации сердца были стандартными.

Всем пациентам операция ОТС осуществлялась стандартной бикавальной методикой.

Всем пациентам выполнялась контрольная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) непосредственно после операции, на 5-10 сут., и через 1 мес. При этом оценивались функция и объемные характеристики камер сердца реципиента после трансплантации, давление в легочной артерии. По результатам гистологического исследования биоптата эндомиокардиальной биопсии, оценивалась степень отторжения согласно рекомендованной классификации ISHLT-WF 2004г (International Society for Heart and Lung Transplantation — working formulation, 2004).

Таблица 1

## Исходные данные реципиентов

| Характеристика                            | Группа 1 (>240 мин)         | Группа 2 (<240 мин)             |
|-------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Возраст, лет                              | 41,5 [32,25-48,75] (21-66)  | 47 [33,75-50] (13-61)           |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                    | 25,15 [21,65-27,45]         | 25 [23,5-31,975]                |
| Пол                                       |                             |                                 |
| Мужчины                                   | 19 (73%)                    | 24 (92%)                        |
| Женщины                                   | 7 (27%)                     | 2 (8%)                          |
| Основной диагноз                          |                             |                                 |
| ДКМП                                      | 19 (73%)                    | 13 (50%)                        |
| ИКМП                                      | 5 (19,2%)                   | 10 (38,4%)                      |
| ГКМП                                      | 0                           | 1 (3,8%)                        |
| Ревматизм                                 | 0                           | 1 (3,8%)                        |
| Миокардит                                 | 0                           | 1 (3,8%)                        |
| Опухоль                                   | 1 (3,8%)                    |                                 |
| ВПС                                       | 1 (3,8%)                    |                                 |
| Время холодовой ишемии трансплантата, мин | 349,5 [300-397,5] (240-456) | 173,5 [155,75-185,25] (135-240) |
| Статус по UNOS                            |                             |                                 |
| 1a                                        | 4 (15,4%)                   | 2 (7,7%)                        |
| 1b                                        | 5 (19,2%)                   | 1 (3,8%)                        |
| 2                                         | 17 (65,4%)                  | 23 (88,5%)                      |

**Сокращения:** ВПС — врожденный порок сердца, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, ИМТ — индекс массы тела.

В качестве первичной конечной точки рассматривалась госпитальная выживаемость. Вторичные конечные точки включали показатель инотропного индекса на момент отключения от аппарата искусственного кровообращения, различия в частоте дисфункции трансплантата и необходимость механической поддержки сердца в периоперационном периоде, отторжение трансплантата, а также анализ факторов риска послеоперационных осложнений.

Учитывая малый размер выборки и ненормальный характер распределения (согласно критерию Шапиро-Уилка), данные представлены в виде: медиана, 1, 3 квартиль. Использовались критерии непараметрической статистики: для сравнения независимых выборок — Манна-Уитни. Для выявления предикторов летальности использовался однофакторный регрессионный анализ.

## Результаты

Госпитальная выживаемость в группе реципиентов с длительной холодовой ишемией донорского сердца составила — 88,5% (n=23) при 3 летальных случаях (11,5%). При этом причиной летальности в 1 группе во всех трех случаях являлась дисфункция трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Все три пациента относились ко второму классу ургентности в соответствии рекомендациями UNOS (United Network of Organ Sharing, 1989г). В одном случае причиной являлась выраженная правожелудочковая недостаточность после отключения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), в дру-

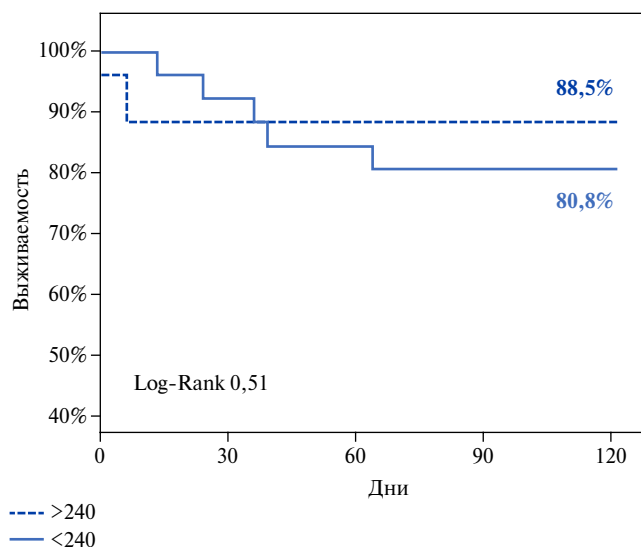


Рис. 1. Анализ выживаемости в группах (Kaplan-Mayer).

гом случае — интраоперационное массивное диффузное кровотечение на фоне коагулопатии и выраженной декомпенсации насосной функции сердца, что было обусловлено крайне тяжелым предтрансплантационным статусом реципиента. ОТС для данного пациента являлась операцией отчаяния.

Госпитальная выживаемость во второй группе (<240 мин) составила 80,8% (n=21) при 5 (19,2%) летальных исходах, соответственно. Причинами летальности явились: полиорганная недостаточность



Таблица 2

## Результаты эндомиокардиальной биопсии

| Результаты эндомиокардиальной биопсии ISHLT-WF (1990) по степени выраженности острого клеточного отторжения | Нет отторжения | 1А и 1В      | 2 и 3А     | 3В и 4     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|------------|------------|
| В периоперационном периоде                                                                                  |                |              |            |            |
| В группе с ишемией >240 мин                                                                                 | 57,6% (n=15)   | 38,4% (n=10) |            | 3,8% (n=1) |
| В группе с ишемией <240 мин                                                                                 | 73,1% (n=19)   | 19,2% (n=5)  | 3,8% (n=1) | 3,8% (n=1) |
| Через 1 мес. после операции                                                                                 |                |              |            |            |
| В группе с ишемией >240 мин                                                                                 | 61,5% (n=16)   | 30,7% (n=8)  | 7,7% (n=2) |            |
| В группе с ишемией <240 мин                                                                                 | 84,6% (n=22)   | 11,5% (n=3)  | 3,8% (n=1) |            |

Таблица 3

## Динамика показателей трансторакальной ЭхоКГ реципиентов после ТС

|                                        | Группа короткой ишемии донорского сердца (≤240 мин) | Группа длительной ишемии донорского сердца (>240 мин) | p      |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------|
| Показатели на 5-10 сут. после операции |                                                     |                                                       |        |
| КДО ЛЖ, мл                             | 70,6 [60,25-76,25]                                  | 70 [49-90]                                            | p=0,94 |
| КСО ЛЖ, мл                             | 29 [19,875-31]                                      | 15,5 [12,75-31,15]                                    |        |
| КДО ПЖ, мл                             | 35,5 [28,675-44,5]                                  | 33,5 [28,125-43,75]                                   |        |
| ФВ ЛЖ, %                               | 60,5 [56,25-64,75]                                  | 61 [55-66]                                            | p=0,66 |
| ФАС ПЖ, %                              | 41,5 [38,5-51,5]                                    | 41 [38-43]                                            |        |
| Толщина МЖП, мм                        | 12,5 [11-14]                                        | 14 [13-16]                                            |        |
| Толщина ЗСЛЖ, мм                       | 12 [10,25-14,5]                                     | 13 [12-15]                                            |        |
| Давление в ЛА (мм рт.ст.)              | 30 [27,5-32,75]                                     | 32 [28,5-36,5]                                        |        |
| Показатели через 1 мес. после операции |                                                     |                                                       |        |
| КДО ЛЖ, мл                             | 71 [66-74]                                          | 86 [61-90]                                            | p=0,47 |
| КСО ЛЖ, мл                             | 21 [19,9-30]                                        | 29 [20,75-32,75]                                      |        |
| КДО ПЖ, мл                             | 34 [32-41,5]                                        | 36,5 [32-46]                                          |        |
| ФВ ЛЖ, %                               | 65 [61-66]                                          | 65 [59,25-70]                                         | p=0,86 |
| ФАС ПЖ, %                              | 46 [45-48]                                          | 45 [40-46]                                            |        |
| Толщина МЖП, мм                        | 14 [12-15]                                          | 13 [13-15,75]                                         |        |
| Толщина ЗСЛЖ, мм                       | 12,5 [12-13,5]                                      | 14 [12-15]                                            |        |
| Давление в ЛА (мм рт.ст.)              | 30 [28-33]                                          | 31 [30-33,5]                                          |        |

**Сокращения:** ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КДО ПЖ — конечно-диастолический объем правого желудочка, ЛА — легочная артерия, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФАС ПЖ — фракционное изменение площади правого желудочка.

(n=1), септический процесс (n=1), острое отторжение (n=1) и дисфункция трансплантата (n=2).

По данным анализа выживания Каплана-Мейера разницы между группами не выявлено (логарифмический ранг, P 1/4 0,8025) (рис. 1).

Таким образом, первичная дисфункция трансплантата в раннем послеоперационном периоде наблюдалась у 11,5% (n=3) в первой группе, и у 19,2% (n=5) во второй группе.

Механическая поддержка кровообращения (VAD) в качестве “моста” к трансплантации выполнялась 8 пациентам (30,7%) из 1-й группы и 3 пациентам из 2-й группы (11,5%).

ЭКМО в качестве “моста” к ОТС в 1-ой группе выполнялась одному пациенту (3,8%), в связи с нестабильной гемодинамикой и поддержкой высокими

дозами инотропных препаратов, принято решение о повторном подключении ЭКМО непосредственно после операции. Необходимость в продолжении механической поддержки сердца в раннем послеоперационном периоде в группе с длительной ишемией трансплантата возникла всего у 4 пациентов (15,4%), в группе с короткой холодовой ишемией — у 3 пациентов (11,5%).

Уровень инотропной поддержки на момент остановки искусственного кровообращения представлен инотропным индексом, при этом значимой разницы между двумя группами не было выявлено (p=0,13). Медиана инотропного индекса в 1-й группе 8 (4-14,75), во 2-й 6,75 (3,25-8).

При однофакторном анализе предикторов госпитальной летальности выявлено, что значимыми пре-

дикторами явилось снижение сократительной способности трансплантата (отношение рисков, 10,97; 95% доверительный интервал, 2,64-54,24;  $p=0,0014$ ), тогда как время ишемии и механическая поддержка до ОТС не влияли на летальность.

Потребность в заместительной почечной терапии после ОТС была одинакова в обеих группах — 3,8% ( $n=1$ ).

Не было выявлено различий в частоте необходимости механической поддержки сердца, частоте послеоперационной почечной недостаточности, потребности в кардиостимуляции и инфекционных осложнений.

Не было выявлено статистически значимых различий в группах по частоте эпизодов острого клеточного отторжения на госпитальном этапе. В 1-й группе 1 случай тяжелого отторжения и 2 случая умеренного отторжения. Во 2-й группе по одному случаю тяжелого и умеренного отторжения (по классификации ISHLT-WF 2004г). Результаты эндомиокардиальной биопсии представлены в таблице 2.

Необходимость имплантации электрокардиостимулятора потребовалась в двух случаях (7,6%) в группе длительной ишемии и в трех случаях (11,5%) в группе короткой ишемии донорского сердца.

Всем пациентам проводилась трансторакальная ЭхоКГ. При этом оценивались объемные характеристики и механическая активность камер сердца реципиента после трансплантации. Результаты посттрансплантационной ЭхоКГ представлены в таблице 3.

При оценке функции объемных показателей левого желудочка (ЛЖ) (конечно-диастолический объем ЛЖ и фракция выброса ЛЖ) не было выявлено достоверной разницы между группами. При этом внутри группы отмечалась достоверная разница по показателям фракции выброса ЛЖ ( $p=0,03$  и  $p=0,02$ , соответственно, в 1-й и 2-й группе), но нет различий конечно-диастолического объема ЛЖ (1-й группе  $p=0,31$ , 2-й группе  $p=0,54$ ).

### Обсуждение

ТС является ключевым методом лечения терминальной сердечной недостаточности. Однако критический дефицит посмертных доноров остается ограничивающим фактором для удовлетворения потребности в данном виде медицинской помощи. В попытке увеличения количества ОТС, трансплантологи используют органы от доноров с расширенными критериями, а также донорские сердца с продленной холодовой ишемией. Согласно национальным клиническим рекомендациям, оптимальное время ишемии трансплантата <4 ч. В ситуации, когда предполагаемое время ишемии может превысить 4 ч, необходимо использование сердец от доноров молодого возраста с нормальной функцией и небольшой инотропной поддержкой [1].

По результатам сравнительного анализа нами не выявлено достоверной разницы госпитальной выживаемости в исследуемых группах. Несомненно, основываясь только на этих данных, мы не можем рекомендовать увеличить допустимое время ишемии. Необходим гораздо более масштабный анализ влияния длительности ишемии донорского трансплантата на выживаемость реципиента после ОТС.

По данным многих исследований, непосредственные и отдаленные результаты ОТС с короткой и длительной ишемией донорского сердца сопоставимы [8-11], что согласуется с нашими данными. Однофакторный регрессионный анализ не выявил влияние длительности холодовой ишемии на госпитальную выживаемость.

Shafiq F, et al. из госпиталя Wuhan Union в Китае представили опыт 297 ТС, оценив влияние длительности холодовой ишемии (>8, 6-8, 4-6 и <4 ч) на показатели выживаемости. По их мнению, донорские сердца с холодовой ишемией <8 ч могут быть безопасно использованы для увеличения донорского пула. Холодовая ишемия трансплантата >8 ч являлась предиктором более высокого уровня смертности по сравнению с другими тремя группами в течение 2-летнего периода наблюдения, а также более продолжительного искусственного кровообращения [10].

Интересный анализ представлен Gaffey AC, et al. [12]. Проанализированы результаты проведенных 25996 ОТС за период с января 2000г по декабрь 2013г (UNOS). Выполнена оценка влияния расстояния от донора до центра трансплантации и времени холодовой ишемии на 1- и 5-летнюю выживаемость. Сделан вывод, что при правильном подборе пары донор-реципиент расстояние и время холодовой ишемии трансплантата не влияет на 1- и 5-летнюю выживаемость. Также в группах не выявлено разницы по риску инсульта, потребности в диализе и повторных операциях [12].

Также в ретроспективном когортном исследовании ученых из Британской Колумбии увеличение ишемического времени трансплантата сердца не было связано с существенной разницей в 10-летней выживаемости.

В другом анализе данных общее время ишемии сердечного трансплантата тоже не влияло на выживаемость. Однако было доказано влияние продленной холодовой ишемии трансплантата на выживаемость, если возраст донора был >50 лет ( $p=0,009$ ) [9].

На наш взгляд, интерес к теме длительной холодовой ишемии трансплантата зарубежных авторов несколько упал. Это закономерно, поскольку основными путями решения проблемы дефицита доноров в развитых странах в настоящее время является развитие перфузионных технологий. Многообещающие результаты демонстрируют системы Transmedics organ care system (Transmedics, Inc., США) и LifeCradle system (Organ Transport Systems, Inc., США) [13].

К сожалению, использование вышеуказанных систем нормотермической перфузии в России невозможно ввиду запредельной их стоимости. В настоящее время использование сердечных трансплантатов с холодовой ишемией 4-8 ч может являться одним из основных путей расширения донорского пула и повышения доступности ТС.

Напрашивается вывод, что необходимо идти не только по пути расширения критериев донорства и увеличения времени холодовой ишемии, но и оптимизации технологии консервации донорских органов, внедрения систем нормотермической перфузии, разработки методов борьбы с ишемически-реперфузионным повреждением миокарда донорского сердца.

### Заключение

Непосредственные результаты у реципиентов после ТС с длительной ишемией и короткой ише-

мией донорского сердца сопоставимы. Использование донорских сердец с длительной ишемией является реальным методом увеличения количества ТС и снижения смертности потенциальных реципиентов, включенных в “лист ожидания”. Оценивая непосредственные результаты госпитальной выживаемости реципиентов, которым была выполнена ТС с короткой и длительной ишемией трансплантата, можно говорить, что госпитальная летальность определяется тяжестью предтрансплантационного состояния реципиента. Планируется дальнейшее накопление опыта, формирование выводов о “безопасной” длительности холодовой консервации донорского сердца.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Heart transplantation. National clinical guidelines. 2013. (In Russ.) “Трансплантация сердца”. Национальные клинические рекомендации. [http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional\\_nye\\_klinicheskie\\_rekomendacii\\_po\\_transplantacii\\_serdca.pdf](http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_serdca.pdf).
- Que W, Hu X, Fujino M, et al. Prolonged cold ischemia time in mouse heart transplantation using supercooling preservation. *Transplantation*. 2019. doi:10.1097/TP.0000000000003089.
- John MM, Shih W, Estevez D, et al. Interaction Between Ischemic Time and Donor Age on Adult Heart Transplant Outcomes in the Modern Era. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(3):744-748. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.03.042.
- Kilic A, Weiss ES, Yuh DD, et al. Factors associated with 5-year survival in older heart transplant recipients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;143(2):468-74. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.10.036.
- Nilsson J, Jernryd V, Qin G, et al. A nonrandomized open-label phase 2 trial of nonischemic heart preservation for human heart transplantation. *Nat Commun*. 2020;11(1):2976. doi:10.1038/s41467-020-16782-9.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Carter KT, Lirette ST, Baran DA, et al. The Effect of Cardiac Preservation Solutions on Heart Transplant Survival. *J Surg Res*. 2019;242:157-65. doi:10.1016/j.jss.2019.04.041.
- Kiamanesh O, Khosla A, Johansson E, et al. *Transplant Proc. Transplantation Proceedings*. 2019;51(10):3409-11. doi:10.1016/j.transproceed.2019.08.032.
- Reich HJ, Kobashigawa J, Aintablian TL, et al. Effects of Older Donor Age and Cold Ischemic Time on Long-Term Outcomes of Heart Transplantation. *Tex Heart Inst J*. 2018;45(1):17-22. doi:10.14503/THIJ-16-6178.
- Shafiq F, Wang Y, Li G, et al. Clinical outcome of donor heart with prolonged cold ischemic time: A single-center study. *J Card Surg*. 2019;35(2):397-404. doi:10.1111/jocs.14404.
- Buendia-Fuentes F, Almenar-Bonet L, Martínez-Dolz L, et al. Ischemic time as a predictor of physical recovery in the first months after heart transplantation. *ISRN Cardiol*. 2012;2012:907102. doi:10.5402/2012/907102.
- Gaffey AC, Chen CW, Chung JJ, et al. Extended distance cardiac allograft can successfully be utilized without impacting long-term survival. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(9):968-72. doi:10.1016/j.healun.2017.04.002.
- Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YV, et al. Preservation of the donor heart: from basic science to clinical studies. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2015;20:510-19. doi:10.1093/icvts/ivu432.

**Влияние уровня гипотермии в период циркуляторного ареста на течение раннего послеоперационного периода у пациентов с аневризмами восходящей аорты**Козлов Б.Н.<sup>1,2</sup>, Панфилов Д.С.<sup>1</sup>, Сондуев Э.Л.<sup>1</sup>, Пономаренко И.В.<sup>1</sup>**Цель.** Оценить в сравнительном аспекте эффективность и безопасность реконструкции восходящей аорты по типу "полудуги", выполненной при разных температурных режимах в период циркуляторного ареста.**Материал и методы.** В исследование включено 104 пациента с аневризмой восходящего отдела аорты, которым в плановом порядке было выполнено протезирование восходящей аорты по типу "полудуги" в условиях циркуляторного ареста с антеградной перфузией головного мозга. В соответствии с проводимым температурным режимом все пациенты были разделены на две сопоставимые группы: 1 группа (n=28) — пациенты, прооперированные в условиях легкой гипотермии (29-31°С), 2 группа (n=76) — пациенты, прооперированные в условиях умеренной гипотермии (25-28°С).**Результаты.** Сравнительный анализ интраоперационных данных между группами пациентов легкой и умеренной гипотермии выявил достоверное различие по продолжительности искусственного кровообращения (111 [97; 135] мин vs 125 [108,5; 170] мин, p=0,031) и длительности операции (240 [210; 270] мин vs 275 [240; 330] мин, p=0,003). В раннем послеоперационном периоде лучшие результаты также были получены у пациентов группы легкой гипотермии. Так, у этих пациентов, по сравнению с пациентами группы "умеренной" гипотермии, была отмечена меньшая частота реоперации по поводу кровотечения (3,5% vs 5,2%, p=0,572), уменьшение объема трансфузии свежезамороженной плазмы (2 [2; 4] vs 4 [2; 4], p=0,03), сокращение длительности вентиляционной поддержки (10 [7; 16] ч vs 18 [10; 24] ч, p=0,002), а также сокращение койко-дня в палате интенсивной терапии (2 [2; 3] и 3 [2; 4] сут., p=0,005). Не было выявлено неврологического дефицита ни у одного из пациентов. Госпитальная летальность не имела значимых межгрупповых различий (p=0,541).**Заключение.** Повышение температурного режима в период циркуляторного ареста при протезировании восходящей аорты по типу "полудуги" относительно безопасно в отношении развития осложнений в раннем послеоперационном периоде. Легкая гипотермия не увеличивает хирургические риски

в раннем послеоперационном периоде по сравнению с результатами аортальной реконструкции, проведенной при "умеренной" гипотермии.

**Ключевые слова:** грудная аорта, гипотермия, полудуга.**Отношения и деятельность:** нет.<sup>1</sup>НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия.

Козлов Б.Н. — д.м.н., в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, зав. кардиохирургическим отделением № 1, ORCID: 0000-0002-0217-7737, Панфилов Д.С. — к.м.н., врач сердечно-сосудистой хирургии кардиохирургического отделения № 1, ORCID: 0000-0003-2201-350X, Сондуев Э.Л.\* — аспирант отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0835-022X, Пономаренко И.В. — к.м.н., с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2494-0104.

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

**Рукопись получена** 10.07.2019**Рецензия получена** 24.08.2019**Принята к публикации** 29.08.2019**Для цитирования:** Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Сондуев Э.Л., Пономаренко И.В. Влияние уровня гипотермии в период циркуляторного ареста на течение раннего послеоперационного периода у пациентов с аневризмами восходящей аорты. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3419. doi:10.15829/1560-4071-2020-3419**Early postoperative effects of the hypothermia level during hypothermic circulatory arrest in patients with ascending aortic aneurysm**Kozlov B.N.<sup>1,2</sup>, Panfilov D.S.<sup>1</sup>, Sonduev E.L.<sup>1</sup>, Ponomarenko I.V.<sup>1</sup>**Aim.** To compare the effectiveness and safety of ascending aortic hemiarch replacement performed during hypothermic circulatory arrest with different temperature regimens.**Material and methods.** The study included 104 patients with ascending aortic aneurysm, who underwent ascending aortic hemiarch replacement under hypothermic circulatory arrest and antegrade cerebral perfusion. Depending on the temperature regimen, all patients were divided into two comparable groups: group 1 (n=28) — patients operated on under mild hypothermia (29-31°С), group 2 (n=76) — patients operated on under moderate hypothermia (25-28°С).**Results.** Comparative analysis of intraoperative data between groups of patients with mild and moderate hypothermia revealed a significant difference in the duration of cardiopulmonary bypass (111 [97; 135] min vs 125 [108,5; 170] min, p=0,031) and surgery (240 [210; 270] min vs 275 [240; 330] min, p=0,003). In the early postoperative period, the best results were also obtained in patients of mild hypothermia group. In these patients, compared with moderate hypothermia group, there was a lower frequency of reoperation due to bleeding (3,5% vs 5,2%, p=0,572), a decrease in transfused fresh frozen plasma volume (2 [2; 4]

vs 4 [2; 4], p=0,03), a decrease in the ventilatory support duration (10 [7; 16] hours vs 18 [10; 24] hours, p=0,002), as well as a bed-day decrease in intensive care unit (2 [2; 3] and 3 [2; 4] days, p=0,005). No neurologic deficit was found in any of the patients. In-hospital mortality had no significant intergroup differences (p=0,541).

**Conclusion.** An increase in the temperature regimen during the ascending aortic hemiarch replacement performed under hypothermic circulatory arrest is relatively safe in relation to early postoperative complications. Mild hypothermia does not increase early postoperative surgical risks compared to moderate hypothermia.**Key words:** thoracic aorta, hypothermia, hemiarch.**Relationships and Activities:** none.<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk;<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Kozlov B.N. ORCID: 0000-0002-0217-7737, Panfilov D.S. ORCID: 0000-0003-2201-350X, Sonduev E.L.\* ORCID: 0000-0002-0835-022X, Ponomarenko I.V. ORCID: 0000-0003-2494-0104.

\*Corresponding author:  
erdeniooo@mail.ru

Received: 10.07.2019 Revision Received: 24.08.2019 Accepted: 29.08.2019

**For citation:** Kozlov B.N., Panfilov D.S., Sonduev E.L., Ponomarenko I.V. Early postoperative effects of the hypothermia level during hypothermic circulatory arrest in patients with ascending aortic aneurysm. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3419. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3419

В настоящее время гипотермическая защита организма является стандартным подходом при операциях на дуге аорты [1-3]. Улучшение техники операции, методов защиты головного мозга послужили предпосылками к возможному снижению уровня гипотермии. Одной из главных позитивных сторон стратегии изменения температурного режима является снижение системного воспалительного ответа, минимизация дисфункции внутренних органов, снижение риска послеоперационного кровотечения — неблагоприятных последствий глубокой гипотермии [4, 5]. Некоторые авторы сообщают об успешных результатах, как при легкой [6], так и умеренной системной гипотермии [7, 8]. Однако до сих пор нет регламентирующих стандартизованных принципов в отношении уровня гипотермии, которая должна быть достигнута к моменту циркуляторного ареста.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности легкой гипотермии в сравнении с умеренной гипотермией в период циркуляторного ареста при реконструкции восходящей аорты по типу “полудуги”.

### Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование 104 пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты, которым в плановом порядке было выполнено одной бригадой хирургов протезирование восходящей аорты по типу “полудуги” в условиях циркуляторного ареста с унилатеральной антеградной перфузией головного мозга в период с января 2015г по декабрь 2018г.

В соответствии с уровнями проводимой гипотермии все пациенты были разделены на две группы. В 1 группу вошли 28 пациентов, прооперированные в условиях легкой гипотермии (29–31° С), во 2 группу — 76 пациентов, прооперированные в условиях умеренной гипотермии (25–28° С). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты были сопоставимы по антропометрическим параметрам, возрасту и сопутствующим заболеваниям. Наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией в обеих группах была артериальная гипертензия. В 1 и 2 группах преобладали пациенты мужского пола — 20 (71%) и 52 (69%), соответственно ( $p=0,531$ ). Средний возраст больных по группам составил 56,5 лет [47; 63], 60 лет [54; 66] ( $p=0,117$ ).

Всем пациентам перед операцией проводили такие инструментальные исследования, как эхокардиография, электрокардиография и по показаниям

коронароангиография. Основным методом инструментальной диагностики патологии аорты была мультиспиральная компьютерная томография, выполненная на 64-срезовом томографе, в ходе которой на разных уровнях проводили замеры аорты, согласно клиническим рекомендациям [9] (табл. 2).

Фоновый уровень лабораторных показателей у обследуемых пациентов, в основном, в обеих группах был также сопоставим (табл. 3).

**Оперативная техника.** Во время операций стандартно проводили интраоперационный мониторинг показателей электрокардиограммы, центрального венозного давления, сатурации артериальной крови, эзофагеальной и ректальной температуры тела. Адекватность перфузии головного мозга оценивали посредством прямого измерения артериального давления в обеих лучевых артериях и осуществляли контроль сатурации венозной крови, оттекающей от головного мозга при помощи церебрального оксиметра (Invos 5100, Somanetics Corp, США; Foresight, Casmед, США). Одним из ключевых моментов на этапе циркуляторного ареста было поддержание уровня гемоглобина не менее 100 г/л и гематокрита не менее 25%.

Технические подробности оперативной техники опубликованы ранее [10, 11]. Вкратце, после выполнения стернотомного доступа подключали искусственное кровообращение по схеме брахиоцефальный ствол-правое предсердие и начинали постепенное охлаждение пациента до целевой температуры. Кардиоплегию осуществляли селективно в устья коронарных артерий раствором “Кустодиол” (Koehler Chemie, Германия). В период циркуляторного ареста нижней половины туловища и антеградной перфузии головного мозга формировали открытый дистальный аортальный анастомоз по малой кривизне дуги аорты напротив супрааортальных ветвей, начиная от устья левой подключичной артерии. После наложения дистального анастомоза завершали циркуляторный арест и возобновляли полное искусственное кровообращение с согреванием пациента до целевой температуры 36° С. Процедуры на проксимальном отделе аорты и коронарные вмешательства выполнялись на этапе согревания. Вариант проксимальной аортальной реконструкции зависел от наличия сопутствующей клапанной патологии, изменения нормальной конфигурации синусов Вальсальвы (протезирование аортального клапана, процедура David, Bentall-DeBono). При отсутствии данной сопутствующей патологии проксимальный анастомоз



Таблица 1

## Предоперационная характеристика пациентов

| Показатель             | Легкая гипотермия (n=28) | Умеренная гипотермия (n=76) | P-уровень |
|------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------|
| Возраст, лет           | 56,5 [47; 63]            | 60 [54; 66]                 | 0,117     |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 25,7 [24,2; 30,4]        | 27,2 [24,4; 30,8]           | 0,636     |
| Мужской пол, n (%)     | 20 (71%)                 | 52 (68%)                    | 0,531     |
| ИБС, n (%)             | 5 (17,8%)                | 21 (27%)                    | 0,307     |
| ПИКС, n (%)            | 1 (3,5%)                 | 8 (10,5%)                   | 0,263     |
| АГ, n (%)              | 14 (50%)                 | 51 (67%)                    | 0,109     |
| ХОБЛ, n (%)            | 3 (10,7%)                | 3 (4%)                      | 0,189     |
| ФП, n (%)              | 2 (7%)                   | 12 (16%)                    | 0,251     |
| Сахарный диабет, n (%) | 1 (3,5%)                 | 1 (1,3%)                    | 0,457     |

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, АГ — артериальная гипертензия, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 2

## Дооперационные размеры аорты по данным мультиспиральной компьютерной томографии

| Уровень измерения                              | Легкая гипотермия (n=28) | Умеренная гипотермия (n=76) | P-уровень |
|------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------|
| Корень аорты, мм                               | 42,5 [39; 47,5]          | 45 [40; 50,5]               | 0,534     |
| Восходящая аорта, мм                           | 51,5 [48; 56]            | 51 [47,7; 54,2]             | 0,374     |
| Проксимальная часть дуги аорты (перед БЦС), мм | 42 [36,5; 44]            | 41 [38; 45]                 | 0,693     |
| Дуга аорты, мм                                 | 31 [27,2; 33]            | 31 [29; 34]                 | 0,243     |

**Сокращение:** БЦС — брахиоцефальный ствол.

Таблица 3

## Дооперационные лабораторные показатели

| Показатели                      | Легкая гипотермия (n=28) | Умеренная гипотермия (n=76) | P-уровень |
|---------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------|
| Гемоглобин, г/л                 | 149 [144; 157]           | 141 [132; 155]              | 0,181     |
| Гематокрит, %                   | 45,7 [44,5; 48,4]        | 42,5 [39,7; 45,5]           | 0,001     |
| Тромбоциты, 10х9/л              | 228 [182; 274]           | 202 [166; 246]              | 0,069     |
| Лейкоциты, 10х9/л               | 6,1 [5; 8]               | 6,1 [5,4; 7,5]              | 0,790     |
| Мочевина, ммоль/л               | 5,5 [5,0; 6,4]           | 5,7 [4,7; 7,1]              | 0,997     |
| Креатинин, мкмоль/л             | 94 [85; 105]             | 82 [70; 97]                 | 0,004     |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 80,5 [67; 99]            | 89,5 [74; 106]              | 0,262     |

**Сокращение:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

выполняли на уровне синотубулярного соединения аорты (табл. 4).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 13.3 (США). С учетом неизвестного закона распределения данных были использованы непараметрические методы статистики. Непрерывные переменные представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25 и 75 перцен-

тиль, %). Категориальные переменные представлены в виде числовых значений и процентов. Достоверность межгрупповых различий непрерывных переменных определяли по критерию Манна-Уитни. Межгрупповое сравнение категориальных величин проводилось с использованием теста  $\chi^2$  или с помощью точного теста Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализ влияния используемых режимов гипотермии включал оценку параметров интра- и раннего послеоперационного периода. Так, при сравнении временных характеристик у пациентов обеих групп было отмечено, что продолжительность искусствен-

Таблица 4

## Структура сочетанных кардиохирургических процедур

| Операция                        | Легкая гипотермия<br>(n=28) | Умеренная гипотермия<br>(n=76) | P-уровень |
|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------|
| Процедура Bentall-DeBono, n (%) | 0                           | 3 (4%)                         | 0,286     |
| Процедура David, n (%)          | 3 (11%)                     | 9 (12%)                        | 0,873     |
| СКП, n (%)                      | 7 (25%)                     | 25 (33%)                       | 0,439     |
| СКП+ПАК, n (%)                  | 18 (64%)                    | 39 (51%)                       | 0,238     |
| КШ, n (%)                       | 3 (11%)                     | 10 (13%)                       | 0,738     |

**Сокращения:** СКП — супракоронарное протезирование, ПАК — протезирование аортального клапана, КШ — коронарное шунтирование.

Таблица 5

## Характеристики оперативного лечения

| Показатель           | Легкая гипотермия<br>(n=28) | Умеренная гипотермия<br>(n=76) | P-уровень |
|----------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------|
| Время ИК, мин        | 111 [97; 135]               | 125 [108,5; 170]               | 0,031     |
| Сердечный арест, мин | 80 [75; 104]                | 80 [68; 115]                   | 0,931     |
| ЦА с АПГМ, мин       | 15 [13; 15]                 | 15 [14; 19,5]                  | 0,008     |
| Время операции, мин  | 240 [210; 270]              | 275 [240; 330]                 | 0,003     |
| Температура тела, °C | 30 [30; 30]                 | 26 [25; 27]                    | 0,00001   |

**Сокращения:** ИК — искусственное кровообращение, ЦА — циркуляторный арест, АПГМ — антеградная перфузия головного мозга.

Таблица 6

## Характеристика раннего послеоперационного периода

| Показатель                                  | Легкая гипотермия<br>(n=28) | Умеренная гипотермия<br>(n=76) | P-уровень |
|---------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------|
| ИВЛ, ч                                      | 10 [7; 16]                  | 18 [10; 24]                    | 0,002     |
| Пребывание в ПИТ, сут.                      | 2 [2; 3]                    | 3 [2; 4]                       | 0,005     |
| Постоянный неврологический дефицит, n (%)   | 0                           | 0                              | 0,924     |
| Инфаркт миокарда, n (%)                     | 0                           | 0                              | 0,918     |
| Рестернотомия (кровотечение), n (%)         | 1 (3,5%)                    | 4 (5,2%)                       | 0,572     |
| ОПН, n (%)                                  | 1 (3,5%)                    | 0                              | 0,097     |
| Синдром полиорганной недостаточности, n (%) | 1 (3,5%)                    | 1 (1,3%)                       | 0,457     |
| Госпитальная летальность, n (%)             | 0                           | 1 (1,3%)                       | 0,541     |

**Сокращения:** ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ПИТ — палата интенсивной терапии, ОПН — острая почечная недостаточность.

ного кровообращения и всей операции были значимо короче в группе легкой гипотермии при сопоставимой длительности циркуляторного и сердечного ареста (табл. 5).

Течение раннего послеоперационного периода у обсуждаемых пациентов характеризовалось некоторыми особенностями (табл. 6). Длительность искусственной вентиляции легких у пациентов группы легкой гипотермии была значимо короче относительно пациентов, оперированных в условиях умеренной гипотермии (10 [7; 16] ч vs 18 [10; 24] ч,  $p=0,002$ ). Кроме того, наблюдалось сокращение пребывания в палате интенсивной терапии пациентов группы легкой гипотермии (2 [2; 3] сут. vs 3 [2; 4] сут.,  $p=0,005$ ).

По частоте послеоперационных осложнений у пациентов обеих групп статистически достоверных различий не было выявлено. В анализируемых группах больных не было отмечено эпизодов постоянного неврологического дефицита и кардиальных осложнений. Острая почечная недостаточность, потребовавшая проведение нескольких сеансов гемодиализа, была выявлена у 1 (3,5%) пациента из группы легкой гипотермии. При этом синдром полиорганной недостаточности был диагностирован по 1 случаю в группах легкой и умеренной гипотермии — 1,3% и 3,5%, соответственно ( $p=0,457$ ). Госпитальная летальность была зарегистрирована в 1 (1,3%) случае и только в группе умеренной гипотермии. Причиной смерти стал синдром полиорганной недостаточности.

Таблица 7

## Трансфузионная нагрузка в раннем послеоперационном периоде

| Трансфузия сред                | Легкая гипотермия<br>(n=28) | Умеренная гипотермия<br>(n=76) | P-уровень |
|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------|
| Свежезамороженная плазма, дозы | 2 [2; 4]                    | 4 [2; 4]                       | 0,036     |
| Эритроцитарная масса, дозы     | 1 [1; 2]                    | 2 [1;2]                        | 0,123     |
| Тромбоконцентрат, дозы         | 2 [2; 2]                    | 2 [2; 2]                       | 0,097     |

Объем отделяемого по дренажам за сутки у анализируемых групп пациентов не различался. Так, в группе легкой гипотермии объем дренажной кровопотери составил 400 [300; 600] мл, в группе умеренной гипотермии — 350 [250; 450] мл ( $p=0,485$ ). При этом частота рестернотомии по поводу развившегося кровотечения в первые сутки была выше в группе с умеренной гипотермией по сравнению с группой легкой гипотермии (5,2% vs 3,5%). Однако достоверно значимой статистической разницы не было достигнуто ( $p=0,572$ ).

При этом достоверно различалась потребность в трансфузии свежемороженой плазмы в группах легкой и умеренной гипотермии ( $p=0,036$ ). По объему восполненной эритроцитарной массы и тромбоконцентрата межгрупповых различий не было (табл. 7).

## Обсуждение

Хирургическое вмешательство на восходящей аорте с вовлечением дуги аорты, является высокотехнологичной процедурой и требует проведения циркуляторного ареста в условиях гипотермии [12].

Несмотря на преимущества гипотермии, оказывающее защитное влияние на головной мозг и внутренние органы, широко известны такие специфические осложнения, как коагулопатия, полиорганная недостаточность и увеличение системного воспалительного ответа. При детальном изучении было доказано, что церебральные, легочные, кардиальные, геморрагические и почечные осложнения обусловлены не столько гипотермией, сколько повреждением эндотелия при увеличенной продолжительности искусственного кровообращения, требуемой для согревания пациента [13–16].

Предложенная Bacht J, et al (1991) [17] и Kazui T, et. al (1992) [18] антеградная перфузия головного мозга при хирургической реконструкции дуги аорты, как альтернативный вариант церебральной защиты, в значительной степени уменьшила потребность в глубоком охлаждении пациента, что позволило изменить традиционную стратегию защиты головного мозга и относительно безопасно выполнять вмешательство на грудной аорте при более высоких температурах [3, 19, 20]. Это позволило сократить длительность искусственного кровообращения и, как следствие, сократить проявления признаков систем-

ного воспаления в раннем послеоперационном периоде [4].

В последние годы наметилась тенденция к повышению уровня гипотермии в период циркуляторного ареста с антеградной перфузией головного мозга при реконструкции дуги аорты [8, 21]. Так, ряд авторов сообщили об относительной безопасности умеренной гипотермии по сравнению с глубокой гипотермией, включая снижение уровня госпитальной летальности [4, 5, 15].

Согласно полученным нами данным повышение температурного режима с 26° С до 30° С при аортальных реконструкциях восходящего отдела аорты по типу “полудуги” сопровождается достоверным сокращением длительности искусственного кровообращения ( $p=0,03$ ) и продолжительности операции ( $p=0,003$ ). Кроме того, было отмечено сокращение длительности вентиляционной поддержки ( $p=0,002$ ), что опосредовано сократило продолжительность пребывания пациентов в палате интенсивной терапии ( $p=0,005$ ). Эти результаты могут являться одним из аргументов в пользу снижения уровня гипотермии при протезировании восходящего отдела аорты.

Согласно собственным данным сокращение частоты послеоперационного кровотечения, требующего рестернотомии, у пациентов с легкой гипотермией по сравнению с умеренной гипотермией, позволило уменьшить дополнительную хирургическую травму и снизить трансфузионную нагрузку на пациента, оказав положительное влияние на реабилитацию больного в послеоперационном периоде. Полученный нами результат согласуется с данными литературы. Так, отмечено Kamiya H, et al. (2007) [4], что более глубокий уровень гипотермии и длительное время искусственного кровообращения являются значимыми факторами риска, увеличивающими объем кровотечения после операций на дуге аорты. Также, Vallabhajosyula P, et al. (2015) и Keenan JE, et al. (2016) [22, 23] выявили, что повышение температурного режима при операции ассоциируется со значимым уменьшением периоперационного переливания компонентов крови (эритроцитарная масса, свежемороженая плазма) у пациентов после Hemiarth-процедуры, проведенной в условиях глубокой и умеренной гипотермии.

Сравнительный анализ полученных результатов операции, выполненной на фоне легкой и умеренной

гипотермии, не выявил статистически значимой разницы по таким показателям раннего послеоперационного периода как частота неврологических, кардиальных, почечных осложнений. Схожая по дизайну работа была опубликована Leshnower BG, et al. (2012) [8], в которой авторы проанализировали результаты Hemiarch-процедуры при разных уровнях гипотермии: “умеренной” и “легкой”. Однако стоит отметить, что диапазон температур в данном исследовании был ниже. Так, для умеренной гипотермии средняя температура составила  $24,3 \pm 1,2^\circ \text{C}$ , а для легкой —  $28,6 \pm 1,3^\circ \text{C}$ . Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое сокращение эпизодов постоянного неврологического дефицита у пациентов ( $2,5\%$  vs  $7,2\%$ ,  $p=0,01$ ), оперированных в условиях легкой гипотермии, при сопоставимой частоте других анализируемых показателей раннего послеоперационного периода. Таким образом, увеличение температурного режима в период циркулятор-

ного ареста при операциях по типу “полудуги” ассоциируется с удовлетворительными послеоперационными результатами, сокращая при этом длительность искусственного кровообращения и сердечного ареста.

### Заключение

Повышение температурного режима в период циркуляторного ареста при протезировании восходящей аорты по типу “полудуги” относительно безопасно в отношении развития осложнений в раннем послеоперационном периоде. Легкая гипотермия не увеличивает хирургические риски в раннем послеоперационном периоде по сравнению с результатами аортальной реконструкции, проведенной при умеренной гипотермии.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Griep RB, Di Luozzo G. Hypothermia for aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:56-8. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.11.072.
- Belov YuV, Charchyan ER, Axelrod BA, et al. Protection of the brain and internal organs during reconstructive interventions on the aortic arch: features of intraoperative tactics and monitoring. *Pathology of blood circulation and heart surgery.* 2016;20(4):34-44. (In Russ.) Белов Ю. В., Чарчян Э. Р., Аксельрод Б. А. и др. Защита головного мозга и внутренних органов при реконструктивных вмешательствах на дуге аорты: особенности интраоперационной тактики и мониторинга. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2016;20(4):34-44. doi:10.21688-1681-3472-2016-4-34-44.
- Yan TD, Bannon PG, Bavaria J, et al. Consensus on hypothermia in aortic arch surgery. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(2):163-8. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2013.03.03.
- Hiroviki K, Hagl C, Kropivnitskaya I, et al. The safety of moderate hypothermic lower body circulatory arrest with selective cerebral perfusion: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:501-9. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.09.045.
- Abdelgawad A, Arafat H. Moderate versus deep hypothermic circulatory arrest for ascending aorta and aortic arch surgeries using open distal anastomosis technique. *Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery.* 2017;25:323-30. doi:10.1016/j.jescts.2017.1.006.
- Zierer A, Detho F, Dzemali O, et al. Antegrade cerebral perfusion with mild hypothermia for aortic arch replacement: single-center experience in 245 consecutive patients. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:1868-74. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.02.077.
- Leshnower BG, Myung RJ, Kilgo PD, et al. Moderate hypothermia and unilateral selective antegrade cerebral perfusion: a contemporary cerebral protection strategy for aortic arch surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:547-54. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.03.118.
- Leshnower BG, Myung RJ, Thourani VH, et al. Hemiarch Replacement at  $28^\circ \text{C}$ : An Analysis of Mild and Moderate Hypothermia in 500 Patients. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1910-6. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.02.069.
- Guidelines for diagnosis and treatment of aortic diseases (2017). *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya.* 2018;11(1):7-67. (In Russ.) Клинические рекомендации. Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты (2017). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2018;11(1):7-67.
- Kozlov BN, Panfilov DS, Kuznetsov MS, et al. Antegrade unilateral perfusion of the brain through the brachiocephalic trunk during operations on the aortic arch. *Angiology and vascular surgery.* 2016;22(1):195-7. (In Russ.) Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Кузнецов М. С. и др. Антеградная унilaterальная перфузия головного мозга через брахиоцефальный ствол при операциях на дуге аорты. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2016;22(1):195-7.
- Kozlov BN, Panfilov DS, Gorokhov AS, et al. Results of radical reconstruction of thoracic aortic aneurysms using hemi-arch technique. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya.* 2016;9(1):42-6. (In Russ.) Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Горохов А. С. и др. Результаты радикальной реконструкции аневризм грудной аорты по методике “Hemiarch”. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2016;9(1):42-6. doi:10.17116/kardio20169142-46.
- Czerny M, Schmidli J, Adler S, et al. Current options and recommendations for the treatment of thoracic aortic pathologies involving the aortic arch: an expert consensus document of the European Association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS) and the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;55(1):133-62. doi:10.1093/ejcts/ezy313.
- Haverich A, Hagl C. Organ protection during hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:460-2. doi:10.1067/jtc.2003.291.
- Harrington DK, Lilley JP, Rooney SJ, et al. Nonneurologic morbidity and profound hypothermia in aortic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:596-601. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.01.012.
- Tsai JY, Pan W, LeMaire SA, et al. Moderate hypothermia during aortic arch surgery is associated with reduced risk of early mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:662-7. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.03.004.
- Panfilov DC, Kozlov BN, Zatolokin VV. Prevention of hemorrhagic complications during operations on the thoracic aorta. *Russ J Cardiol.* 2018;23(11):70-6. (In Russ.) Панфилов Д. С., Козлов Б. Н., Затолокин В. В. и др. Профилактика геморрагических осложнений при операциях на грудной аорте. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(11):70-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-70-76.
- Bachet J, Guilmet D, Goudot B, et al. Cold cerebroplegia. A new technique of cerebral protection during operations on the transverse aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;102(1):85-93; discussion 93-94.
- Kazui T, Inoue N, Yamada O, et al. Selective cerebral perfusion during operation for aneurysms of the aortic arch: a reassessment. *Ann Thorac Surg.* 1992;53:109-14. doi:10.1016/0003-4975(92)90767-x.
- Tian DH, Wan B, Bannon PG, et al. A meta-analysis of deep hypothermic circulatory arrest versus moderate hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(2):148-58. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2013.03.13.
- Zierer A, Ahmad AES, Papadopoulos N, et al. Selective antegrade cerebral perfusion and mild ( $28^\circ \text{C}$ – $30^\circ \text{C}$ ) systemic hypothermic circulatory arrest for aortic arch replacement: results from 1002 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(5):1042-50. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.07.063.
- Urbanski PP, Lenos A, Bougioukakis P, et al. Mild-to-moderate hypothermia in aortic arch surgery using circulatory arrest: a change of paradigm? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;41(1):185-91. doi:10.1016/j.ejcts.2011.03.060.
- Vallabhajosyula P, Jassar AS, Menon RS, et al. Moderate versus deep hypothermic circulatory arrest for elective aortic transverse hemiarch reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(5):1511-7. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.12.067.
- Keenan JE, Wang H, Gulack BC, et al. Does moderate hypothermia really carry less bleeding risk than deep hypothermia for circulatory arrest? A propensity-matched comparison in hemiarch replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(6):1559-69. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.08.014.

**Результаты трехлетнего наблюдения и оценка качества жизни после тромбэндартерэктомии из легочной артерии**Клинкова А. С.<sup>1</sup>, Каменская О. В.<sup>1</sup>, Логинова И. Ю.<sup>1</sup>, Чернявский А. М.<sup>1</sup>, Едемский А. Г.<sup>1</sup>, Хабаров Д. В.<sup>2</sup>, Ломиворотов В. В.<sup>1</sup>**Цель.** Оценить результаты трехлетнего наблюдения больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) и динамику качества жизни (КЖ) после тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) из легочной артерии (ЛА).**Материал и методы.** В исследование включены 125 больных ХТЭЛГ 49,7±11,9 лет. Трехлетнее наблюдение включало фиксирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, перенесенные операции, летальный исход с момента выписки из стационара и включительно до трех лет. С помощью опросника SF-36 исследовались суммарные показатели физического и душевного благополучия до и через 3 года после ТЭЭ из ЛА. Методом многофакторного линейного регрессионного анализа проведена оценка факторов, влияющих на КЖ в отдаленном послеоперационном периоде.**Результаты.** За три года наблюдения в исследуемой группе больных неблагоприятные сердечно-сосудистые события составили 1,9%. Одному пациенту было проведено коронарное шунтирование и одному выполнена холецистэктомия. Повторных ТЭЭ из ЛА не проводилось. Суммарная трехлетняя выживаемость составила 90,4%.Исходно у больных ХТЭЛГ отмечался низкий уровень физического и психологического компонентов здоровья (<40 баллов). Через 3 года после операции данные показатели статистически значимо увеличились ( $p<0,05$ ), но не превышали 50 баллов. Многофакторный линейный регрессионный анализ выявил неблагоприятное влияние наличия у больных резидуальной легочной гипертензии в раннем послеоперационном периоде на физический компонент здоровья через 3 года после ТЭЭ из ЛА. Другие факторы: возраст, пол, масса тела, сопутствующая патология, осложнения в госпитальном периоде, не оказали влияния на физический и эмоциональный аспекты КЖ.**Заключение.** Суммарная трехлетняя выживаемость у больных ХТЭЛГ после ТЭЭ из ЛА составила 90,4%. За период наблюдения не было зафиксировано повторных тромбоэмболических событий. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события составили 1,9%. Через 3 года после операции физический и психический компоненты здоровья увеличились в сравнении с дооперационными показателями, но не превышали 50 баллов по опроснику SF-36. На физический аспект КЖ после операции влияет резидуальная легочная гипертензия, зафиксированная в раннем послеоперационном периоде.**Ключевые слова:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбэндартерэктомия из легочной артерии, качество жизни.**Отношения и деятельность:** нет.<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск; <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ Федеральный Исследовательский Центр Института Цитологии и Генетики Сибирского Отделения Российской Академии Наук, Новосибирск, Россия.

Клинкова А. С.\* — к.м.н., н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0003-2845-930X, Каменская О. В. — д.м.н., в.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8488-0858, Логинова И. Ю. — к.б.н., с.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-3219-0107, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0001-9818-8678, Едемский А. Г. — врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, ORCID: 0000-0002-6661-7826, Хабаров Д. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории оперативной хирургии и лимфодетоксикации, зав. отделением анестезиологии и реанимации, ORCID: 0000-0001-7622-8384, Ломиворотов В. В. — д.м.н., член-корр. РАН, руководитель Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8591-6461.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Klinkovaas@ngs.ru

ЛА — легочная артерия, КЖ — качество жизни, ТЭЭ — легочная тромбэндартерэктомия, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

**Рукопись получена** 05.12.2019**Рецензия получена** 16.12.2019**Принята к публикации** 13.01.2020**Для цитирования:** Клинкова А. С., Каменская О. В., Логинова И. Ю., Чернявский А. М., Едемский А. Г., Хабаров Д. В., Ломиворотов В. В. Результаты трехлетнего наблюдения и оценка качества жизни после тромбэндартерэктомии из легочной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3648. doi:10.15829/1560-4071-2020-3648**Results of a three-year follow-up and quality of life dynamics after pulmonary thromboendarterectomy**Klinkova A. S.<sup>1</sup>, Kamenskaya O. V.<sup>1</sup>, Loginova I. Yu.<sup>1</sup>, Chernyavsky A. M.<sup>1</sup>, Edemsky A. G.<sup>1</sup>, Khabarov D. V.<sup>2</sup>, Lomivorotov V. V.<sup>1</sup>**Aim.** To evaluate the results of a three-year follow-up of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and quality of life (QOL) dynamics after pulmonary thromboendarterectomy (PTE).**Material and methods.** The study included 125 patients with CTEPH aged 49,7±11,9 years. Three-year follow-up included the recording of adverse cardiovascular events, surgeries, death during the period from the end of hospitalization and up to three years. The SF-36 questionnaire was used to assess physical and mental well-being before and three years after PTE. Multivariate linear regression was used to assess the factors affecting QOL in the long-term postoperative period.**Results.** During a three-year follow-up, adverse cardiovascular events was recorded in 1,9% of patients. One patient underwent coronary artery bypass graft surgery and one patient — cholecystectomy. Reoperative PTE was not carried out. The overall three-year survival rate was 90,4%.At baseline, patients with CTEPH had a low level of physical and mental well-being (<40 points). Three years after the operation, these parameters significantly increased ( $p<0,05$ ), but did not exceed 50 points. Multivariate linear regression revealed an unfavorable effect of early postoperative residual pulmonary hypertension on the physical health three years after PTE. Other factors (age, sex, body weight, comorbidity, hospital acquired complications) did not affect the physical and emotional aspects of QOL.**Conclusion.** Three-year survival rate in patients with CTEPH after PTE was 90,4%. During the follow-up period, no recurrent thromboembolic events were recorded. Adverse cardiovascular events were recorded in 1,9% of patients. Three years after surgery, the physical and mental health increased in comparison with preoperative values, but did not exceed 50 points on the SF-36 questionnaire. The physical aspect of QOL after surgery is affected by early postoperative residual pulmonary hypertension.



**Key words:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary thromboendarterectomy, quality of life.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia; <sup>2</sup>Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Klinkova A. S.\* ORCID: 0000-0003-2845-930X, Kamenskaya O. V. ORCID: 0000-0001-8488-0858, Loginova I. Yu. ORCID: 0000-0002-3219-0107, Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678, Edemsky A. G. ORCID: 0000-0002-6661-7826,

Khabarov D. V. ORCID: 0000-0001-7622-8384, Lomivorotov V. V. ORCID: 0000-0001-8591-6461.

\*Corresponding author: Klinkovaas@ngs.ru

**Received:** 05.12.2019 **Revision Received:** 16.12.2019 **Accepted:** 13.01.2020

**For citation:** Klinkova A. S., Kamenskaya O. V., Loginova I. Yu., Chernyavsky A. M., Edemsky A. G., Khabarov D. V., Lomivorotov V. V. Results of a three-year follow-up and quality of life dynamics after pulmonary thromboendarterectomy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3648. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3648

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, которое при отсутствии своевременного эффективного лечения имеет крайне неблагоприятный прогноз [1]. По данным исследований, десятилетняя выживаемость больных с неоперабельной ХТЭЛГ при среднем давлении в легочной артерии (ЛА) в диапазоне 31–40 мм рт.ст. составляет 50%; от 41 до 50 мм рт.ст. — 20%; >50 мм рт.ст. — 5% [2].

Легочная тромбэндартерэктомия (ТЭЭ) признана в качестве стандарта хирургического лечения ХТЭЛГ [3].

Ранее оценка эффективности ТЭЭ из ЛА опиралась только на функциональные и гемодинамические параметры правого желудочка и малого круга кровообращения. Однако в настоящее время растет интерес к изучению качества жизни (КЖ) данных пациентов [4]. Больные ХТЭЛГ имеют ряд симптомов, которые обычно связаны с дисфункцией правого желудочка и включают одышку, слабость, повышенную утомляемость, боль в грудной клетке, головокружение, обморочные состояния [5]. Эти симптомы наблюдаются при физической нагрузке, а по мере прогрессирования заболевания часто возникают в состоянии покоя и значительно влияют на КЖ [6]. Кроме того, больные ХТЭЛГ нередко имеют сопутствующие заболевания, а также принадлежат к различной возрастной категории, что может повлиять на резервно-адаптационные возможности организма и, соответственно, на состояние пациента после операции [7].

В связи с этим остаются актуальными вопросы, затрагивающие послеоперационное течение у больных ХТЭЛГ (неблагоприятные сердечно-сосудистые события, выживаемость), а также уровень КЖ в отдаленные сроки после ТЭЭ из ЛА.

Целью настоящего исследования было оценить результаты трехлетнего наблюдения больных ХТЭЛГ и динамику КЖ после ТЭЭ из ЛА.

### Материал и методы

В проспективное когортное исследование включено 125 больных ХТЭЛГ за период 2011–2016 гг. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской

декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Средний возраст больных составил  $49,7 \pm 11,9$  лет. Диагноз ХТЭЛГ был верифицирован по данным ангиопульмонографии с катетеризацией правых отделов сердца: среднее давление в ЛА в покое  $\geq 25$  мм рт.ст., давление заклинивания в ЛА  $\leq 15$  мм рт.ст., сопротивление сосудов малого круга кровообращения  $>300$  дин\*с\*см<sup>-5</sup>. У всех пациентов выявлен проксимальный тип поражения ЛА. Хирургическое лечение проводилось в условиях искусственного кровообращения с перфузионным охлаждением организма до 20° С, краниocereбральной гипотермией (обкладывание головы пациента льдом), а также с остановкой кровообращения на этапе ТЭЭ из ЛА.

В госпитальном периоде фиксировались послеоперационные осложнения (сердечно-сосудистые, неврологические и т.д.), а также летальный исход.

Трехлетнее наблюдение за больными ХТЭЛГ включало фиксирование различных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт и др.), перенесенные операции, летальный исход с момента выписки из стационара и включительно до трех лет.

До оперативного лечения и через 3 года после ТЭЭ из ЛА у всех пациентов оценивалось КЖ. Использовалась русская версия опросника SF-36 [8]. Пункты опросника сгруппированы в 8 шкал. Первые 4 шкалы отражают физический компонент здоровья, следующие 4 — психологическое здоровье. Показатели шкал варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Результаты представляются в виде оценок в баллах. Все шкалы формируют 2 суммарных показателя: физическое и душевное благополучие — Physical component summary (PCS) и Mental component summary (MCS).

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 6.1 (USA). Данные представлены в виде среднего значения (М)  $\pm$  стандартное отклонение (SD), а также в численных значениях и процентах. Достоверность различий зависимых величин опреде-

Таблица 1

## Клинико-функциональная характеристика больных ХТЭЛГ

| Показатели, единицы измерения                                                                         | n=125     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Возраст, годы, (M±SD)                                                                                 | 49,7±11,9 |
| Мужчины/женщины, n                                                                                    | 73/52     |
| Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации II/III/IV, n | 12/96/17  |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , (M±SD)                                                         | 29,1±5,8  |
| Ожирение, n (%)                                                                                       | 49 (39,2) |
| Генетически подтвержденная тромбофилия, n (%)                                                         | 52 (41,6) |
| Тромбофлебит нижних конечностей, n (%)                                                                | 73 (58,4) |
| Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст., (M±SD)                                                | 46,7±12,5 |
| Давление заклинивания в легочной артерии, мм рт.ст., (M±SD)                                           | 10,2±3,4  |
| Сопrotивление сосудов малого круга кровообращения, дин*с*см <sup>-5</sup> , (M±SD)                    | 776±242   |
| Фракционное изменение площади правого желудочка, %, (M±SD)                                            | 38,1±12,3 |
| Фракция выброса левого желудочка, %, (M±SD)                                                           | 64,2±7,3  |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%)                                                                     | 17 (13,6) |
| Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)                                                       | 43 (34,4) |
| Фибрилляция предсердий, n (%)                                                                         | 6 (4,8)   |
| Сахарный диабет, n (%)                                                                                | 2 (1,6)   |
| Хроническая почечная недостаточность, n (%)                                                           | 2 (1,6)   |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)                                                                    | 3 (2,4)   |
| Инсульт в анамнезе, n (%)                                                                             | 2 (1,6)   |
| Шунтирование коронарных артерий в анамнезе, n (%)                                                     | 2 (1,6)   |

ляли, используя парный критерий Стьюдента. С помощью многофакторного линейного регрессионного анализа проведена оценка факторов, оказывающих влияние на КЖ в отдаленном послеоперационном периоде с вычислением стандартизованного коэффициента регрессии ( $\beta$ ). В многофакторный регрессионный анализ включали переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли  $<0,1$ . Достоверными принимали значения при уровне  $p<0,05$ .

### Результаты

Клинико-функциональная характеристика пациентов с ХТЭЛГ представлена в таблице 1.

В исследуемой группе 58,4% составили больные мужского пола, 41,6% — женского. По возрасту и другим антропометрическим показателям не было выявлено гендерных различий ( $p>0,05$ ). Из сопутствующих заболеваний наибольшее количество составили больные ХТЭЛГ с хронической обструктивной болезнью легких в анамнезе (34,4%).

Послеоперационные данные и осложнения у пациентов с ХТЭЛГ отражены в таблице 2.

После ТЭЭ из ЛА в госпитальном периоде в 20% случаев отмечалась резидуальная легочная гипертензия (среднее давление в ЛА в покое  $>25$  мм рт.ст.). Нарушения неврологического статуса, включая постгипоксическую энцефалопатию и острое нарушение мозгового кровообращения, составили 17% от общего количества больных.

Девять больных ХТЭЛГ умерли в раннем послеоперационном периоде. Причинами внутрибольничной смертности были синдром полиорганной недостаточности (5 пациентов), сердечная недостаточность (3 пациента) и инсульт (1 пациент). Два пациента умерли через 6 и 8 мес. после операции (первый по неизвестным причинам, второй от инсульта), и 1 пациент умер через 2 года после операции от лимфосаркомы. С семью пациентами нам не удалось связаться по телефону.

Таким образом, однолетняя выживаемость больных ХТЭЛГ после ТЭЭ из ЛА составила 91,2%, суммарная трехлетняя выживаемость — 90,4%.

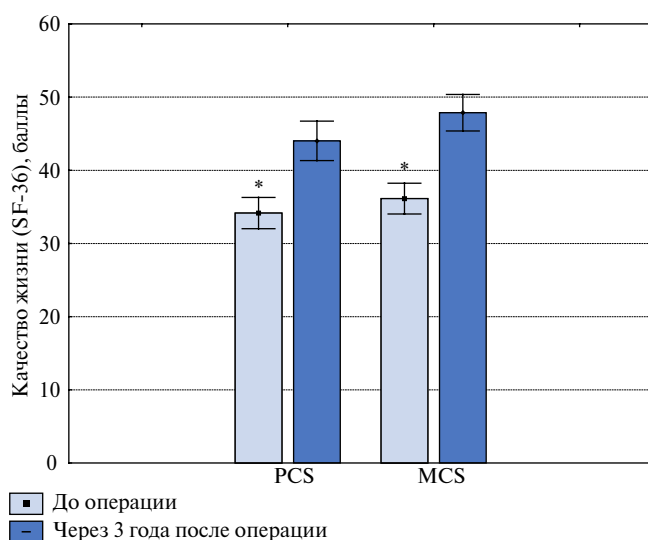
В течение трех лет после выписки из стационара в исследуемой группе больных ХТЭЛГ из неблагоприятных сердечно-сосудистых событий были зафиксированы один острый инфаркт миокарда (через год после легочной ТЭЭ) и один ишемический инсульт (через 10 мес. после операции). Одному пациенту было проведено коронарное шунтирование (через год после операции) и одному больному была проведена холецистэктомия (через 6 мес. после операции). Повторных ТЭЭ из ЛА не проводилось. Четверем пациентам (3,8%) с резидуальной легочной гипертензией через 12 мес. после операции была проведена баллонная ангиопластика ЛА с положительным эффектом.

На рисунке 1 представлены значения суммарных шкал опросника SF-36, отражающих физический и психологический компоненты здоровья до и через 3 года после ТЭЭ из ЛА.

Таблица 2

## Послеоперационные показатели и осложнения у больных ХТЭЛГ

| Показатели, единицы измерений                           |                                                  | n=125     |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------|
| Неврологические осложнения                              | Общее количество, n (%)                          | 22 (17,6) |
|                                                         | Энцефалопатия, n (%)                             | 17 (13,6) |
|                                                         | Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%) | 5 (4,0)   |
| Резидуальная легочная гипертензия, n (%)                |                                                  | 26 (20,8) |
| Сердечная недостаточность, n (%)                        |                                                  | 21 (16,8) |
| Фибрилляция предсердий, n (%)                           |                                                  | 20 (16,0) |
| Синдром полиорганной недостаточности, n (%)             |                                                  | 11 (8,8)  |
| Инотропная поддержка >24 ч, n (%)                       |                                                  | 37 (29,6) |
| Искусственная вентиляция легких, ч, (M±SD)              |                                                  | 20,8±13,2 |
| Искусственная вентиляция легких >24 ч, n (%)            |                                                  | 36 (28,8) |
| Реперфузионный синдром легких, n (%)                    |                                                  | 9 (7,2)   |
| Пребывание в отделении интенсивной терапии, дни, (M±SD) |                                                  | 4,2±2,3   |
| Пребывание в стационаре, дни, (M±SD)                    |                                                  | 19,8±11,2 |
| Госпитальная летальность, n (%)                         |                                                  | 9 (7,2)   |



**Рис. 1.** Качество жизни у больных ХТЭЛГ до и через 3 года после ТЭЭ из ЛА.  
**Примечание:** \* — статистически значимые различия с послеоперационными показателями ( $p < 0,05$ ).

**Сокращения:** PCS — суммарный показатель шкалы физического благополучия, MCS — суммарный показатель шкалы душевного благополучия.

До операции у больных ХТЭЛГ отмечался низкий уровень КЖ, затрагивающий как физический, так и эмоциональный компоненты здоровья (<40 баллов). Через 3 года после ТЭЭ из ЛА выявлено статистически значимое повышение данных показателей, однако физическое и эмоциональное состояние осталось на сниженном уровне, что не превышало 50 баллов по опроснику SF-36.

Согласно проведенному многофакторному линейному регрессионному анализу наличие у больных ХТЭЛГ резидуальной легочной гипертензии, зафиксированной в раннем послеоперационном периоде, оказывает неблагоприятное влияние на суммарный пока-

затель физического компонента здоровья через 3 года после ТЭЭ из ЛА ( $\beta = -0,56 \pm 0,104$ ;  $p < 0,001$ ). Другие факторы, такие как возраст, пол, масса тела, сопутствующая патология, различные осложнения в раннем послеоперационном периоде, не оказывают значимого влияния как на физический, так и на эмоциональный аспекты КЖ через 3 года после операции.

### Обсуждение

С момента внедрения в клиническую практику легочной ТЭЭ большинство больных ХТЭЛГ получили возможность увеличить продолжительность жизни. По мере накопления опыта хирургического лечения ХТЭЛГ улучшаются результаты операций. Достижение госпитальной смертности <10% возможно на базе ведущих опытных центров [9, 10]. По данным международного регистра ХТЭЛГ, однолетняя выживаемость больных после легочной ТЭЭ составила 93%, трехлетняя выживаемость — 89% [7]. Вышеизложенные данные сопоставимы с результатами нашего исследования.

В исследуемой группе больных за трехлетний период наблюдения после ТЭЭ из ЛА не было выявлено повторных тромбоэмболических событий. При этом неблагоприятные сердечно-сосудистые события были отмечены в 1,9% случаев.

Тяжелое течение ХТЭЛГ с устойчивым развитием симптомов данного заболевания оказывает негативное влияние на повседневную жизнь пациентов, способность работать, на социальное функционирование [11]. По нашим данным у больных ХТЭЛГ дооперационные показатели физического и психологического компонентов здоровья были на низком уровне и не превышали 40 баллов согласно опроснику SF-36.

Для оценки эффективности хирургического лечения у пациентов с ХТЭЛГ используются различные инструментальные способы, но ни один из них не

может дать интегральную оценку того, как операция ТЭЭ из ветвей ЛА изменяет самочувствие и повседневную жизнь больного, включая физическую, эмоциональную, интеллектуальную сферы деятельности [12]. По результатам нашего исследования через 3 года после ТЭЭ из ЛА суммарные показатели физического и психического компонентов здоровья статистически значимо увеличились, но не превышали 50 баллов по опроснику SF-36.

Даже после успешной легочной ТЭЭ до 30% пациентов может иметь остаточную легочную гипертензию в госпитальном периоде [13]. Давление в ЛА может продолжать снижаться в течение полугода после операции, что связано с увеличением диаметра ранее гипотрофированных артерий и с обратным развитием гипертрофии средней оболочки артериол. Однако в большинстве случаев длительного хронического течения заболевания полной нормализации показателей гемодинамики не происходит — сказывается необратимость артериолопатии и фиксация изменений сосудов [14].

На сегодняшний день нет четких данных по количеству остаточной легочной гипертензии в отдаленные сроки после легочной ТЭЭ, т.к. в этот период далеко не у всех пациентов проводится катетеризация правых отделов сердца [15]. В нашем исследовании также не удалось точно определить количество больных с остаточной легочной гипертензией за трехлетний период наблюдения, т.к. не все пациенты были на обследовании в нашем Центре. Следует отметить, что многофакторный регрессионный анализ выявил неблагоприятное влияние резидуальной легочной гипертензии, зафиксированной в раннем послеоперационном периоде, на физический компонент здоровья через 3 года после ТЭЭ из ЛА. Возможно, это связано с сохранением морфо-

функциональных изменений артерий малого круга на фоне ХТЭЛГ. При этом возраст, пол, масса тела, сопутствующая патология, различные осложнения в раннем послеоперационном периоде не оказали значимого влияния как на физический, так и на эмоциональный аспекты КЖ через 3 года после операции.

### Заключение

Таким образом, у больных ХТЭЛГ после ТЭЭ из ЛА суммарная трехлетняя выживаемость составила 90,4%. За трехлетний период наблюдения не было зафиксировано повторных тромбоэмболических событий. Сердечно-сосудистые события составили 1,9% от общего числа пациентов.

У больных ХТЭЛГ через 3 года после легочной ТЭЭ суммарные показатели физического и психического компонентов здоровья увеличились в сравнении с дооперационными показателями, но не превышали 50 баллов по опроснику SF-36. При этом в отдаленные сроки после операции на физический аспект КЖ больных ХТЭЛГ оказывает неблагоприятное влияние наличие резидуальной легочной гипертензии, зафиксированной в раннем послеоперационном периоде. Это создает потребность в регулярном наблюдении и обследовании данной категории больных после оперативного лечения. Другие возможные неблагоприятные факторы (возраст, пол, масса тела, сопутствующая патология, осложнения в госпитальном периоде) не оказали влияния как на физический, так и на эмоциональный компоненты здоровья через 3 года после легочной ТЭЭ.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915. doi:10.1183/13993003.01915-2018.
- Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J*. 2019;40(42):3453-5. doi:10.1093/eurheartj/ehz726.
- Chernyavskiy AM, Edemskiy AG, Novikova NV, et al. Edited by Chernyavskiy AM. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. Novosibirsk: Publishing House SB RAS, 2019. p 318. (In Russ.) Чернявский А. М., Едемский А. Г., Новикова Н. В. и др. под общ. ред. А. М. Чернявского. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. ФГБУ "НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина" Минздрава России. Новосибирск: Издательство СО РАН, 2019. 318 с. ISBN: 978-5-7692-1665-7.
- Mathai SC, Ghofrani H-A, Mayer E, et al. Quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2016;48(2):526-37. doi:10.1183/13993003.01626-2015.
- Calderaro D, Prada LF, Souza R. Diagnosis and clinical investigation of patients presenting with pulmonary hypertension. Humbert M, editor. *ESC CardioMed*. 2018;2507-11. doi:10.1093/med/9780198784906.003.0584.
- Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev*. 2015;24(138):621-9. doi:10.1183/16000617.0063-2015.
- Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2016;133(9):859-71. doi:10.1161/circulationaha.115.016522.
- Data processing instructions obtained by the SF-36 questionnaire. Electronic resource. Company Evidence. (In Russ.) Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. <http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf> (date of the application: 19.08.2014).
- Kamenskaya OV, Chernyavskiy AM, Klinkova AS, et al. Efficiency of Various Cerebral Protection Techniques Used during the Surgical Treatment of Chronic Pulmonary Thromboembolism. *J Extra Corpor Technol*. 2015;47(2):95-102.
- Jenkins D, Madani M, Fadel E, et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160111. doi:10.1183/16000617.01111-2016.
- Ivarsson B, Hesselstrand R, Rådegran G, Kjellström B. Health-related quality of life, treatment adherence and psychosocial support in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chron Respir Dis*. 2018;16:147997231878790. doi:10.1177/1479972318787906.
- Kamenskaya O, Klinkova A, Loginova I, et al. Determinants of Health-Related Quality of Life 1 Year after Pulmonary Thromboendarterectomy. *Ann Vasc Surg*. 2018;51:254-61. doi:10.1016/j.avsg.2018.02.019.
- Madani M, Mayer E, Fadel E, et al. Pulmonary Endarterectomy. Patient Selection, Technical Challenges, and Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;3:S240-S247. doi:10.1513/annalsats.201601-014as.
- Ju T, Tanabe N, Sakao S, et al. Severe Pulmonary Arteriopathy Is Associated with Persistent Hypoxemia after Pulmonary Endarterectomy in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Kuwana M, editor. *PLOS ONE*. 2016;11(8):e0161827. doi:10.1371/journal.pone.0161827.
- Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):263-71. doi:10.1183/16000617.00000815.



**НОВИНКА**

**АРИФАМ®**

## Индапамид\*

## Амлодипин

Первая и единственная фиксированная комбинация\*



**Обоснованный выбор комбинации в одной таблетке, не содержащей блокатор РААС, у пациентов с АГ старше 55 лет**

## МОЩНОСТЬ

## НАДЕЖНОСТЬ

**Краткая инструкция по применению препарата АРИФАМ®.**

[illegible]

© 2008 ООО «Самарский институт гостиничного и ресторанного сервиса имени А.С.Пушкина»

Материя предназначена для социалистов





## Частота встречаемости немощности и ее связь с отдаленной выживаемостью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии

Солдатова А. М.<sup>1</sup>, Кузнецов В. А.<sup>1</sup>, Богданова Д. С.<sup>2</sup>, Бензинеб Ф. Т.<sup>2</sup>

**Цель.** Оценить отдаленную выживаемость в зависимости от наличия и выраженности немощности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии.

**Материал и методы.** Было обследовано 77 пациентов (74% мужчин, 26% женщин, средний возраст 58,7±10,7 года) с ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA. Срок наблюдения составил 42,4±27,1 мес. На основании 31 показателя (анамнез, клиническое и лабораторное обследование, результаты анкетирования на предмет выявления ограничений в привычной физической активности) был рассчитан индекс немощности. В зависимости от величины индекса пациенты были разделены на 2 группы: <0,375 (n=41) — немощность отсутствовала, ≥0,375 (n=36) — пациенты считались немощными. **Результаты.** Отдаленная выживаемость пациентов первой группы составила 87,8%, пациентов второй группы — 52,8% (Log-rank p<0,001). По результатам унивариантного анализа наличие немощности значимо ассоциировалось с отдаленной смертностью (отношение шансов (ОШ) 6,108; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,207-16,907; p<0,001). При включении в мультивариантный анализ пола, возраста, размера фракции выброса левого желудочка, блокады левой ножки пучка Гиса, величины QRS, объемов левого желудочка, наличие немощности оставалось значимым предиктором отдаленной смертности (ОШ 5,763; ДИ 95% 1,837-18,083; p=0,003).

**Заключение.** Немощность оказывает независимое влияние на риск смерти от всех причин у пациентов с ХСН и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии в отдаленном периоде наблюдения.

**Ключевые слова:** немощность, сердечная ресинхронизирующая терапия, сердечная недостаточность.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Тюменский кардиологический научный центр — филиал Томского НИМЦ, Тюмень; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия.

Солдатова А. М.\* — к.м.н., н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0001-5389-0973, Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный консультант, ORCID: 0000-0002-0246-9131, Богданова Д. С. — студент 6 курса, ORCID: 0000-0003-1226-7442, Бензинеб Ф. Т. — студент 6 курса, ORCID: 0000-0001-7064-8409.

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

БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца (New York Heart Association).

Рукопись получена 28.12.2019

Рецензия получена 03.02.2020

Принята к публикации 09.02.2020



**Для цитирования:** Солдатова А. М., Кузнецов В. А., Богданова Д. С., Бензинеб Ф. Т. Частота встречаемости немощности и ее связь с отдаленной выживаемостью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3685. doi:10.15829/1560-4071-2020-3685

## The incidence of frailty and its relationship with long-term survival in patients with heart failure and implanted cardiac resynchronization therapy devices

Soldatova A. M.<sup>1</sup>, Kuznetsov V. A.<sup>1</sup>, Bogdanova D. S.<sup>2</sup>, Benzineb F. T.<sup>2</sup>

**Aim.** To assess long-term survival depending on the presence and severity of frailty in patients with heart failure (HF) and implanted cardiac resynchronization therapy devices.

**Material and methods.** We examined 77 patients (men — 74%, women — 26%, mean age 58,7±10,7 years) with NYHA class II-IV HF. The follow-up period was 42,4±27,1 months. On the basis of 31 parameters (medical history, diagnostic tests, questionnaire survey of physical activity limitations), a frailty index was calculated. Depending on the index value, the patients were divided into 2 groups: group 1 (n=41) — <0,375 (no frailty), group 2 (n=36) — ≥0,375 (patients with frailty).

**Results.** Long-term survival of patients in group 1 was 87,8%, in group 2 — 52,8% (Log rank p<0,001). According to the univariate analysis, the presence of frailty was significantly associated with long-term mortality (odds ratio (OR) 6,108; 95% confidence interval (CI) 2,207-16,907; p<0,001). When sex, age, left ventricular ejection fraction, left bundle branch block, QRS duration, left ventricular volume were included in the multivariate analysis, the presence of frailty remained a significant predictor of long-term mortality (OR 5,763; 95% CI 1,837-18,083; p=0,003).

**Conclusion.** Frailty has an independent effect on the long-term all-cause death risk in patients with HF and implanted cardiac resynchronization therapy devices.

**Key words:** frailty, cardiac resynchronization therapy, heart failure.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Tyumen Cardiology Research Center, branch of the Tomsk National Research Medical Center, Tyumen; <sup>2</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.

Soldatova A. M.\* ORCID: 0000-0001-5389-0973, Kuznetsov V. A. ORCID: 0000-0002-0246-9131, Bogdanova D. S. ORCID: 0000-0003-1226-7442, Benzineb F. T. ORCID: 0000-0001-7064-8409.

\*Corresponding author: amsoldatova@mail.ru

Received: 28.12.2019 Revision Received: 03.02.2020 Accepted: 09.02.2020

**For citation:** Soldatova A. M., Kuznetsov V. A., Bogdanova D. S., Benzineb F. T. The incidence of frailty and its relationship with long-term survival in patients with heart failure and implanted cardiac resynchronization therapy devices.

*Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(8):3685. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3685

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является доказанным и высокоэффективным методом лечения пациентов с умеренной и выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)  $\leq 35\%$  [1]. Было показано, что пациенты с широким комплексом QRS и блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) лучше реагируют на СРТ, однако не у всех пациентов с широким комплексом QRS и БЛНПГ СРТ будет одинаково эффективной [2]. Помимо критериев, указанных в рекомендациях, ряд факторов, например, функциональный статус пациентов, наличие коморбидности, могут существенно влиять на прогноз и эффективность СРТ. В реальной клинической практике  $>80\%$  больных с ХСН, которым показана СРТ, имеют 3 и более сопутствующих заболеваний [3]. При этом в большинство исследований по оценке эффективности СРТ не включались пациенты со значимой сопутствующей патологией.

Для оценки функционального состояния организма и прогнозирования перспектив лечения было предложено определение индекса немощности\*, который уже вошел в клиническую практику оценки тяжести состояния у пациентов при планировании кардиохирургических операций. Немощность является значимым предиктором неблагоприятного исхода среди пациентов с субклиническим поражением сердечно-сосудистой системы, с ишемической болезнью сердца (ИБС), после транскатетерной имплантации аортального клапана [4, 5]. По данным зарубежных исследований распространенность немощности среди пациентов с ХСН превышает показатели среди населения в целом и составляет от 36,2% до 52,8%. При этом немощность является ключевым фактором, определяющим выживаемость амбулаторных пациентов с ХСН [6, 7].

Цель исследования — оценить частоту встречаемости немощности у пациентов с ХСН и наличием показаний для СРТ, а также оценить отдаленную выживаемость пациентов с ХСН на фоне СРТ в зависимости от наличия и выраженности немощности.

### Материал и методы

В исследование вошли пациенты из числа включенных в “Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии” ( $n=218$ ). У всех пациентов имплантация устройств для СРТ проводилась при наличии следующих критериев: ширина ком-

плекса QRS  $\geq 120$  мс и/или наличие БЛНПГ, II-IV функциональный класс ХСН по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA), ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  или ФВ ЛЖ  $< 40\%$  при наличии постоянной формы фибрилляции предсердий и проведении радиочастотной абляции атриовентрикулярного соединения. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с действующими рекомендациями [1]. Ключевым критерием включения в исследование являлось наличие результатов опросника по оценке состояния здоровья и качества жизни до имплантации. Из исследования исключались пациенты, у которых отсутствовало 2 и более параметров для расчета индекса немощности. Окончательную группу исследования составили 77 пациентов.

Исходно перед постановкой кардиостимулятора, через 1, 3 мес. и каждые последующие 6 мес., всем пациентам проводилось клиническое обследование, электрокардиография, эхокардиография, лабораторное обследование. Эхокардиографию проводили на аппарате фирмы Philips (IE-33, США) по стандартному протоколу согласно действующим рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Измерение объемов камер сердца и ФВ ЛЖ проводилось при помощи двухмерного режима по методу Симпсона.

Протокол исследования был одобрен местным комитетом по этике. Информированное согласие было получено от всех субъектов исследования.

**Оценка немощности.** Наличие и выраженность немощности оценивалась на основании 31 показателя [4]. Первые 14 показателей включали результаты анкетирования на предмет выявления поведенческих и психосоциальных факторов риска (SF-36 анкета оценки качества жизни — опросник для оценки качества жизни и выявления ограничений в привычной физической активности пациентов), а также данных русской версии опросника EUROQOL-5D (оценка состояния здоровья и качества жизни), которые все пациенты заполняли за 1-2 сут. перед имплантацией. Остальные показатели включали данные анамнеза и клинического обследования (индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, инфаркта миокарда (ИМ), заболеваний периферических сосудов, злокачественных новообразований, ревматологических заболеваний, наличие депрессии и др.) и лабораторного обследования (уровень гемоглобина, расчет скорости клубочковой фильтрации).

Расчет величины индекса немощности проводился при делении суммы полученных баллов на

\* В статье используется термин “немощность” в качестве эквивалента англоязычному “frailty” (см. Обсуждение).

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов и лекарственная терапия в группах зависимости от наличия немогущности

| Показатель                     |   | I группа<br>Не немогущие пациенты<br>(n=41) | II группа<br>Немогущие пациенты<br>(n=36) | p      |
|--------------------------------|---|---------------------------------------------|-------------------------------------------|--------|
| Мужской пол (%)                |   | 65,9                                        | 83,3                                      | 0,081  |
| Возраст (лет)                  |   | 56,8±10,9                                   | 60,9±10,2                                 | 0,092  |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )       |   | 30,0 [25,5;34,3]                            | 28,6 [24,7;37,2]                          | 0,967  |
| QRS ≥150 мс (%)                |   | 63,4                                        | 58,3                                      | 0,648  |
| ИБС (%)                        |   | 53,7                                        | 80,6                                      | 0,013  |
| ИМ (%)                         |   | 19,5                                        | 61,1                                      | <0,001 |
| СД (%)                         |   | 14,6                                        | 25,0                                      | 0,252  |
| БЛНПГ (%)                      |   | 58,5                                        | 61,1                                      | 0,818  |
| Гемоглобин (г/л)               |   | 142,7±12,2                                  | 141,5±18,5                                | 0,724  |
| ФК ХСН по NYHA                 | 2 | 61,0                                        | 55,6                                      | 0,524  |
|                                | 3 | 31,7                                        | 33,3                                      |        |
|                                | 4 | 7,3                                         | 11,1                                      |        |
| ФП (%)                         |   | 29,3                                        | 38,9                                      | 0,821  |
| КСО ЛЖ (мл)                    |   | 140,0 [117,0;184,9]                         | 169,9 [153,1;220,9]                       | 0,003  |
| КДО ЛЖ (мл)                    |   | 209,0 [180,0;264,0]                         | 239,0 [216,0;307,0]                       | 0,005  |
| ФВ ЛЖ (%)                      |   | 33,0 [29,0;35,5]                            | 31,0 [27,5;32,0]                          | 0,011  |
| иАПФ/АРА (%)                   |   | 92,3                                        | 100                                       | 0,241  |
| Бета-адреноблокаторы (%)       |   | 93,4                                        | 86,1                                      | 0,99   |
| Диуретики (%)                  |   | 87,2                                        | 94,4                                      | 0,433  |
| Статины (%)                    |   | 51,3                                        | 72,2                                      | 0,063  |
| Дигоксин (%)                   |   | 30,8                                        | 38,9                                      | 0,460  |
| Верошпирон (%)                 |   | 87,2                                        | 88,9                                      | 0,486  |
| Варфарин (%)                   |   | 28,2                                        | 41,7                                      | 0,221  |
| Антиагреганты (%)              |   | 61,5                                        | 61,5                                      | 0,97   |
| Антиаритмические препараты (%) |   | 30,8                                        | 19,7                                      | 0,26   |

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, ФП — фибрилляция предсердий, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

количество показателей. При отсутствии одного из показателей происходило уменьшение знаменателя, например, при сумме баллов 8 из известных 31 показателя, индекс составил  $8/31=0,258$ , при сумме баллов 8 из известных 30 показателей —  $8/30=0,266$ .

По результатам ROC-анализа была рассчитана точка отсечения индекса немогущности 0,375, связанная с отдаленной смертностью.

В зависимости от наличия и величины индекса немогущности пациенты были разделены на 2 группы: I — при величине индекса  $<0,375$  ( $n=41$ ) немогущность отсутствовала; II — при величине индекса более медианы  $\geq 0,375$  ( $n=36$ ) пациенты считались немогущими.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Нормальность распределения оценивали по методу Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении результаты были представлены как  $M \pm sd$ , где  $M$  — среднее значение,  $sd$  — стандартное отклонение, в случае рас-

пределения отличного от нормального как  $Me$  (медиана) с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й процентилей. При анализе качественных данных в несвязанных группах был использован показатель Хи-квадрат. Для сравнения количественных данных в несвязанных группах при их нормальном распределении был использован t-критерий Стьюдента, при распределении отличном от нормального — критерий Манна-Уитни. Анализ выживаемости был проведен посредством кривых Каплана-Майера и регрессии Кокса. Для определения точки отсечения индекса немогущности был проведен ROC-анализ. Точка отсечения определялась исходя из требования максимальной чувствительности и специфичности теста. За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень  $p < 0,05$ .

### Результаты

Большую часть обследованных пациентов составили мужчины (74%), средний возраст пациентов —

Таблица 2

## Мультивариантный анализ прогнозирования смертности по величине индекса немощности

|                                  | ОШ (95% ДИ)           | Критерий Вальда |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------|
| Индекс "немощности" $\geq 0,375$ | 5,763 (1,837, 18,083) | 0,003           |
| Возраст на момент имплантации    | 0,996 (0,946, 1,050)  | 0,890           |
| Пол (мужской)                    | 0,629 (0,110, 3,605)  | 0,603           |
| ФВ ЛЖ                            | 1,039 (0,740, 1,459)  | 0,626           |
| КСО ЛЖ                           | 1,031 (0,908, 1,170)  | 0,639           |
| КДО ЛЖ                           | 0,983 (0,901, 1,072)  | 0,701           |
| БЛНПГ                            | 0,750 (0,267, 2,104)  | 0,585           |
| QRS (мс)                         | 0,992 (0,976, 1,008)  | 0,304           |

**Сокращения:** БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ДИ — доверительный интервал, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ОШ — отношение шансов, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

58,7 $\pm$ 10,7 года. 66% пациентов имели ИБС, у 34% пациентов кардиомиопатия была обусловлена не-ишемическими причинами. БЛНПГ имели 60% пациентов. Срок наблюдения составил 42,4 $\pm$ 27,1 мес.

В ходе ROC-анализа мы рассчитали точку отсечения для индекса связанную со смертностью, равную 0,375 (AUC 0,697, чувствительность 77,3%, специфичность 65,5%,  $p=0,005$ ).

У 36 пациентов (47%) значение индекса немощности превысило значение  $\geq 0,375$ , и они были идентифицированы как немощные. Клиническая характеристика пациентов по группам в зависимости от наличия немощности представлена в таблице 1.

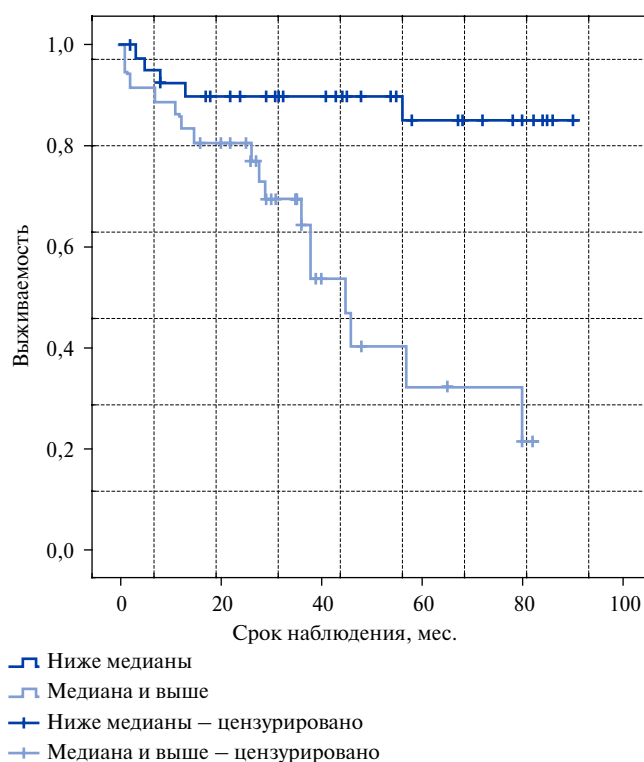
Пациенты с наличием немощности чаще имели ИБС, перенесенный ИМ в анамнезе, чаще имели затруднения при выполнении привычной физической активности. Также немощные пациенты имели меньшую ФВ ЛЖ, большие конечно-систолический объем (КСО) и конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ в сравнении с пациентами со значением индекса  $<0,375$ . При этом ширина комплекса QRS и частота встречаемости БЛНПГ были сопоставимы между группами.

Отдаленная выживаемость пациентов первой группы составила 87,8%, пациентов второй группы — 52,8%, Log-rank  $p<0,001$  (рис. 1).

Поскольку наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, ИБС, ИМ, анемии, почечной дисфункции были включены в расчет индекса немощности, эти показатели не были включены в мультивариантный анализ. После включения в мультивариантный анализ пола, возраста, БЛНПГ, величины QRS, ФВ ЛЖ, КСО ЛЖ и КДО ЛЖ наличие немощности оставалось значимым предиктором отдаленной смертности (отношение шансов 5,763; 95% доверительный интервал 1,837-18,083;  $p=0,003$ ) (табл. 2).

## Обсуждение

Общепринятый у зарубежных авторов термин "frailty" переводится как слабость, хрупкость, немощ-



**Рис. 1.** Выживаемость пациентов в зависимости от наличия немощности.

**Примечание:** I — индекс немощности  $<0,375$  (87,8%); II — индекс немощности  $\geq 0,375$  (52,8%); Log-rank test  $p<0,001$ .

ность, дряхлость, возрастная изношенность. В русскоязычной литературе чаще всего встречается описание состояния "хрупкости" у пожилых пациентов или старческой астении [8]. Следует отметить, что большинство из методов оценки этого состояния валидизированы именно для пожилых пациентов и чаще всего "хрупкость" определяется в геронтологической практике. В своей работе мы анализировали более молодую группу пациентов (средний возраст 58,7 $\pm$ 10,7 года) и считаем, что для этой категории пациентов определение "немощности" дает дополнительную клиническую информацию и объективно



отражает именно биологический возраст и функциональные резервы организма, не являясь синонимом старости или коморбидности.

В литературе описано более 20 методов оценки немощности, большинство из которых основаны на оценке не более чем 5 факторов, выявляющих снижение толерантности к привычной физической нагрузке (медлительность, слабость, снижение массы тела, снижение скорости ходьбы и др.) [9]. В нашем исследовании для оценки наличия и выраженности немощности мы использовали индекс, предложенный Rockwood K, et al., несомненным плюсом которого является комплексный подход к оценке этого состояния с учетом более чем 30 показателей, доступных у всех пациентов, планируемых на проведение СРТ, и не требующий проведения дополнительных тестов [10]. Было установлено, что среди пациентов с низким значением индекса немощности ( $<0,25$ ) выживаемость была значимо выше, в сравнении с пациентами с высоким индексом ( $p<0,05$ ) [7, 10].

В нашем исследовании 92,3% пациентов были идентифицированы как немощные при использовании в качестве точки отсечения индекса, равного 0,25 [10]. Вероятно, это свидетельствует о более высокой распространенности немощности среди пациентов с ХСН, особенно, среди пациентов, имеющих показания для СРТ. В ходе ROC-анализа мы рассчитали точку отсечения для индекса, связанную со смертностью: 0,375. Пациенты со значением индекса  $\geq 0,375$  были идентифицированы как немощные.

Полученные нами результаты согласуются с более ранними выводами о влиянии немощности на прогноз и эффективность СРТ. Dominguez-Rodriguez A, et al. установили, что индекс немощности до имплантации является предиктором декомпенсации ХСН в течение 12 мес. на фоне СРТ среди пациентов с неишемической кардиомиопатией [11]. Помимо более высокой вероятности повторной госпитализации и смертности от всех причин, немощные пациенты хуже отвечают на СРТ. В исследовании Mlynarska A, et al. эта связь была установлена только среди мужчин [12].

В связи с этим важно отметить, что в нашем исследовании преобладали пациенты мужского пола. Метаанализ Gordon E, et al. показал, что в каждой возрастной группе индекс немощности среди женщин был значимо выше, чем среди мужчин. Однако женщины обладают большей толерантностью к немощности, о чем свидетельствует более низкий уровень смертности. Таким образом, влияние пола на индекс немощности соответствуют феномену “пара-

докс здоровья-выживаемости мужчин и женщин” (“male-female health-survival paradox”). Согласно этому феномену продолжительность жизни женщин выше, но они чаще страдают от тех или иных форм инвалидности и демонстрируют более низкие показатели общего состояния здоровья, чем мужчины в эквивалентной возрастной группе [13].

Несмотря на то, что возраст, как правило, является сильным предиктором смертности, в крупных метаанализах не было выявлено значимой связи между возрастом и распространенностью немощности [6], а также не подтверждено влияние среднего возраста на связь между индексом немощности и смертностью [14]. Более того, результаты исследований, направленных на изучение индекса немощности среди пациентов со средним возрастом  $>65$  и  $<65$  лет, не выявили достоверной разницы [15]. Это говорит о том, что индекс немощности является хорошим предиктором риска смерти не только среди пожилых людей, но и среди более молодой группы пациентов, что было подтверждено и в нашем исследовании.

**Ограничения исследования.** Настоящее исследование имеет несколько ограничений. Исследование было ретроспективным, одноцентровым, а также было проведено на небольшой выборке пациентов. Мы использовали только один метод оценки немощности, вероятно, оценка сопоставимости распространенности немощности по другим методам позволила бы получить более точную информацию об истинной распространенности данного состояния среди пациентов с ХСН и наличием показаний для СРТ. Также мы не анализировали влияние СРТ на изменение индекса немощности, что позволило бы получить информацию о потенциале обратного развития немощности у этой категории пациентов.

### Заключение

Немощность широко распространена среди пациентов с ХСН и наличием показаний для СРТ, а также оказывает независимое влияние на риск смерти от всех причин у пациентов этой группы. Немощность может являться важным предиктором прогноза и эффективности СРТ среди пациентов с ХСН, независимо от наличия действующих критериев отбора. Полученные данные свидетельствуют о необходимости включения оценки индекса немощности в рутинную практику отбора пациентов на СРТ.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
2. Poole JE, Singh JP, Birgersdotter-Green U. QRS duration or QRS morphology: what really matters in cardiac resynchronization therapy? *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(9):1104-17. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.039.
3. Ruwald MH. Co-Morbidities and Cardiac Resynchronization Therapy: When Should They Modify Patient Selection? *J Atr Fibrillation*. 2015;8(1):1238. doi:10.4022/jafib.1238.
4. Dunlay SM, Park SJ, Joyce LD, et al. Frailty and outcomes after implantation of left ventricular assist device as destination therapy. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(4):359-65. doi:10.1016/j.healun.2013.12.014.
5. Green P, Arnold SV, Cohen DJ, et al. Relation of frailty to outcomes after transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER trial). *Am J Cardiol*. 2015;116(2):264-9. doi:10.1016/j.amjcard.2015.03.061.
6. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, et al. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;236:283-9. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.153.
7. Gastelurrutia P, Lupón J, Altimir S, et al. Frailty is a key determinant of survival in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):62-6. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.237.
8. Oganov RG, Simanenko VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
9. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Intern Med*. 2016;31:3-10. doi:10.1016/j.ejim.2016.03.007.
10. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):738-43. doi:10.1093/gerona/62.7.738.
11. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Jimenez-Sosa A, et al. The impact of frailty in older patients with non-ischaemic cardiomyopathy after implantation of cardiac resynchronization therapy defibrillator. *Europace*. 2015;17(4):598-602. doi:10.1093/europace/euu333.
12. Mlynarska A, Mlynarski R, Marcisz C, et al. Modified frailty as a novel factor in predicting the response to cardiac resynchronization in the elderly population. *Clin Interv Aging*. 2019;14:437-43. doi:10.2147/CIA.S193577.
13. Gordon EH, Peel NM, Samanta M, et al. Sex differences in frailty: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2017;89:30-40. doi:10.1016/j.exger.2016.12.021.
14. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2018;47(2):193-200. doi:10.1093/ageing/afx162.
15. Mitnitski A, Howlett SE, Rockwood K. Heterogeneity of Human Aging and Its Assessment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(7):877-84. doi:10.1093/gerona/glw089.

**Особенности и госпитальные результаты коронарного шунтирования у пациентов с кальцинозом целевых коронарных артерий**

Акчури Р. С., Ширяев А. А., Васильев В. П., Галаяутдинов Д. М., Власова Э. Е., Федотенков И. С., Курбанов С. К., Майоров Г. Б.

**Цель.** Сравнительная оценка тактики и ранних результатов коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с кальцинозом и без кальциноза целевых коронарных артерий (КЦКА).**Материал и методы.** В проспективном исследовании проанализированы данные пациентов (n=462), которым в 2017-2018 гг. было выполнено плановое изолированное КШ с использованием искусственного кровообращения (ИК) и микрохирургической техники. Выделены 2 группы: группу 1 сформировали пациенты с КЦКА (n=108), группу 2 — пациенты без кальциноза в шунтируемых сосудах (n=354). В тех случаях, когда дистальное поражение коронарной артерии не позволяло выполнить стандартное шунтирование, применялись сложные дополнительные методики формирования анастомозов. Проведено сравнение интраоперационных параметров и ранних результатов КШ.**Результаты.** В группах 1 и 2 индекс реваскуляризации достоверно не различался и составил 4,5 и 4,3, соответственно. Частота применения сложных хирургических вмешательств при КЦКА была выше: так, "Y-конструкции" применены в группах 1 и 2, соответственно, в 32% (35/108) и 12% (44/354),  $p < 0,05$ , секвенциальные анастомозы — в 14% (15/108) и 7% (26/354),  $p < 0,05$ , пролонгированная шунт-пластика — в 21% (23/108) и 5% (16/354),  $p < 0,05$ , анастомозы с артериями диаметром  $< 1,5$  мм — в 33% (36/108) и 4% (14/354),  $p < 0,05$ , эндартерэктомия из коронарных артерий — в 17% (18/108) и 5% (16/354),  $p < 0,05$ , соответственно. Длительность ИК была большей в группе КЦКА. При этом госпитальные клинические результаты значимо не различались: летальность не зарегистрирована, частота периоперационного инфаркта миокарда составила 1,8% (группа 1) и 1,1% (группа 2), потребность в инотропной поддержке, частота развития нарушений ритма сердца, длительность пребывания в отделении реанимации и послеоперационный койко-день в группах были сходными; случаев возобновления стенокардии в госпитальный период не отмечено.**Заключение.** КШ у больных с кальцинозом целевых коронарных артерий сопряжено с техническими трудностями, необходимостью применения сложных реконструкций и дополнительных хирургических методик. Тем не менее, у этих больных возможна полная хирургическая реваскуляризация, и госпитальные результаты операций сопоставимы с таковыми у пациентов без кальциноза шунтированных коронарных артерий.**Ключевые слова:** кальциноз коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование.**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы № 81 по Государственному заданию №: АААА-А18-118022290040-7.

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ФГБУ НМИЦ Кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Акчури Р.С. — академик РАН, профессор, зам. генерального директора по хирургии, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-2105-8258, Ширяев А.А. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, руководитель лаборатории микрохирургии сердца и сосудов отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-3325-9743, Васильев В.П. — к.м.н., с.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-2297-6026, Галаяутдинов Д.М. — к.м.н., с.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0257-1398, Власова Э.Е. — к.м.н., с.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2925-244X, Федотенков И.С. — к.м.н., зав. кабинетом МСКТ, врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0003-1387-8958, Курбанов С.К. — аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-7767-1695, Майоров Г.Б.\* — аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-8414-8296.

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

ДИ — доверительный интервал, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, ККА — кальциноз коронарных артерий, КЦКА — кальциноз целевых коронарных артерий, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОШ — отношение шансов, ПИМ — периоперационный инфаркт миокарда.

**Рукопись получена** 24.12.2019**Рецензия получена** 01.02.2020**Принята к публикации** 20.02.2020**Для цитирования:** Акчури Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галаяутдинов Д.М., Власова Э.Е., Федотенков И.С., Курбанов С.К., Майоров Г.Б. Особенности и госпитальные результаты коронарного шунтирования у пациентов с кальцинозом целевых коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3687. doi:10.15829/1560-4071-2020-3687**Features and hospital outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with calcification of target coronary arteries**

Akchurin R. S., Shiryayev A. A., Vasiliev V. P., Galyautdinov D. M., Vlasova E. E., Fedotenkov I. S., Kurbanov S. K., Mayorov G. B.

**Aim.** To compare strategy and early results of coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with and without calcification of target coronary arteries (TCA).**Material and methods.** The prospective study analyzed the data of patients (n=462) who underwent elective isolated CABG in 2017-2018 using cardiopulmonary bypass and microsurgery. Two groups were distinguished: group 1 — patients with TCA calcification (n=108), group 2 — patients without TCA calcification (n=354). In cases where the distal coronary artery lesion did not allow standard bypass grafting, additional complex anastomoses were provided. A comparison of intraoperative parameters and early results of CABG was carried out.**Results.** In groups 1 and 2, the revascularization index did not differ significantly and was 4,5 and 4,3, respectively. The frequency of complex surgical interventions in group 1 was higher: for example, 'Y' grafts were used in groups 1 and 2, respectively, in 32% (35/108) and 12% (44/354),  $p < 0,05$ ; sequential anastomoses — in 14% (15/108) and 7% (26/354),  $p < 0,05$ ; prolonged patch-angioplasty — in 21% (23/108) and 5% (16/354),  $p < 0,05$ ; anastomoses with arteries  $< 1,5$  mm in diameter — in 33% (36/108) and 4% (14/354),  $p < 0,05$ ; coronary endarterectomy — in 17% (18/108) and 5% (16/354),  $p < 0,05$ , respectively. The duration of cardiopulmonary bypass was longer in group 1. At the same time, the hospital clinical results did not differ significantly: mortality was not registered; the frequency

of perioperative myocardial infarction was 1,8% (group 1) and 1,1% (group 2); the need for inotropes, frequency of arrhythmia, length of stay in the intensive care unit and hospital were similar; there were no cases of in-hospital angina recurrence. **Conclusion.** CABG in patients with calcification of TCA is associated with surgical challenges and need for complex adjunct techniques. Nevertheless, complete surgical revascularization is real in these cases, and the hospital results are comparable to those in patients without calcification.

**Key words:** coronary artery calcinosis, coronary artery disease, coronary artery bypass grafting.

**Relationships and Activities.** The study was performed within the research work № 81 under the State Assignment № AAAA-A18-118022290040-7.

A. L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Akchurin R. S. ORCID: 0000-0002-2105-8258, Shiryayev A. A. ORCID: 0000-0002-3325-9743, Vasiliev V. P. ORCID: 0000-0002-2297-6026, Galyautdinov D. M. ORCID: 0000-0002-0257-1398, Vlasova E. E. ORCID: 0000-0003-2925-244X, Fedotenkov I. S. ORCID: 0000-0003-1387-8958, Kurbanov S. K. ORCID: 0000-0001-7767-1695, Mayorov G. B. \* ORCID: 0000-0001-8414-8296.

\*Corresponding author:  
mayorovgarma@mail.ru

**Received:** 24.12.2019 **Revision Received:** 01.02.2020 **Accepted:** 20.02.2020

**For citation:** Akchurin R. S., Shiryayev A. A., Vasiliev V. P., Galyautdinov D. M., Vlasova E. E., Fedotenkov I. S., Kurbanov S. K., Mayorov G. B. Features and hospital outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with calcification of target coronary arteries. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3687. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3687

Широкое внедрение в клиническую практику эндоваскулярных методов и современного медикаментозного лечения ишемической болезни сердца привело к тому, что в последние годы хирурги все чаще оперируют пожилых пациентов, имеющих тяжелое поражение коронарных артерий (КА), стентирование (в т.ч. — повторное) в анамнезе и множество сопутствующих заболеваний. Наличие у пациентов артериальной гипертензии, ожирения, дислипидемии, гипергликемии, семейной предрасположенности, хронических заболеваний почек, высокого уровня фибриногена, повышенного уровня С-реактивного белка обуславливает увеличение риска развития кальциноза КА [1]. Wang F, et al. (2018) представляют в своей работе результаты, демонстрирующие распространенность кальциноза коронарных артерий (ККА) более чем у 90% мужчин и более чем у 67% женщин в возрастной когорте старше 70 лет [2].

Кальциноз КА у больных ишемической болезнью сердца ассоциирован с развитием осложнений и неудовлетворительными клиническими результатами при проведении чрескожного коронарного вмешательства даже при использовании стентов нового поколения [3]. Коронарное шунтирование (КШ) предполагает одинаковую эффективность у пациентов с простой или сложной анатомией поражения, в обход которого создается новый сосуд. Тем не менее, в опубликованных исследованиях авторы определяют выраженный кальциноз как независимый предиктор худших результатов после операции. В работе Ertelt K, et al. (2013) с периодом наблюдения 1 год анализируются результаты КШ у 755 пациентов с острым коронарным синдромом, которые были включены в исследование ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial). Авторами было отмечено, что показатели летальности и частота перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) после перенесенного КШ у пациентов с ККА были выше по сравнению с пациентами, не имеющими кальцинированного поражения коронарного русла, практически в 3 раза: годовая летальность составила 11,8% vs

4,5%,  $p=0,006$ , а частота ИМ — 31,1% vs 16,4%,  $p=0,006$  [4]. Такой уровень летальности значительно превышает публикуемый в результатах современных рандомизированных исследований уровень в общей группе оперированных: 3,5% — Surruys PW, et al., SYNTAX trial (2009); 4,2% — Farkouh ME, et al., FREEDOM trial (2012) [5, 6]. Аналогичные результаты описаны в работе Bourantas CV, et al. (2015): у пациентов с выраженным ККА, включенных в исследование SYNTAX и реестр SYNTAX CABG, наблюдалась более высокая 5-летняя смертность: 17,1% vs 9,9% в общей группе,  $p<0,001$ , однако различия в частоте неблагоприятных нефатальных сердечно-сосудистых событий не достигли достоверности (26,8% vs 21,8%,  $p=0,057$ ) [7]. Стоит отметить, что более высокая смертность, а также развитие осложнений в группах с ККА могут трактоваться как следствие более тяжелого коморбидного фона (почечная недостаточность, гипертония), а также частого в этих случаях мультифокального атеросклеротического поражения. Выраженный ККА признан достоверным фактором увеличения смертности и частоты сердечно-сосудистых событий после КШ [4]. Авторами признается, что тяжелое кальцинированное поражение коронарных сосудов обуславливает технические сложности при выполнении дистальных анастомозов, увеличивает время операции, может привести к диссекции стенки сосуда, дистальной эмболии, невозможности провести реваскуляризацию без эндартерэктомии; все эти факторы, возможно, предопределяют неудовлетворительные результаты [8].

К ограничениям вышеуказанных исследований следует отнести следующее: характеристика кальциноза проводилась на основе ангиографических данных без использования высокочувствительных методов исследования, таких как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) КА, внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография; авторы не упоминали о стремлении и/или достижении полной реваскуляризации; отсутствует информация о выборе оптимальной тактики



хирургического лечения при скомпрометированном кальцинозом коронарном русле.

Настоящее исследование предпринято с целью изучения прогностического значения кальциноза целевых коронарных артерий (КЦКА) на основании оценки ранних результатов КШ в относительно однородных группах пациентов при полной реваскуляризации миокарда.

### Материал и методы

В проспективное сравнительное исследование включены 462 пациента, которым в период 2017-2018 гг в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России было выполнено плановое изолированное КШ. По данным коронароангиографии (КАГ), пациенты были разделены на 2 группы: группу 1 сформировали 108 пациентов с КЦКА, группа 2 состояла из 354 пациентов без кальциноза в зоне планируемых анастомозов. Анализ ангиографических данных с определением выраженности кальциноза (а также оценка коронарного русла по шкале SYNTAX) осуществлялся тремя независимыми экспертами. Целевая артерия считалась кальцинированной, если при рентгеноскопии без контраста определялись рентген-положительные образования (кальцификаты) на уровне значимых стенозов (окклюзий) и дистальнее в планируемом для шунтирования сосуде. В сомнительных случаях и/или при расхождении мнений экспертов (у 48 больных) проводили МСКТ. В этой подгруппе было проведено сравнение диагностических возможностей КАГ и контрастной МСКТ с использованием шкалы тяжести поражения КА по среднему количеству вовлеченных сегментов с кальцинозом на пациента (segment involvement score) [9]. Для оценки коронарного русла по сегментам была применена 16-сегментная классификация КА, предложенная Американской Ассоциацией Кардиологов [10]. При диаметре дистального русла менее разрешающей способности МСКТ оборудования ( $<1,5$  мм) применяли бесконтрастную методику для определения содержания кальция в пораженном сосуде или его сегменте (lesion and vessel specific coronary artery calcium score) [11]. Пациенты с кальцинозом, но без значимого стеноза КА, были отнесены ко 2 группе.

Для снижения влияния технических факторов КШ всем пациентам выполнялось стандартно, в условиях искусственного кровообращения (ИК), холодной кардиopleгии и с применением микрохирургической техники. У подавляющего большинства пациентов для реваскуляризации миокарда была использована левая внутренняя грудная артерия. Во всех случаях применялась тактика полной реваскуляризации по критериям исследования SYNTAX, а также принцип реваскуляризации всех трех основных коронарных бассейнов при трехсосудистых поражениях [12]. Всем пациентам, начиная с первых суток

после операции, назначалась антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой в дозировке 100 мг. В случае выполнения коронарной эндартерэктомии проводилась антикоагулянтная терапия в виде инфузии нефракционированного гепарина с началом через 6-12 ч после операции и достижением целевых значений активированного времени свертывания (150-170 сек) с последующим переходом на варфарин с достижением международного нормализованного отношения 2,0-3,0 длительностью не менее 6 мес. Всем пациентам без исключения назначалась терапия статинами: наиболее часто аторвастатином 20-80 мг/сут. и розувастатином 10-20 мг/сут.

Критериями исключения были: а) значительно сниженная сократительная способность миокарда левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса ЛЖ  $<35\%$ ), б) клапанная патология, требующая хирургической коррекции, в) наличие аневризмы ЛЖ, г) ИМ давностью  $<1,5$  мес., д) ранее перенесенные операции на сердце.

Проведенный анализ ранних результатов КШ основан на оценке и сравнении интраоперационных показателей, потребности в инотропной поддержке и её длительности, частоты развития периоперационного ИМ (ПИМ), летальности, а также параметров, характеризующих послеоперационное восстановление. ПИМ (ИМ 5 типа) диагностировался согласно критериям, описанным в 4-м универсальном определении ИМ клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов [13].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 10.0. При распределении, близком к нормальному, переменные представлены в виде среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD). Для клинически значимых эффектов рассчитывали относительный риск с его 95% доверительным интервалом (ДИ). При сравнении двух независимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, для сравнения долей — критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Средний возраст пациентов в группах 1 и 2 достоверно не различался и составил  $63,4 \pm 7,9$  и  $64,5 \pm 8,5$  лет, соответственно; подавляющее большинство пациентов в обеих группах составляли мужчины. Досто-

Таблица 1

## Клинико-функциональная характеристика пациентов

| Показатель                           | Группа 1 (n=108) | Группа 2 (n=354) | p     |
|--------------------------------------|------------------|------------------|-------|
| Мужчины (%)                          | 79 (73,1%)       | 270 (76,3%)      | н.д.  |
| Индекс массы тела (M±SD)             | 28,1±3,5         | 28±4,2           | н.д.  |
| Возраст (M±SD)                       | 63,4±7,9         | 64,5±8,5         | н.д.  |
| Стенокардия II ФК, n (%)             | 11 (10,2%)       | 26 (7,3%)        | н.д.  |
| Стенокардия III ФК, n (%)            | 69 (63,9%)       | 245 (69,3%)      | н.д.  |
| Стенокардия IV ФК, n (%)             | 16 (14,8%)       | 47 (13,2%)       | н.д.  |
| Нестабильная стенокардия, n (%)      | 7 (6,5%)         | 16 (4,5%)        | н.д.  |
| Безболевая ишемия, n (%)             | 5 (4,6%)         | 20 (5,7%)        | н.д.  |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)   | 53 (49,1%)       | 185 (52,2%)      | н.д.  |
| Фракция выброса, (M±SD)              | 57,7±5,3         | 58,2±7,2         | н.д.  |
| Клинические признаки НК >2 ФК, n (%) | 22 (24,7%)       | 42 (16,3%)       | н.д.  |
| Курение в анамнезе, n (%)            | 41 (37,9%)       | 142 (40,1%)      | н.д.  |
| Артериальная гипертензия, n (%)      | 92 (85,2%)       | 268 (75,7%)      | н.д.  |
| Мультифокальный атеросклероз, n (%)  | 47 (43,5%)       | 92 (25,9%)       | <0,05 |
| Сахарный диабет, n (%)               | 34 (31,5%)       | 77 (21,7%)       | <0,05 |
| ХБП ≤3А, n (%)                       | 6 (5,5%)         | 10 (2,8%)        | н.д.  |
| НМК в анамнезе, n (%)                | 11 (10,2%)       | 9 (2,5%)         | <0,05 |
| STS score (M±SD)                     | 0,8±0,4          | 0,7±0,3          | н.д.  |

**Сокращения:** н.д. — недостоверно, НК — нарушение кровообращения, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, STS score — шкала оценки хирургического риска, связанного с аорто-коронарным шунтированием.

Таблица 2

## Предоперационная ангиографическая характеристика

| Показатель                      | Группа 1 (n=108) | Группа 2 (n=354) | p    |
|---------------------------------|------------------|------------------|------|
| Трехсосудистое поражение, n (%) | 106 (98,1%)      | 345 (97,5%)      | н.д. |
| Поражение ствола ЛКА, n (%)     | 17 (15,7%)       | 51 (14,4%)       | н.д. |
| SYNTAX-score (M±SD)             | 36±3,7           | 32±3,6           | н.д. |
| ЧКВ в анамнезе                  | 23 (21,3%)       | 73 (20,6%)       | н.д. |

**Сокращения:** ЛКА — левая коронарная артерия, н.д. — недостоверно, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

верных различий между группами по большинству исходных клинических характеристик не наблюдалось. Однако среди пациентов с кальцинозом достоверно чаще выявлялись мультифокальный атеросклероз, сахарный диабет и перенесенные нарушения мозгового кровообращения. Тем не менее, показатели риска хирургического вмешательства, оцененные по шкале STS, в группах были близкими по значению. Демографическая и клинико-функциональная характеристика обследуемых пациентов представлена в таблице 1.

По данным предоперационной КАГ (табл. 2) во всех случаях отмечены множественные поражения КА. Доля больных со стенозами ствола левой КА и величина SYNTAX-score в группах не отличались. Следует отметить, что >20% пациентов в каждой группе — это больные с рецидивом стенокардии после чрескожного коронарного вмешательства.

Анализ локализации кальциноза показал, что в большинстве случаев кальцинированное поражение присутствовало в бассейнах трех основных КА. Общее количество кальцинированных целевых сосудов у 108 пациентов составило 248, в 58 случаях отмечено трехсосудистое дистальное поражение.

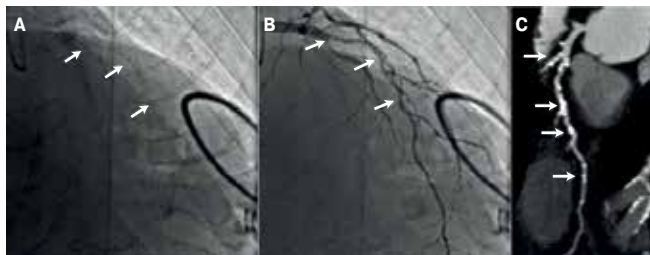
Однососудистое кальцинированное поражение отмечено у 26 пациентов, при этом в подавляющем большинстве (20 случаев) это была передняя нисходящая артерия.

Сравнение двух рентгенологических методов в группе численностью 48 пациентов, которым проведены и КАГ, и МСКТ, показало, что среднее количество выявленных сегментов кальциноза при МСКТ оказывается достоверно больше, чем при КАГ ( $8,02 \pm 2,6$  и  $6,02 \pm 2,3$ , соответственно,  $p < 0,05$ ). На рисунке 1 представлено сопоставление изображений, которые были получены при КАГ и МСКТ, демонстрирующее преимущества МСКТ при выявлении дистальных кальцинатов.

Проведен анализ частоты использования дополнительных технических приемов при формировании анастомозов. В группе с кальцинозом КА (группа 1) достоверно чаще были применены сложные хирургические вмешательства: искусственные Y-образные конструкции ( $32,4\%$  vs  $12,4\%$ ; отношение шансов (ОШ)  $3,4$ ; 95% ДИ  $2,0-5,7$ ;  $p=0,00005$ ), секвенциальные анастомозы ( $13,9\%$  vs  $7,3\%$ ; ОШ  $2,0$ ; 95% ДИ  $1,0-4,0$ ;  $p=0,03$ ), пролонгированная шунт-пластика ( $21,3\%$  vs  $4,5\%$ ; ОШ  $5,7$ ; 95% ДИ  $2,9-11,3$ ;  $p=0,0005$ ),

шунтирование мелких ( $<1,5$  мм) КА (33,3% vs 4%; ОШ 12,4; 95% ДИ 6,2-23,7;  $p=0,00005$ ) и энarterэктомия из КА (12,9% vs 4,8%; ОШ 2,9; 95% ДИ 1,4-6,2;  $p=0,003$ ). По итогам в обеих группах КШ характеризовалось равнозначным и достаточно высоким индексом реваскуляризации. Использование сложных хирургических методик в 1 группе повлекло за собой увеличение времени ИК ( $103\pm 24$  мин vs  $90\pm 27$  мин,  $p<0,05$ ) и ишемии миокарда ( $72\pm 18$  мин vs  $59\pm 19$  мин,  $p<0,05$ ). Несмотря на это, госпитальные резуль-

таты не имели достоверных межгрупповых различий. Интраоперационные показатели и госпитальные результаты изучаемых групп представлены в таблицах 3 и 4. В послеоперационном периоде все больные получали антитромбоцитарную терапию (аспирин), в случае энarterэктомии — дополнительно варфарин; всем также назначались статины в дозе, зависящей от уровня липидов. Приверженность к терапии статинами (88,9% vs 90,2%,  $p>0,05$ ) и антиагрегантами (95,1% vs 91,7%,  $p>0,05$ ) в обеих группах значимо не отличалась.



**Рис. 1.** А. КАГ до введения контраста. Стрелками отмечен кальциноз в проксимальной и средней части передней нисходящей артерии (ПНА). В. КАГ с контрастом. Стрелками отмечены стеноз в проксимальной части и неровные контуры в средней части ПНА. С. мультипланарная реконструкция при МСКТ ПНА. Стрелками отмечены кальциноз в проксимальной части, выраженный кальциноз в средней части и единичные кальцинаты в дистальной части ПНА.

## Обсуждение

В настоящей работе дистальный ККА рассматривается как проблема, требующая индивидуального подхода к диагностике и определению тактики операций. Благодаря применению специализированных методик выполнения дистальных анастомозов у пациентов с кальцинозом и плохим дистальным руслом мы достигли полной реваскуляризации и смогли получить хорошие госпитальные клинические результаты. Ранние результаты операций у пациентов с кальцинозом и без КЦКА оказались сходными: госпитальная летальность не зарегистрирована, частота кровотечений и рестернотомии была сопо-

Таблица 3

### Интраоперационные показатели

| Показатель                                                     | Группа 1 (n=108) | Группа 2 (n=354) | p       |
|----------------------------------------------------------------|------------------|------------------|---------|
| Средний индекс реваскуляризации (M±SD)                         | 4,5±0,8          | 4,3±0,5          | н.д.    |
| Использование операционного микроскопа, n (%)                  | 108 (100%)       | 354 (100%)       | н.д.    |
| Использование ЛВГА, n (%)                                      | 104 (96,3%)      | 351 (99,1%)      | н.д.    |
| Использование ПВГА, n (%)                                      | 7 (6,5%)         | 38 (10,7%)       | н.д.    |
| Анастомозы с коронарными артериями $<1,5$ мм в диаметре, n (%) | 36 (33,3%)       | 14 (4%)          | $<0,05$ |
| Энarterэктомия из коронарных артерий, n (%)                    | 14 (12,9%)       | 17 (4,8%)        | $<0,05$ |
| Пролонгированная шунт-пластика, n (%)                          | 23 (21,3%)       | 16 (4,5%)        | $<0,05$ |
| Секвенциальное шунтирование, n (%)                             | 15 (13,9%)       | 26 (7,3%)        | $<0,05$ |
| Y-образные конструкции, n (%)                                  | 35 (32,4%)       | 44 (12,4%)       | $<0,05$ |
| Ишемия миокарда, мин (M±SD)                                    | 72±18            | 59±19            | $<0,05$ |
| Длительность ИК, мин (M±SD)                                    | 103±24           | 90±27            | $<0,05$ |

**Сокращения:** ИК — искусственное кровообращение, ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия, н.д. — недостоверно, ПВГА — правая внутренняя грудная артерия.

Таблица 4

### Госпитальные результаты

| Показатель                                        | Группа 1 (n=108) | Группа 2 (n=354) | p    |
|---------------------------------------------------|------------------|------------------|------|
| Кровотечение (рестернотомия), n (%)               | 4 (3,7%)         | 14 (3,9%)        | н.д. |
| Пролонгированная ИВЛ ( $>24$ ч), n (%)            | 2 (1,8%)         | 5 (1,4%)         | н.д. |
| Средний койко-день в ОАиР (M±SD)                  | 2,25±0,8         | 2,1±0,7          | н.д. |
| Длительная инотропная поддержка ( $>24$ ч), n (%) | 4 (3,7%)         | 10 (2,8%)        | н.д. |
| Периоперационный инфаркт миокарда, n (%)          | 2 (1,8%)         | 4 (1,1%)         | н.д. |
| Преходящая энцефалопатия, n (%)                   | 10 (9,2%)        | 31 (8,7%)        | н.д. |
| Нарушение мозгового кровообращения, n (%)         | 2 (1,8%)         | 3 (0,8)          | н.д. |
| Нарушения ритма сердца, n (%)                     | 23 (21,3%)       | 74 (20,9%)       | н.д. |
| Послеоперационный койко-день (M±SD)               | 9,7±3,6          | 8,8±2,4          | н.д. |
| Госпитальная летальность, n (%)                   | 0                | 0                | н.д. |

**Сокращения:** ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОАиР — отделение анестезиологии и реанимации, н.д. — недостоверно.

ставимой, частота периоперационного ИМ — сходной. Все пациенты, перенесшие нефатальный ПИМ, к концу госпитального периода были клинически стабильными и выписаны без признаков недостаточности кровообращения. Необходимость в длительной (>24 ч) инотропной поддержке, а также в пролонгированной (>24 ч) искусственной вентиляции легких в группах была аналогичной. Частота нарушений ритма сердца, длительность пребывания в отделении реанимации и длительность госпитализации достоверно не различались. Нарушения мозгового кровообращения по типу лакунарных инсультов развились у 2 пациентов 1 группы, в обоих случаях имел место исходный неврологический дефицит. Случаев возобновления стенокардии в госпитальный период не отмечено.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что применение при КШ дополнительных хирургических методик с достижением максимально полной реваскуляризации у больных с кальцинированным поражением обеспечивает такую же эффективность и безопасность, как при стандартном КШ, проводимом больным с локальными стенозами КА без кальциноза. Это отличает наши данные от ранее продемонстрированных в работах Ertelt K, et al. (2013) [4] и Bourantas CV, et al. (2015) [7]. В этих исследованиях кальциноз оценивался на основе ангиографических данных без использования МСКТ КА. Однако стало очевидным, что КАГ обладает более высокой специфичностью, но более низкой чувствительностью по сравнению с МСКТ при определении ККА. МСКТ КА, являясь неинвазивным методом диагностики, обладает и высокой чувствительностью, и высокой специфичностью при верификации ККА. В относительно небольшой серии наблюдений (48 случаев) нами отмечены значительные преимущества

контрастной и бесконтрастной МСКТ для описания дистального русла кальцинированных артерий. Так или иначе, оба метода имеют свои плюсы и минусы, поэтому в сложных и сомнительных случаях считаем важным их совместное использование; это позволит детализировать картину поражения коронарного русла и индивидуализировать тактику и объем вмешательства. Мы предполагаем включение МСКТ в протокол необходимых обследований в тех случаях, когда пациенту с ККА планируется инвазивное лечение.

Настоящее исследование имеет короткий период наблюдения. Вне сомнений, требуется дальнейшее изучение вопроса с оценкой годичных и отдаленных результатов. Проблема в целом нуждается в более широком рассмотрении: до настоящего времени не проведено рандомизированных многоцентровых исследований и нет практических рекомендаций по тактике обследования и лечения этой категории пациентов, хотя очевидно увеличение их количества в перспективе.

### Заключение

КШ при КЦКА предполагает более частое применение сложных реконструктивных вмешательств, эндартерэктомий, анастомозов с мелкими КА по сравнению со стандартной коронарной хирургией. Достигнутая при помощи такой тактики и прецизионной техники полная реваскуляризация миокарда у пациентов с кальцинозом позволяет получить госпитальные результаты операций, достоверно не отличающиеся от результатов КШ у больных без выраженного дистального коронарного кальциноза.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы № 81 по Государственному заданию №: АААА-А18-118022290040-7.

### Литература/References

- McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(15):1643-53. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.035.
- Wang F, Rozanski A, Dey D, et al. Age- and gender-adjusted percentiles for number of calcified plaques in coronary artery calcium scanning. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;S1934-5925(18)30308-3. doi:10.1016/j.jcct.2018.12.001.
- Copeland-Halperin RS, Baber U, Aquino M, et al. Prevalence, correlates, and impact of coronary calcification on adverse events following PCI with newer-generation DES: Findings from a large multiethnic registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;91(5):859-66. doi:10.1002/ccd.27204.
- Ertelt K, G  n  reux P, Mintz GS, et al. Impact of the severity of coronary artery calcification on clinical events in patients undergoing coronary artery bypass grafting (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial). *Am J Cardiol*. 2013;112(11):1730-7. doi:10.1016/j.amjcard.2013.07.038.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72. doi:10.1056/NEJMoa0804626.
- Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84. doi:10.1056/NEJMoa1211585.
- Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S, et al. Prognostic Implications of Severe Coronary Calcification in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery: An Analysis of the SYNTAX Study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(2):199-206. doi:10.1002/ccd.25545.
- Head SJ, Mack MJ, Holmes DR Jr, et al. Incidence, predictors and outcomes of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: a subgroup analysis of 3-year SYNTAX data. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(3):535-41. doi:10.1093/ejcts/ezr105.
- Ayoub C, Erthal F, Abdelsalam MA, et al. Prognostic value of segment involvement score compared to other measures of coronary atherosclerosis by computed tomography: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(4):258-67. doi:10.1016/j.jcct.2017.05.001.
- Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4 Suppl):5-40. doi:10.1161/01.CIR.51.4.5.
- Qian Z, Anderson H, Marvasti I, et al. Lesion- and vessel-specific coronary artery calcium scores are superior to whole-heart Agatston and volume scores in the diagnosis of obstructive coronary artery disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2010;4(6):391-9. doi:10.1016/j.jcct.2010.09.001.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):618-51. doi:10.1161/CIR.0000000000000617.



**Влияние поздней реваскуляризации инфаркт-ответственной коронарной артерии на прогноз при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST**Фролов А. А.<sup>1</sup>, Кузьмичев К. В.<sup>2</sup>, Починка И. Г.<sup>1,2</sup>, Шарабрин Е. Г.<sup>2</sup>, Савенков А. Г.<sup>1</sup>**Цель.** Оценить влияние реваскуляризации инфаркт-ответственной коронарной артерии (ИОА) за пределами 48 ч от начала ангинозного статуса на прогноз при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST).**Материал и методы.** Из 1172 пациентов, поступивших в "ГКБ № 13" в 2018 г с диагнозом ИМнST, в ретроспективное исследование включено 43 пациента (4%). Критериями включения были госпитализация за пределами 48 ч от начала симптомов, отсутствие клинических признаков ишемии миокарда, сохраняющаяся полная окклюзия ИОА по данным ангиографии. Средний возраст исследуемых составил 61,3±10,6 год, 34 (79%) мужчины и 9 (21%) женщины. В зависимости от выбранной лечебной тактики выделены группы чрескожного коронарного вмешательства ("ЧКВ", n=22) и медикаментозной терапии ("МТ", n=21). Группы не различались по основным показателям, кроме выраженности коронарного атеросклероза по SYNTAX score: 14,0 [11,0;19,5] баллов в группе "ЧКВ" по сравнению с 26,0 [16,5;31,0] баллами в группе "МТ", p=0,009. На момент окончания стационарного лечения пациентам выполняли эхокардиографию. В ходе госпитализации и в течение 12 мес. после нее отслеживали развитие смерти и инфаркта миокарда.**Результаты.** На госпитальном этапе скончались 2 пациента (4,7%; в каждой группе по одному, p=1,00). Рецидивирующих госпитальных инфарктов зарегистрировано не было. Фракция выброса левого желудочка в группе "ЧКВ" составила 50 [46;54]%, в группе "МТ" — 43 [38;50]%, p=0,01. Из 43 включенных пациентов отследить отдаленные исходы удалось у 32 (74%). Среди них в инвазивной группе умер 1 (5,8%) больной, в группе консервативного лечения скончались 6 (33,3%) пациентов, p=0,04. Суммарно смерть или вновь развившийся инфаркт миокарда в группе "ЧКВ" отмечены у 2 (12%) больных, в группе "МТ" у 5 (33%), p=0,14.**Заключение.** Реваскуляризация полностью окклюзированной ИОА у стабильных больных ИМнST за пределами 48 ч от начала симптомов ассоциирована с более высокой фракцией выброса левого желудочка на госпитальном этапе и снижением частоты смерти в течение 12 мес.**Ключевые слова:** инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, поздняя реваскуляризация, чрескожное коронарное вмешательство, инфаркт-ответственная коронарная артерия.**Отношения и деятельность:** нет.<sup>1</sup>ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района, Нижний Новгород; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

Фролов А. А. — к.м.н., врач рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7228-7563, Кузьмичев К. В. — студент 6 курса, ORCID: 0000-0002-1513-0313, Починка И. Г. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением; доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5709-0703, Шарабрин Е. Г. — д.м.н., профессор кафедры рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-5326-7233, Савенков А. Г. — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2990-4495.

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

ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИОА — инфаркт-ответственная коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, МТ — медикаментозная терапия, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, MACE — серьезные нежелательные кардиальные события (от англ. major adverse cardiac events).

**Рукопись получена** 18.03.2020**Рецензия получена** 14.04.2020**Принята к публикации** 21.04.2020**Для цитирования:** Фролов А. А., Кузьмичев К. В., Починка И. Г., Шарабрин Е. Г., Савенков А. Г. Влияние поздней реваскуляризации инфаркт-ответственной коронарной артерии на прогноз при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3796. doi:10.15829/1560-4071-2020-3796**Effect of late culprit coronary artery revascularization on prognosis of patients with ST-elevation myocardial infarction**Frolov A. A.<sup>1</sup>, Kuzmichev K. V.<sup>2</sup>, Pochinka I. G.<sup>1,2</sup>, Sharabrin E. G.<sup>2</sup>, Savenkov A. G.<sup>1</sup>**Aim.** To evaluate the effect of culprit coronary artery revascularization after 48 hours from the symptoms' onset on the prognosis of patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI).**Material and methods.** Of the 1172 patients admitted to City Clinical Hospital № 13 in 2018 due to STEMI, 43 patients (4%) were included in the retrospective study. There were following inclusion criteria: hospitalization after 48 hours from the symptoms' onset, no clinical signs of myocardial ischemia, and complete coronary artery occlusion according to angiography. The mean age of the subjects was 61,3±10,6 years, 34 (79%) men and 9 (21%) women. The subjects were divided into two groups: group 1 (n=22) — management with percutaneous coronary intervention (PCI), group 2 (n=21) — management with medications. The groups differ only in the severity of coronary atherosclerosis according to SYNTAX score: group 1 — 14,0 [11,0; 19,5], group 2 — 26,0 [16,5; 31,0] (p=0,009). At the end of inpatient

treatment, patients underwent echocardiography. Death and myocardial infarction were monitored during hospitalization and for 12 months after discharge.

**Results.** During hospitalization, 2 patients died (4,7%; one in each group, p=1,00). No recurrent MI were reported. The left ventricular ejection fraction in the PCI group was 50 [46; 54] %, in the group with drug therapy — 43 [38; 50] % (p=0,01). Out of 43 included patients, long-term outcomes were followed up in 32 (74%). Among them, 1 (5,8%) patient died in group 1, 6 (33,3%) patients — in group 2 (p=0,04). In total, death or recurrent MI in the first group was observed in 2 (12%) patients, in the second group — in 5 (33%) patients (p=0,14).**Conclusion.** Revascularization of a fully occluded culprit coronary artery in stable patients with STEMI after 48 hours of symptoms' onset is associated with a higher inhospital left ventricular ejection fraction and a decrease in 12-month mortality.



**Key words:** ST-elevation myocardial infarction, late revascularization, percutaneous coronary intervention, culprit coronary artery.

\*Corresponding author:  
frolov-al-al@yandex.ru

**Relationships and Activities:** none.

**Received:** 18.03.2020 **Revision Received:** 14.04.2020 **Accepted:** 21.04.2020

<sup>1</sup>City Clinical Hospital № 13, Nizhny Novgorod; <sup>2</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.

**For citation:** Frolov A. A., Kuzmichev K. V., Pochinka I. G., Sharabrin E. G., Savenkov A. G. Effect of late culprit coronary artery revascularization on prognosis of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3796. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3796

Frolov A. A.\* ORCID: 0000-0001-7228-7563, Kuzmichev K. V. ORCID: 0000-0002-1513-0313, Pochinka I. G. ORCID: 0000-0001-5709-0703, Sharabrin E. G. ORCID: 0000-0001-5326-7233, Savenkov A. G. ORCID: 0000-0003-2990-4495.

Выполнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в максимально ранние сроки от начала ангинозного статуса является обязательным этапом современной лечебной стратегии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [1]. Проведение ЧКВ в течение первых 12 ч ассоциировано с наилучшим прогнозом, однако реализации данной лечебной тактики препятствуют различные социальные и логистические проблемы, которые сохраняются несмотря на предпринимаемые усилия. По данным разных авторов ~35% пациентов поступают в больницу за пределами 12-часового терапевтического окна [2]. Проблему позднего выполнения ЧКВ частично позволяет решить догоспитальная системная тромболитическая терапия, однако фармакоинвазивная стратегия также имеет временные ограничения [1].

Согласно современным клиническим рекомендациям, за пределами оптимального 12-часового окна выделяют еще два временных интервала: 12-48 ч и >48 ч. Считается, что реваскуляризация инфаркт-ответственной коронарной артерии (ИОА) у стабильных больных в течение первых 2 суток во многих случаях оправдана, а в более поздние сроки не рекомендована [3]. В условиях сохраняющейся ишемии выполнение ЧКВ обосновано вне зависимости от времени, прошедшего с начала симптомов [3].

Основу описанной стратегии во многом определили 2 крупных рандомизированных клинических исследования: BRAVE-2 (2005г) [4] и Occluded Artery Trial (2006г) [5, 6]. Однако за время, прошедшее с момента их окончания, реальная клиническая практика претерпела существенные изменения, что ставит под вопрос актуальность сделанных в них выводов. Относительно низкий интерес научного сообщества к проблеме поздней реперфузии и отсутствие крупных актуальных исследований, вероятно, можно объяснить тем, что в течение последних 15 лет логистика лечения ИМпST была существенно улучшена, что привело к значительному снижению числа поздно поступающих пациентов [7]. Несмотря на это, некоторые больные продолжают госпитализироваться в интервенционный стационар за пределами 48 ч от начала ангинозного статуса [2, 8], что свидетельствует

о сохраняющейся актуальности данной научной проблемы.

В настоящей статье представлен ретроспективный анализ результатов поздней реваскуляризации стабильных пациентов с ИМпST в рутинной практике крупного ЧКВ-центра, проводятся разбор существующей доказательной базы по теме работы и оценка имеющихся перспектив в вопросе изменения текущей лечебной тактики.

Цель: оценить влияние реваскуляризации ИОА за пределами 48 ч от начала ангинозного статуса на прогноз при ИМпST.

### Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование. Критериями включения были: 1) подтвержденный ИМпST, 2) поступление в рентгеноперационную для выполнения селективной коронарографии за пределами 48 ч от начала ангинозного статуса, 3) отсутствие клинических и электрокардиографических признаков сохраняющейся ишемии, 4) ангиографически подтвержденная полная окклюзия ИОА (TIMI flow grade 0-1). Исключали больных с острой левожелудочковой недостаточностью и терминальной сопутствующей патологией. Из 1172 больных, поступивших в ГБУЗ НО "ГКБ № 13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода" в 2018г с диагнозом ИМпST, вышеперечисленным критериям соответствовали 43 пациента (4%). Диагноз инфаркт миокарда (ИМ) ставился на основании "Четвертого универсального определения ИМ" [9]. Средний возраст обследованных составил 61,3±10,6 лет, из них было 34 (79%) мужчины и 9 (21%) женщин. Сахарный диабет отмечен у 10 (23%) больных, предшествующий ИМ у 5 (12%). Предшествующей реваскуляризации миокарда не было ни у одного пациента.

Системная тромболитическая терапия не применялась ни в одном случае. Все пациенты получали терапию актуальными блокаторами P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов с использованием рекомендованных нагрузочных доз. При поступлении оценивались показатели гемодинамики, выполнялись электрокардиография и лабораторное тестирование в соответствии с современными стандартами. Норма для тро-

понила I составила  $<0,1$  нг/мл. По данным электрокардиографии Q-образующий ИМ был отмечен у 32 (74%) больных.

Медиана поступления больных на коронарографию составила 99,0 [72,5;239,0] ч от начала ангинозного статуса. У 22 (51%) больных причиной задержки было позднее обращение, у 21 (49%) несвоевременное направление в сосудистый центр из другого медицинского учреждения. Выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий оценивали по SYNTAX score, медиана которого в исследуемой выборке оказалась равной 17,5 [13,0;28,5] баллам. В среднем у включенных пациентов было поражено 2 [1;3] коронарных сосуда.

В 22 случаях (51% из 43 пациентов исследуемой группы) было выполнено ЧКВ. Решение о реваскуляризации принималось консилиумом врачей, который, в соответствии со стандартными операционными процедурами учреждения, обязательно собирался для каждого больного и оценивал клиническую картину, техническую сложность вмешательства и возможные риски. У всех 22 больных операция проводилась *ad hoc* и только на ИОА. Среднее количество использованных стентов — 1 [1;2], давление имплантации стента — 12 [12;14] атмосфер. Количество инфляций баллонов старались минимизировать. Феномен коронарной микрососудистой обструкции (“no-reflow”) по критериям Европейского кардиологического общества (TIMI flow grade  $<2$  и/или Myocardial blush grade  $<3$ ) [1] был отмечен у 1 (5%) пациента. В остальном 21 (95%) случае проведенное вмешательство было признано успешным.

В зависимости от выбранной лечебной тактики из исследуемой когорты пациентов были выделены группа “ЧКВ” (n=22, выполнена реваскуляризация ИОА методом ЧКВ) и группа медикаментозной терапии (МТ) — “МТ” (n=21, выбрана консервативная стратегия). Группы не различались по основным показателям, кроме количества пораженных коронар-

ных артерий: 2 [1;2] в группе “ЧКВ”, против 3 [2;3] в группе “МТ”,  $p<0,01$  (табл. 1). Хотя разница во времени, прошедшем от начала ИМ до выполнения коронарографии, была статистически не достоверной, соответствующая тенденция обращала на себя внимание. По стандартным лабораторным анализам и показателям гемодинамики статистически достоверных различий получено не было.

Перед выпиской всем пациентам проводилась эхокардиография с измерением фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) по Simpson и делалось заключение о наличии хронической сердечной недостаточности (ХСН) с оценкой функционального класса (ФК) по классификации NYHA (Нью-Йоркской Ассоциации сердца). Также на госпитальном этапе фиксировали развитие смерти и комбинации серьезных нежелательных кардиальных событий (MACE — англ. major adverse cardiac events): кардиоваскулярная смерть, нефатальный ИМ, тромбоз стента, повторная реваскуляризация ИОА.

Отдаленные результаты оценивались посредством телефонного контакта с пациентом или ближайшими родственниками. С учетом умерших на госпитальном этапе отследить отдаленные исходы удалось у 32 пациентов (74% от включенных в исследование): у 17 в группе “ЧКВ” (77% от изначальных 22), у 15 в группе “МТ” (71% от изначальных 21). Медиана времени телефонного контакта составила 393 [302;451] дня от момента выписки. В ходе опроса отмечали развитие смерти или MACE.

В течение госпитализации и после выписки из стационара все пациенты получали стандартную базисную терапию после ИМпСТ в соответствии с текущими клиническими рекомендациями. У всех отслеженных пациентов двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) в соответствии с данными при выписке рекомендациями продолжалась до 12 мес.

Количественные данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов (Me [25;75]).

Таблица 1

Сравнение исследуемых групп по основным исходным показателям

| Показатель                                                                          | Группа “ЧКВ”<br>(n=22) | Группа “МТ”<br>(n=21) | p-value |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|---------|
| Возраст, лет (M±SD)                                                                 | 59,2±10,5              | 63,5±10,5             | 0,13    |
| Мужчин/женщин, n (%)                                                                | 19 (86)/3 (14)         | 15 (71)/6 (29)        | 0,28    |
| Сахарный диабет, n (%)                                                              | 4 (18)                 | 6 (29)                | 0,49    |
| ИМ в анамнезе, n (%)                                                                | 3 (14)                 | 2 (10)                | 1,00    |
| Время от начала симптомов до коронарографии, ч (Me [25;75])                         | 84,9 [49,5;169,0]      | 121,5 [75,0;288,0]    | 0,07    |
| Q-образующий ИМ, n (%)                                                              | 14 (64)                | 18 (86)               | 0,28    |
| SYNTAX score, баллы (Me [25;75])                                                    | 14,0 [11,0;19,5]       | 26,0 [16,5;31,0]      | 0,009   |
| Тропонин I, нг/мл (Me [25;75])                                                      | 1,985 [1,275;10,820]   | 2,575 [1,650;12,470]  | 0,58    |
| Скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (Me [25;75]) | 79,3 [59,2;86,8]       | 68,4 [57,2;85,8]      | 0,52    |

**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, МТ — медикаментозная терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

**Сравнение исследуемых групп по частоте развития госпитальных исходов  
и показателям эхокардиографии, проводившейся в индексную госпитализацию**

| Показатель                                       | Группа "ЧКВ"<br>(n=22) | Группа "МТ"<br>(n=21) | p-value |
|--------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|---------|
| Госпитальная летальность, n (%)                  | 1 (4,5)                | 1 (4,8)               | 1,00    |
| MACE, n (%)                                      | 1 (5)                  | 1 (5)                 | 1,00    |
| ХСН III-IV ФК при выписке, n (%)                 | 2 (9)                  | 1 (5)                 | 1,00    |
| Фракция выброса левого желудочка, % (Ме [25;75]) | 50 [46;54]             | 43 [38;50]            | 0,01    |
| Конечно-диастолический объем, мл (Ме [25;75])    | 108 [88;145]           | 123 [95;154]          | 0,31    |

**Сокращения:** МТ — медикаментозная терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, MACE — серьезные нежелательные кардиальные события (от англ. major adverse cardiac events).

Таблица 3

**Сравнение исследуемых групп по частоте развития отдаленных исходов**

| Показатель                     | Группа "ЧКВ"<br>(n=17) | Группа "МТ"<br>(n=15) | p-value |
|--------------------------------|------------------------|-----------------------|---------|
| Смерть, n (%)                  | 1 (5,9)                | 5 (33,3)              | 0,04    |
| Смерть и нефатальный ИМ, n (%) | 2 (12)                 | 5 (33)                | 0,14    |
| MACE, n (%)                    | 4 (24)                 | 8 (53)                | 0,08    |

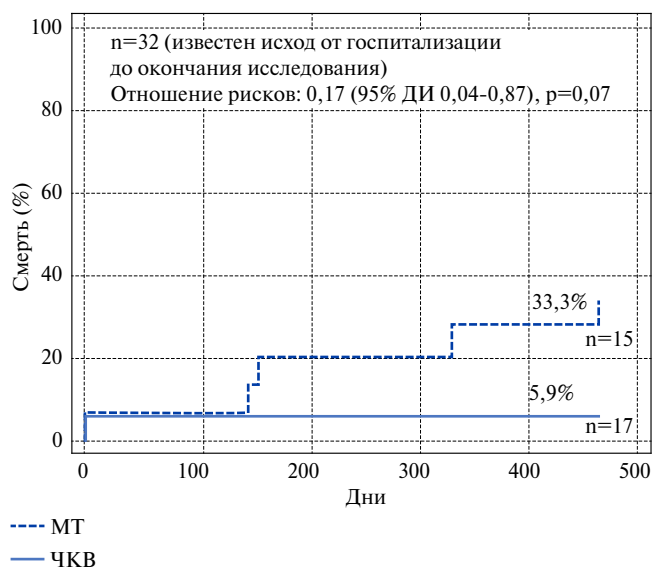
**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, МТ — медикаментозная терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, MACE — серьезные нежелательные кардиальные события (от англ. major adverse cardiac events).

Статистическая обработка проводилась с помощью программ Statistica 10.0 ("StatSoft", США) и MedCalc 11.5 ("MedCalc Software", Бельгия). Использовались: критерий Манна-Уитни, метод Хи-квадрат по Пирсону, построение кривых Каплана-Майера, логарифмический ранговый анализ, расчет отношения рисков.

### Результаты

На стационарном этапе лечения скончалось 2 пациента, госпитальная летальность составила 4,7%. Причина смерти в обоих случаях была кардиального характера. В группе "ЧКВ" один пациент скончался от прогрессирования острой левожелудочковой недостаточности после неэффективной реперфузии ("no-reflow"). В группе консервативной терапии у одной пациентки произошла внезапная остановка сердечной деятельности. Других MACE на госпитальном этапе зафиксировано не было. Развитие ХСН III ФК по итогам госпитализации было отмечено у 3 (7%) больных. Пациентов с терминальной ХСН (IV ФК) не было.

Сравнение исследуемых групп по частоте развития госпитальных исходов и показателям эхокардиографии, проводившейся в индексную госпитализацию, представлено в таблице 2. Хотя достоверных различий по частоте формирования клинически выраженной ХСН (III-IV ФК) получено не было ( $p=1,00$ ), систолическая функция ЛЖ, оцененная с помощью фракции выброса, была лучше в группе ЧКВ ( $p=0,01$ ). Конечно-диастолический объем ЛЖ,



**Рис. 1.** Наступление смерти в исследуемых группах среди пациентов с известным исходом.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, МТ — медикаментозная терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

отражающий его негативное ремоделирование, был несколько меньше в группе инвазивного лечения, однако различие не было статистически достоверным. Различий по остальным стандартным эхокардиографическим показателям получено не было.

За весь период наблюдения среди 32 пациентов с известными отдаленными исходами умерло 6 (18,8%). Смерть и нефатальный ИМ отмечены у 7 (22%) боль-

ных. Всего с момента госпитализации и до окончания наблюдения MACE зарегистрированы у 12 (38%) пациентов: кроме шести летальных исходов был отмечен один случай развития нефатального ИМ (выполнено стентирование), двум пациентам планово реваскуляризировали ИОА с помощью ЧКВ, трем было выполнено коронарное шунтирование.

Сравнение исследуемых групп по частоте развития отдаленных исходов отражено в таблице 3. Развитие всех неблагоприятных исходов чаще встречалось в группе консервативного лечения, при этом различие по частоте смерти было статистически достоверным в пользу группы “ЧКВ” ( $p=0,04$ ).

Результаты логарифмического рангового анализа кривых Каплана-Мейера по частоте смерти в группах сравнения среди 32 пациентов с известным исходом представлены на рисунке 1. Тенденция к более высокой частоте смерти в группе “МТ” была очевидной, но уровень статистической достоверности достигнут не был.

### Обсуждение

**Разбор существующей доказательной базы.** Обратимся к работам, на основании которых введены ограничения на рутинное ЧКВ за пределами 48 ч от начала симптомов у стабильных пациентов с ИМпСТ. В исследовании Occluded Artery Trial [10] было включено 2166 пациентов с диагнозом ИМпСТ и ангиографически подтвержденной полной окклюзией ИОА (TIMI flow grade 0-1). Исключению подлежали клинически тяжелые и нестабильные больные (ХСН III-IV ФК, кардиогенный шок, стенокардия в покое или тяжелая ишемия при стресс-эхокардиографии). Через 3-28 календарных дней после начала ИМ пациентов рандомизировали на группы чрескожного коронарного вмешательства (“ЧКВ”,  $n=1082$ ) и медикаментозной терапии (“МТ”,  $n=1084$ ). Период наблюдения составил 5 лет. Конечными точками были смерть от всех причин, повторный ИМ, формирование ХСН IV ФК по NYHA и их комбинация. К моменту окончания исследования статистически достоверных различий между группами получено не было, но обращала на себя внимание тенденция к более высокой частоте нефатальных инфарктов при инвазивном лечении: 7,2% в группе “ЧКВ” vs 5,0% в группе “МТ”,  $p=0,08$  [5].

Важно отметить, что в исследовании Occluded Artery Trial повторный ИМ диагностировали согласно Консенсусу Европейского и Американского кардиологических обществ от 2000г [5, 9]. Разделение ИМ на типы (в зависимости от механизма возникновения) и объективизация критериев диагностики перипроцедурального ИМ, произошли только в “Первом универсальном определении ИМ”, вышедшем после окончания исследования в 2007г [9]. В последующем авторы попытались пересчитать полученные результаты согласно новому определению [11]. Оказалось,

что частота повторного ИМ 1, 2 и 3 типа в исследованных группах не различалась. При этом в группе “ЧКВ” достоверно чаще развивались повторные ИМ 4а типа, ассоциированные с исходным или повторным ЧКВ (0,8% vs 0,1% в группе “МТ”,  $p=0,01$ ) и ИМ 4б типа, связанные с тромбозом стента (2,7% vs 0,6% в группе “МТ”,  $p<0,001$ ). Исследователями был сделан вывод, что поздняя реваскуляризация окклюзированной ИОА у стабильных пациентов с ИМпСТ подвергает их риску повторного ИМ, связанного с реокклюзией и тромбозом стента. По всей видимости, высокая частота тромбоза стента была связана с короткими сроками ДАТТ (2-4 нед.), принятыми на тот момент [12], а высокий процент рестеноза был обусловлен преимущественным использованием стентов без лекарственного покрытия. При этом, несмотря на более высокую частоту повторных ИМ, пациенты, пролеченные инвазивно, меньше страдали от клинически значимой стенокардии, реже подвергались повторной реваскуляризации [5], а неблагоприятное ремоделирование ЛЖ у них было менее выраженным [13]. Отдельно стоит отметить, что частота развития феномена “no-reflow” не зависела от срока реваскуляризации [14].

В исследовании BRAVE-2 [4] было включено 365 пациентов, поступивших с диагнозом ИМпСТ в пределах от 12 до 48 ч от начала ангинозного статуса. Тяжелых и клинически нестабильных пациентов исключали. Рандомизацию проводили в группы инвазивного лечения (“ЧКВ”) и медикаментозной терапии (“МТ”). В качестве первичной конечной точки оценивали размер инфаркта ЛЖ с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с технецием-99m. Вторичная конечная точка была комбинированной: смерть, ИМ и инсульт. Период наблюдения изначально составил 30 дней, но в последующем были отслежены четырехлетние отдаленные результаты. Исследование показало преимущество ЧКВ в отношении размера инфаркта (8,0% vs 13,0% в группе “МТ”,  $p<0,001$ ) [4], смерти в отдаленном периоде (11,1% vs 18,9% при консервативной терапии,  $p=0,04$ ) [15] и необходимости повторной реваскуляризации (25,8% vs 69,1%,  $p<0,001$ ).

**Анализ и обсуждение собственных результатов.** Проведенный нами ретроспективный анализ реальной клинической практики выполнения ЧКВ в поздние сроки ИМ у стабильных пациентов выявил определенные закономерности. На госпитальном этапе больные, подвергнутые ЧКВ, имели лучшие показатели систолической функции ЛЖ, а в отдаленной перспективе инвазивная стратегия показала преимущество по частоте летальных исходов без увеличения вероятности развития повторных ИМ.

Результаты нашей работы в совокупности с приведенными выше данными литературы позволяют выдвинуть ряд предположений: 1) использование совре-



менных стентов и продленной ДАТТ делает позднюю реваскуляризацию более безопасной по сравнению с Occluded Artery Trial (2005г) за счет снижения риска тромбоза и рестеноза установленных стентов; 2) достаточная безопасность проводимых вмешательств позволяет реализовать пользу от реваскуляризации, заключающуюся в улучшении сократительной функции сердца и снижении частоты смерти в течение ближайших 12 мес.

При этом важно подчеркнуть, что ограничения проведенного анализа (малый размер выборки, ретроспективный дизайн, неоднородность исследованных групп) и отсутствие современных рандомизированных исследований по обсуждаемой теме, делают формирование однозначных выводов затруднительным. По всей видимости, основными аргументами, склонившими выбор врачей в пользу инвазивной стратегии в рамках проведенной работы, были умеренно выраженное атеросклеротическое поражение коронарного русла и относительно малое время, прошедшее с момента начала ИМ. Наличие подобной неоднородности проанализированных групп заставляет признать, что указанные выше факторы также могли

внести определенный вклад в развитие отдаленных неблагоприятных исходов.

### Заключение

В рамках проведенного ретроспективного исследования выполнение реваскуляризации ИОА за пределами 48 ч от начала симптомов у стабильных пациентов с ИМпСТ было ассоциировано с улучшением систолической функции на госпитальном этапе лечения и снижением частоты летальных исходов в течение 12 мес. По всей видимости, использование современных стентов и ДАТТ позволяет минимизировать риски повторных ИМ и реализовать долгосрочную пользу от поздней реваскуляризации. Проведенный анализ не позволяет сделать окончательные выводы, но свидетельствует о перспективности инвазивной стратегии и обосновывает необходимость проведения современного рандомизированного исследования.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2017;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Erlikh AD. The First Moscow Acute Coronary Syndrome Registry: the results of six-month follow-up. *Emergency Cardiology*. 2014;2:3-9. (In Russ.) Эрлих А.Д. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: результаты 6-месячного наблюдения. *Неотложная кардиология*. 2014;2:3-9.
3. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
4. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(23):2865-72. doi:10.1001/jama.293.23.2865.
5. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2395-407. doi:10.1056/nejmoa066139.
6. Ioannidis JP, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J*. 2007;154(6):1065-71. doi:10.1016/j.ahj.2007.07.049.
7. Timmis A, Townsend N, Gale C, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39(7):508-79. doi:10.1093/eurheartj/ehx628.
8. Erlikh AD, Gratsiansky NA. Registry of Acute Coronary Syndromes "RECORD-3". Characteristics of Patients and Treatment During. *Kardiologiya*. 2016;5(4):16-24. (In Russ.) Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3". Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;5(4):16-24. doi:10.18565/cardio.2016.4.16-24.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
10. Hochman JS, Lamas GA, Knatterud GL, et al. Design and methodology of the Occluded Artery Trial (OAT). *Am Heart J*. 2005;150(4):627-42. doi:10.1016/j.ahj.2005.07.002.
11. White HD, Reynolds HR, Carvalho AC, et al. Reinfarction Following PCI or Medical Management using the Universal Definition in Patients With Total Occlusion After Myocardial Infarction: Results from Long Term Follow up of the OAT Cohort. *Am Heart J*. 2012;163(4):563-71. doi:10.1016/j.ahj.2012.01.016.
12. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
13. Dzavik V, Buller CE, Lamas GA, et al. Randomized Trial of Percutaneous Coronary Intervention for Subacute Infarct-Related Coronary Artery Occlusion to Achieve Long-Term Patency and Improve Ventricular Function: The Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 Trial. *Circulation*. 2006;114(23):2449-57. doi:10.1161/circulationaha.106.669432.
14. Menon V, Pearle CA, Buller CE, et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J*. 2009;30(2):183-91. doi:10.1093/eurheartj/ehn486.
15. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, et al. Mechanical Reperfusion and Long-term Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction Presenting 12 to 48 Hours From Onset of Symptoms. *JAMA*. 2009;301(5):487-8. doi:10.1001/jama.2009.32.

## Comparison of Cardiopulmonary Exercise Capacity in Patients with Atrial Septal Defect Treated with Minimally Invasive Cardiac Surgery or Transcatheter Closure

Hicaz Zencirkiran Agus, Serkan Kahraman, Mehmet Erturk, Burak Onan, Ali Kemal Kalkan, Ahmet Guner, Ali Birand, Fatih Uzun, Mehmet Emin Kalkan, Mustafa Yildiz

**Aim.** The main aim of our study was to compare the results of transcatheter atrial septal defect (ASD) closure versus minimally invasive cardiac surgery (MICS) focusing on cardiopulmonary exercise capacity and echocardiographic findings preoperatively and 1 month after defect closure.

**Material and methods.** 54 patients with ASD and finally 43 patients who were followed up were included in the study. 21 patients were in MICS (robotic or endoscopic approach) and 22 patients were in transcatheter closure arm. All patients investigated in detail by transesophageal echocardiography and underwent cardiopulmonary exercise test (CPET). At the end of first month, CPET and transthoracic echocardiography were reperformed.

**Results.** There was significant improvement of physical capacity after 1 month following the transcatheter closure procedure documented by exercise time and  $VO_2$  max. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and tricuspid lateral annular systolic velocity (Tri S) were not changed. In surgery group right heart diameters declined significantly; but  $VO_2$  max, TAPSE and Tri S significantly decreased.

**Conclusion.** Cardiopulmonary exercise function is increased in transcatheter closure group 1 month after closure and contrary not in MICS group. This may be caused by long recovery time of the right ventricle after surgery. Device closure of ASD is preferable to surgical closure if the anatomy is suitable. However, MICS for ASD closure is safe, with short recovery period and less scarring.

**Key words:** atrial septal defect, cardiopulmonary exercise test, minimally invasive surgical procedures, transcatheter closure.

**Relationships and Activities:** none.

University of Health Sciences Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Center Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

Hicaz Zencirkiran Agus\* — MD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0002-5882-0525, Serkan Kahraman — MD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-

0003-2796-0987, Mehmet Erturk — MD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0002-2468-2793, Burak Onan — MD, Department of Cardiovascular Surgery, ORCID: 0000-0003-1392-992X, Ali Kemal Kalkan — MD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0003-3553-7468, Ahmet Guner — MD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0001-6517-7278, Ali Birand — MD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0002-6621-0380, Fatih Uzun — MD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0001-9252-735X, Mehmet Emin Kalkan — MD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0002-6569-3827, Mustafa Yildiz — PhD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0003-3502-4785.

\*Corresponding author:

hicazincir@yahoo.com

ASD — atrial septal defect, AT — anaerobic threshold, CPBT — cardiopulmonary bypass time, CPET — cardiopulmonary exercise test, EF — ejection fraction, MICS — minimally invasive cardiac surgery, PAPs — pulmonary artery systolic pressure, RA — right atrium, RER — relative exchange ratio, RV — right ventricle, TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion, TEE — transesophageal echocardiography, TTE — transthoracic echocardiography, Tri S — tricuspid annular systolic velocity, XCT — aortic cross-clamping time, VE — ventilatory efficiency,  $VO_2$  max — maximal oxygen consumption.

**Received:** 03.05.2020

**Revision Received:** 20.06.2020

**Accepted:** 25.06.2020



**For citation:** Hicaz Zencirkiran Agus, Serkan Kahraman, Mehmet Erturk, Burak Onan, Ali Kemal Kalkan, Ahmet Guner, Ali Birand, Fatih Uzun, Mehmet Emin Kalkan, Mustafa Yildiz. Comparison of Cardiopulmonary Exercise Capacity in Patients with Atrial Septal Defect Treated with Minimally Invasive Cardiac Surgery or Transcatheter Closure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3879. doi:10.15829/1560-4071-2020-3879

## Сравнение толерантности к физической нагрузке у пациентов, подвергнутых малоинвазивной хирургической или транскатетерной коррекции дефекта межпредсердной перегородки

Hicaz Zencirkiran Agus, Serkan Kahraman, Mehmet Erturk, Burak Onan, Ali Kemal Kalkan, Ahmet Guner, Ali Birand, Fatih Uzun, Mehmet Emin Kalkan, Mustafa Yildiz

**Цель.** Сравнить эффективность малоинвазивной хирургической и транскатетерной коррекции дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) по данным кардиопульмонального нагрузочного теста и эхокардиографии (ЭхоКГ), выполненной до операции и месяц спустя.

**Материал и методы.** В исследование были включены 54 пациента с ДМПП, данные о 43 из которых были доступны к концу исследования. 21 пациент был подвергнут малоинвазивному вмешательству (роботизированный или эндоскопический методы) и 22 пациента — транскатетерному закрытию. Все пациенты были детально обследованы с помощью чреспищеводной ЭхоКГ и прошли кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ). В конце первого месяца были повторно выполнены КПНТ и трансторакальная ЭхоКГ.

**Результаты.** Через 1 месяц после транскатетерной коррекции ДМПП наблюдалось значительное улучшение толерантности к физической нагрузке в виде

увеличения длительности нагрузочной пробы и значения максимального потребления кислорода ( $VO_2$  max). Систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) и систолическая скорость движения кольца трехстворчатого клапана (tricuspid lateral annular systolic velocity, Tri S) не изменились. Хотя в группе малоинвазивного вмешательства диаметры правых отделов сердца значительно уменьшились, тем не менее,  $VO_2$  max, TAPSE и Tri S значительно снизились.

**Заключение.** Результаты КПНТ значительно улучшились в группе транскатетерной коррекции ДМПП через 1 месяц после вмешательства и, наоборот, в группе малоинвазивной кардиохирургии. Это может быть связано с длительным сроком восстановления правого желудочка после операции. При отсутствии анатомических особенностей, не позволяющих выполнять транскатетерное закрытие ДМПП, оно является более предпочтительным, чем хирургия

ческое вмешательство. Тем не менее, малоинвазивное хирургическое вмешательство является относительно безопасным методом, характеризующимся коротким периодом восстановления и меньшим количеством рубцов.

**Ключевые слова:** дефект межпредсердной перегородки, кардиопульмонарный нагрузочный тест, малоинвазивные хирургические вмешательства, транскатетерное закрытие.

**Отношения и деятельность:** нет.

Научно-исследовательский институт торакальной и сердечно-сосудистой хирургии имени Мехмета Акифа Эрсоя, Стамбул, Турция.

Hicaz Zencirkiran Agus\* — MD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0002-5882-0525, Serkan Kahraman — MD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0003-2796-0987, Mehmet Erturk — MD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0002-2468-2793, Burak Onan — MD, Department of Cardiovascular Surgery, ORCID: 0000-0003-1392-992X, Ali Kemal Kalkan — MD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0003-3553-7468, Ahmet Guner — MD, Department of Cardiology, ORCID:

0000-0001-6517-7278, Ali Birand — MD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0002-6621-0380, Fatih Uzun — MD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0001-9252-735X, Mehmet Emin Kalkan — MD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0002-6569-3827, Mustafa Yildiz — PhD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0003-3502-4785.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
hicazincir@yahoo.com

**Рукопись получена** 03.05.2020

**Рецензия получена** 20.06.2020

**Принята к публикации** 25.06.2020

**Для цитирования:** Hicaz Zencirkiran Agus, Serkan Kahraman, Mehmet Erturk, Burak Onan, Ali Kemal Kalkan, Ahmet Guner, Ali Birand, Fatih Uzun, Mehmet Emin Kalkan, Mustafa Yildiz. Сравнение толерантности к физической нагрузке у пациентов, подвергнутых малоинвазивной хирургической или транскатетерной коррекции дефекта межпредсердной перегородки. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3879. (In Engl.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3879

Atrial septal defect (ASD) of secundum type is one of the most common forms of congenital heart disease in adults. ASD results in additional flow through the right atrium (RA), the right ventricle (RV), and the pulmonary circulation. This is usually well tolerated for a prolonged period of time. The diagnosis is frequently made in adulthood. The most common presenting symptoms at adult age are palpitations, exertional dyspnea or fatigue, which increases with age [1]. Closure of atrial septal defects either percutaneously or surgically is indicated in patients with a hemodynamically significant shunt that causes enlargement of the right heart [2]. Complications include atrial arrhythmia, RV failure, and pulmonary arterial hypertension (PAH) if not repaired by early adulthood [1]. When RV is no more than moderately dilated before closure, there is little concern about persistent clinically relevant RV dysfunction. Additionally, while most patients have resolution of RV dilation, it may persist and maximal exercise capacity may remain impaired in long term follow-up, in a sizable subset of patients [3].

Surgical treatment of ASD has been practiced for over fifty years and appears to be a safe and effective procedure. Surgical treatment of ASD could be through median sternotomy, small thoracotomy with endoscopic support and with robotic assistance. Transcatheter closure of ASD with the ASD Septal Occluder has become a feasible alternative to conventional surgical closure in selected patients [4]. Transcatheter closure has the advantage of avoiding the need for sternotomy, cardiopulmonary bypass and intensive care stay, facilitates rapid patient recovery and confers financial returns. There are some limitations for transcatheter ASD closure such as anatomical and device-related. Main limitations to transcatheter ASD closure may be insufficient surrounding rims, primum or sinus venosus-type defects, multiple or associated defects and excessively bulging atrial septal aneurisms (ASA).

There are only a few studies comparing the results of surgical and transcatheter ASD closure [5-7]. The main

aim of our study was to compare the results of transcatheter ASD closure versus minimally invasive cardiac surgery (MICS) focusing on cardiopulmonary exercise capacity and echocardiographic findings preoperatively and 1 month after defect closure.

## Material and methods

**Study population.** We prospectively included 54 patients with ostium secundum ASD in our institution between September 2018 and July 2019. This study protocol was approved by the local ethics committee and informed consent was obtained from all individual participants. They underwent closure, either surgical or transcatheter using the Amplatzer Septal Occluder (ASO). Patients with coronary heart disease, moderate or severe valvular heart disease, pulmonary vascular resistance greater than two thirds of systemic vascular resistance, defect size >40 mm, other congenital heart disease and those unable to exercise were excluded. Patients with small ASD with a left-to-right shunt (Qp/Qs) of less than 1.5:1, sinus venosus ASD including partial anomalous pulmonary venous drainage, who did not have enlargement of the right heart diameters or pulmonary hypertension at rest and during exercise, without clinical symptoms of heart failure and without paradoxical embolism, did not receive an ASD closure in accordance to AHA guidelines [8]. 11 patients who did not undergo cardiopulmonary exercise test at first month were excluded from the study. Consequently, we included totally 43 patients; 21 patients who had surgery and 22 patients who had transcatheter closure.

All patients with ASD were investigated in detail by transesophageal echocardiography (TEE). Cases of ASD with a TEE diameter of 30 mm or less with a septal rim of at least 5 mm and non-floppy were considered suitable for transcatheter closure. Patients who objected for percutaneous closure, those who had single defect too large for occlusion and multiple defects unsuitable for interventional closure were randomized to surgery. All

patients underwent to cardiopulmonary exercise test (CPET). At the end of first month CPET and transthoracic echocardiography (TTE) were reperformed.

**Surgical closure.** The minimal invasive endoscopic approach or Da Vinci SI robotic surgery system (Intuitive Surgical, Inc, Sunnyvale, CA, USA) without sternotomy was used. For minimal invasive endoscopic approach, the main working port and port for surgical endoscope were placed with skin incision. For Da Vinci SI robotic surgery, mini-thoracotomy was used for pericardiotomy, deployment of cardioplegic cannula, left ventricular drainage by using of the instruments and 3D-endoscope of da Vinci complex and assistant's work during the main surgical stage. In our cohort 7 patients were undergone port access endoscopic approach and 14 patients were undergone robotic surgery.

**Transcatheter closure.** Transcatheter closure of ASD using an Amplatzer Septal Occluder device (AGA Medical Corporation; Plymouth, MN, USA) was performed under general anesthesia with the assistance of TEE. Hemodynamic evaluation was performed before ASD closure. An exchange guide wire was placed in a left pulmonary vein. The appropriate size device was then screwed on the cable and advanced inside the proper size sheath. Its position as well as stability was assessed by fluoroscopy and TEE. All patients were instructed about infective endocarditis prophylaxis for six months after device placement. Aspirin 81-100 mg and clopidogrel was initiated 48 h before closure and continued for three months thereafter.

**Echocardiography.** Measurements of LV and RV internal dimensions obtained according to American Society of Echocardiography recommendations with an Epic 7 Ultrasound System (TTE Philips Healthcare, Andover, MA). To minimize inter-observer and intra-observer variations, one trained person performed all examinations. Two measurements of the RV were made in the apical four-chamber view: RV short-axis dimension (RV1), defined as the maximal dimension from the right septal surface to the free wall perpendicular to the long axis; and maximal RV long-axis dimension (RV2), defined as the distance between the RV apex and the mid-point of the tricuspid valve. RA was measured as apicobasal (RA1) and mediolateral (RA2) from apical four-chamber view. All patients were in normal sinus rhythm. In every patient the pulmonary-to-systemic flow ratio ( $Q_p/Q_s$ ) was calculated, and right ventricular systolic pressure (RVSP) was measured in patients with tricuspid valve regurgitation using the simplified Bernoulli formula. All patients underwent TEE to characterize the ASD, measure the maximal ASD diameter and the surrounding rims.

**Cardiopulmonary exercise test (CPET).** A total of 54 patients with ASD had a treadmill exercise ergospirometry test based on a Bruce protocol (Ergometrics 900, Ergoline, Bitz, Germany). Breath-to-breath measurements of expired gas values were analysed. Heart rate, blood pressure

and ventilation were recorded continuously during ergospirometry. We measured ventilatory flow, inspiratory and expiratory oxygen concentration difference, expiratory carbon dioxide concentration. From these variables oxygen uptake, peak oxygen uptake, carbon dioxide delivery, respiratory exchange ratio (RER) and ventilatory equivalents for oxygen and carbon dioxide ( $VE/VO_2$ ,  $VE/VCO_2$ ) were calculated by machine. Patients were encouraged to exercise to exhaustion or to a respiratory exchange ratio  $\geq 1.0$ .  $VO_2$  max was defined as the amount of oxygen consumed by the body at the peak of tolerable exercise. The anaerobic threshold (AT) was determined from the plot of carbon dioxide output ( $VCO_2$ ) against oxygen uptake ( $VO_2$ ), where the slope of this linear relation increased owing to a rise in  $VCO_2$  (V-slope method); or  $VO_2$  at the onset of blood lactate accumulation. At this time, there is a significant increase in blood lactate concentration.  $VE/VO_2$  and  $VE/VCO_2$  was defined as ventilator efficiency [9].

**Statistical Analysis.** Statistical analysis was made using the computer software Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics for Windows, version 21.0. released 2012, IBM Corp., Armonk, New York, USA). Fisher's exact test and Pearson chi-square analysis were performed for categorical variables. Fitness to normal distribution was analyzed with the Shapiro Wilk test. Data was expressed as "mean  $\pm$  standard deviation (SD)" for variables with normal distribution, "median (15<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>)" for variables without normal distribution and "n (%)" for categorical variables. Mann-Whitney U test was used for comparing quantitative variables with abnormal distribution while Student t-test was used for comparing the means between two groups with normal distribution. Paired sample t test was used for related samples with normal distribution while Wilcoxon matched-pair signed rank test was used for related samples with skewed distribution. A p-value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

Among 54 patients with ASD, 43 patients who were followed up were included in the study. Patients' demographic, echocardiographic and exercise data are summarized in Table 1. Median age in 21 patients undergoing MICS was 34 (24-49) with 52,4% being female; whereas in 22 patients undergoing transcatheter closure the median age was 51 (32-57) with 63,6% being female. In surgery group 1 patient was hypertensive, 1 patient was diabetic; in closure group no patient was diabetic, 5 patients were hypertensive. The median ASD size was 20 (18-28) mm in surgery group and 16,5 (14-20) mm in transcatheter group. The size of the ASD was larger and the  $Q_p/Q_s$  ratio was higher in the MICS group; because patients with large ASD were not suitable for transcatheter closure and were referred to surgery.  $VO_2$  max was higher in MICS group. No clinical or statistical differences were found in echocardiography and



Table 1

**Baseline, demographic, echocardiographic and cardiopulmonary exercise test data  
for patients in surgical and transcatheter closure groups**

|                                 | MICS group<br>n=21 | Transcatheter closure<br>n=22 | p     |
|---------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------|
| Age                             | 34 (24-49)         | 51 (32-57)                    | 0,068 |
| Gender (female)                 | 52,4 (11)          | 63,6 (14)                     | 0,455 |
| NYHA                            |                    |                               | 0,745 |
| 1                               | 28,6 (6)           | 31,8 (7)                      |       |
| 2                               | 33,3 (7)           | 40,9 (9)                      |       |
| 3                               | 38,1 (8)           | 27,3 (6)                      |       |
| DM                              | 4,8 (1)            | 0                             | 0,488 |
| HT                              | 4,8 (1)            | 22,7 (5)                      | 0,103 |
| ASD device size                 |                    | 20 (18-28,5)                  |       |
| CPBT                            | 72,7±25,8          |                               |       |
| XCT                             | 31,7±13,08         |                               |       |
| ASD size                        | 20 (18-28)         | 16,5 (14-20)                  | 0,004 |
| Qp/Qs                           | 2,5 (2,0-3,0)      | 1,8 (1,7-2,2)                 | 0,005 |
| PAPs                            | 40 (35-45)         | 35 (30-40)                    | 0,284 |
| RA1                             | 43±6               | 41±7                          | 0,558 |
| RA2                             | 49±8               | 48±9                          | 0,654 |
| RV1                             | 44 (37-46)         | 40 (37-49)                    | 0,618 |
| RV2                             | 69±7               | 64±5                          | 0,014 |
| TAPSE                           | 25 (20-26)         | 24 (20-25)                    | 0,278 |
| Tri S                           | 13 (12-15)         | 13 (12-14)                    | 0,939 |
| LA                              | 33±4               | 35±4                          | 0,066 |
| LVESD                           | 25 (23-27)         | 27 (25-30)                    | 0,083 |
| LVEDD                           | 42±6               | 43±4                          | 0,672 |
| EF                              | 65 (65-65)         | 65 (60-65)                    | 0,093 |
| Exercise time                   | 472,2±132,3        | 409,9±108,3                   | 0,098 |
| VO <sub>2</sub> (L/min)         | 1,6±0,46           | 1,44±0,36                     | 0,208 |
| VO <sub>2</sub> AT (ml/kg/min)  | 18,35±7,16         | 15,07±4,87                    | 0,086 |
| VO <sub>2</sub> AT%             | 82±17              | 81±14                         | 0,793 |
| VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min) | 22,7±5,6           | 18,8±6,0                      | 0,034 |
| VCO <sub>2</sub> (L/min)        | 1,59±0,45          | 1,40±0,44                     | 0,184 |
| RER                             | 1,0±0,10           | 0,97±0,10                     | 0,256 |
| VE (L/min)                      | 52±11              | 50±17                         | 0,755 |
| HR AT (beats/min)               | 138±17             | 124±23                        | 0,033 |
| HR peak (beats/min)             | 153±15             | 142±25                        | 0,083 |
| O <sub>2</sub> Pulse            | 10,2±3,1           | 10,4±2,5                      | 0,762 |
| VE/VCO <sub>2</sub> slope       | 30,4 (27,8-32,4)   | 31,4 (28,7-33,7)              | 0,337 |
| PETO <sub>2</sub>               | 114±7              | 116±7                         | 0,310 |
| PETCO <sub>2</sub>              | 32±4               | 32±5                          | 0,756 |
| VE/VO <sub>2</sub>              | 29,9±4,1           | 30,9±6,8                      | 0,578 |
| VE/VCO <sub>2</sub>             | 29,9±3,4           | 31,8±6,2                      | 0,228 |
| VE/VO <sub>2</sub> AT           | 26,3 (25,1-28,0)   | 27,0 (22,6-30,4)              | 0,481 |
| VE/VCO <sub>2</sub> AT          | 29,3 (26,0-30,7)   | 30,8 (26,9-33,0)              | 0,319 |

**Note:** data are expressed as mean ± standard deviation and median (interquartile range) or absolute number (percentage).

**Abbreviations:** ASD — atrial septal defect, CPBT — cardiopulmonary bypass time, DM — diabetes mellitus, EF — ejection fraction, HR — heart rate, HT — hypertension, LA — left atrium, LVESD — left ventricle end-systolic diameter, LVEDD — left ventricle end-diastolic diameter, min — minutes, NYHA — New York Heart Association, PAPs — pulmonary artery systolic pressure, RA — right atrium, RER — relative exchange ratio, RV — right ventricle, TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion, Tri S — tricuspid lateral annular systolic velocity, VE — ventilatory efficiency, VO<sub>2</sub> max — maximal oxygen consumption, VCO<sub>2</sub> — production of carbon dioxide, VE/VCO<sub>2</sub> — ventilatory equivalent for CO<sub>2</sub>, VE/VO<sub>2</sub> — ventilatory equivalent for O<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub> AT — oxygen consumption in at anaerobic threshold, XCT — aortic cross-clamping time.

cardiopulmonary functional capacity parameters between MICS and transcatheter closure group except for RV and VO<sub>2</sub> max. Total cardiopulmonary bypass time (CPBT) averaged 72,7±25,8 min and aortic cross-clamping time

(XCT) was 31,7±13,08. The median diameter of implanted devices was 20 (18-28,5) mm.

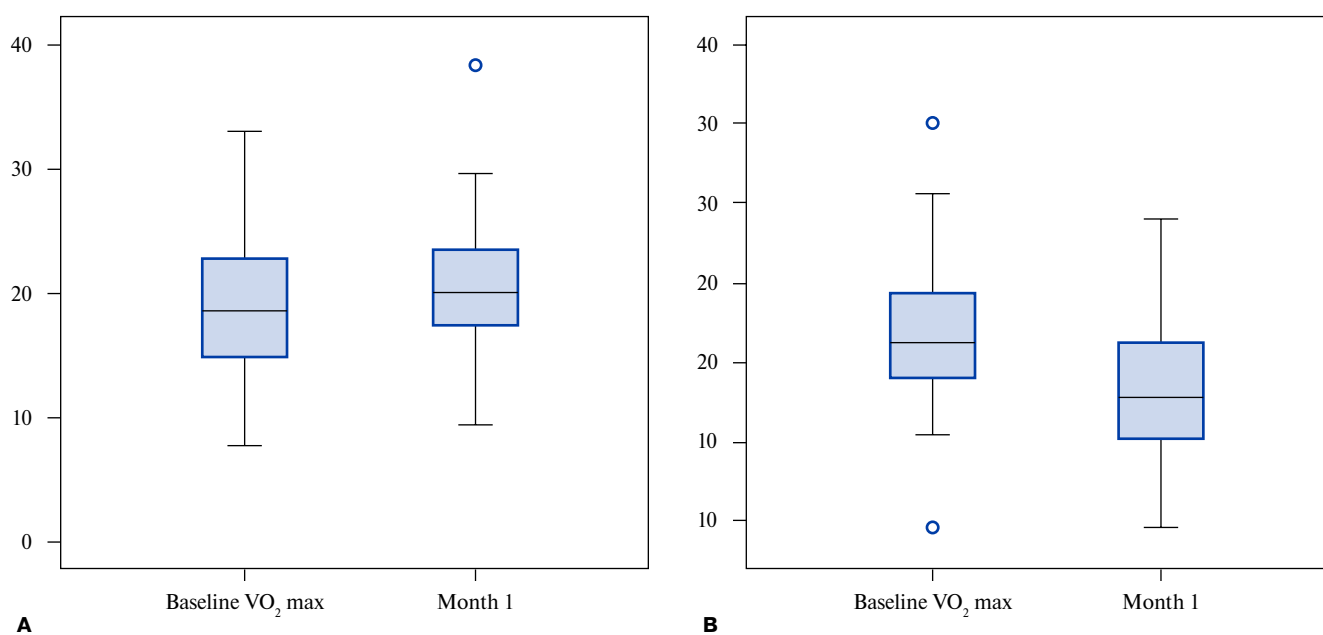
Preoperatively VO<sub>2</sub> max (ml/kg/min) was 22,7±5,6 in MICS and 18,8±6,0 in transcatheter group. Exercise time

Table 2

**Transthoracic Echocardiography and Cardiopulmonary Exercise Testing  
at Baseline and After Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect (n=22)**

|                                 | Baseline           | 1 month             | p      |
|---------------------------------|--------------------|---------------------|--------|
| Exercise time                   | 405 (350-495)      | 465 (382,75-601,75) | 0,002  |
| VO <sub>2</sub> (L/min)         | 1,43±0,36          | 1,56±0,42           | 0,011  |
| VO <sub>2</sub> AT (ml/kg/min)  | 15,06±4,87         | 14,42±4,65          | 0,415  |
| VO <sub>2</sub> AT%             | 80,5 (70,5-94,25)  | 74 (61,25-86,0)     | 0,013  |
| VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min) | 18,78±6,00         | 20,37±6,45          | 0,014  |
| VCO <sub>2</sub>                | 1,39 (1,09-1,62)   | 1,52 (1,23-1,70)    | 0,015  |
| RER                             | 0,96±0,101         | 0,99±0,07           | 0,149  |
| VE (L/min)                      | 50,45±17,44        | 56,77±18,6          | 0,016  |
| HR AT (beats/min)               | 135 (105,5-140,25) | 117 (102-136)       | 0,273  |
| HR peak (beats/min)             | 141,7±25,4         | 141,5±24,6          | 0,919  |
| O <sub>2</sub> Pulse            | 10,43±2,54         | 11,27±3,35          | 0,041  |
| VE/VCO <sub>2</sub> slope       | 31,4 (28,42-33,7)  | 31,5 (28,6-35,2)    | 0,404  |
| PET O <sub>2</sub>              | 115,8±6,98         | 115,71±7,28         | 0,957  |
| PET CO <sub>2</sub>             | 31,5±5,26          | 30,09±4,63          | 0,166  |
| VE/VO <sub>2</sub>              | 30,8±6,84          | 32,2±6,51           | 0,259  |
| VE/VCO <sub>2</sub>             | 31,78±6,18         | 32,5±6,51           | 0,417  |
| VE/VO <sub>2</sub> AT           | 28,16±6,61         | 25,9±5,85           | 0,005  |
| VE/VCO <sub>2</sub> AT          | 30,85±6,04         | 31,25±6,50          | 0,582  |
| PAPs                            | 36,7±6,31          | 28,9±7,19           | <0,001 |
| RA1                             | 41,3±7,02          | 37,5±7,35           | 0,002  |
| RA2                             | 47,5 (40,0-53,0)   | 40 (39,25-49,25)    | <0,001 |
| RV1                             | 40 (36,75-49,25)   | 36,5 (34,5-40,0)    | 0,001  |
| RV2                             | 64,5 (50-68)       | 60 (56,5-62,75)     | <0,001 |
| TAPSE                           | 27,7±3,36          | 23,5±1,96           | 0,289  |
| Tri S                           | 13 (12-14)         | 13 (12-14)          | 0,791  |
| LA                              | 35,05±4,06         | 34,6±4,02           | 0,609  |
| LVESD                           | 26,5 (25-30)       | 28 (26,5-31)        | 0,060  |
| LVEDD                           | 42 (40-45,25)      | 42 (40-45,25)       | 0,792  |
| EF                              | 65 (60-65)         | 65 (60-65)          | 0,914  |

**Abbreviations:** EF — ejection fraction, LA — left atrium, LVESD — left ventricle end-systolic diameter, LVEDD — left ventricle end-diastolic diameter, PAPs — pulmonary artery systolic pressure, RA — right atrium, RER — relative exchange ratio, RV — right ventricle, TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion, Tri S — tricuspid annular systolic velocity, VE — ventilatory efficiency, VO<sub>2</sub> max — maximal oxygen consumption, VCO<sub>2</sub> — production of carbon dioxide, VE/VCO<sub>2</sub> — ventilatory equivalent for CO<sub>2</sub>, VE/VO<sub>2</sub> — ventilatory equivalent for O<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub> AT — oxygen consumption at anaerobic threshold, min — minutes.



**Figure 1.** Box-plot representations of maximal VO<sub>2</sub> (ml/kg/min) at baseline and 1 month after procedure in transcatheter (**A**) and minimal invasive surgery (**B**) groups.

Table 3

**Transthoracic Echocardiography and Cardiopulmonary Exercise Testing  
at Baseline and After Surgical Closure of Atrial Septal Defect (n=21)**

|                                 | Baseline          | 1 month          | p      |
|---------------------------------|-------------------|------------------|--------|
| Exercise time                   | 482 (440-550)     | 491(419,5-580)   | 0,940  |
| VO <sub>2</sub> (L/min)         | 1,5±0,45          | 1,43±0,42        | 0,013  |
| VO <sub>2</sub> AT (ml/kg/min)  | 18,3±7,16         | 16,56±5,57       | 0,141  |
| VO <sub>2</sub> AT%             | 84 (70,0-97,5)    | 81 (71-92)       | 0,687  |
| VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min) | 22,6±5,57         | 19,9±5,11        | 0,006  |
| VCO <sub>2</sub> (L/min)        | 1,5 (1,25-2,04)   | 1,46 (1,07-1,79) | 0,117  |
| RER                             | 1,00±0,09         | 1,02±0,078       | 0,312  |
| VE (L/min)                      | 51,8±11,3         | 48,1±12,4        | 0,069  |
| HR AT (beats/min)               | 139 (124,5-153,5) | 125 (107-141)    | 0,028  |
| HR peak (beats/min)             | 153,1±15,4        | 143,3±19,9       | 0,003  |
| O <sub>2</sub> Pulse            | 10,1±3,14         | 16,6±30,6        | 0,331  |
| VE/VCO <sub>2</sub> slope       | 30,4 (27,7-32,6)  | 29,9 (27,1-31,4) | 0,192  |
| PETO <sub>2</sub>               | 113,7±6,6         | 114,3±7,86       | 0,662  |
| PETCO <sub>2</sub>              | 32,0±3,97         | 31,3±5,89        | 0,523  |
| VE/VO <sub>2</sub>              | 29,9±4,07         | 29,9±4,78        | 0,976  |
| VE/VCO <sub>2</sub>             | 29,9±3,44         | 29,16±3,98       | 0,326  |
| VE/VO <sub>2</sub> AT           | 25,9±4,19         | 26,44±5,56       | 0,763  |
| VEVCO <sub>2</sub> AT           | 28,6±4,11         | 28,68±4,31       | 0,990  |
| PAPs                            | 38,9±8,12         | 27,28±5,93       | <0,001 |
| RA1                             | 42,5±6,33         | 36,6±6,46        | <0,001 |
| RA2                             | 50 (45-55)        | 42 (38-46,5)     | <0,001 |
| RV1                             | 44 (36-47,5)      | 37 (33-40)       | 0,002  |
| RV2                             | 68 (66-74,5)      | 63 (58-69)       | 0,001  |
| TAPSE                           | 23,9±3,49         | 16,71±3,57       | <0,001 |
| Tri S                           | 13 (12-15)        | 10,0 (10-11)     | <0,001 |
| LA                              | 32,7±4,01         | 33,52±4,61       | 0,420  |
| LVESD                           | 25,0 (23-28)      | 25,0 (23-28)     | 0,560  |
| LVEDD                           | 41 (39-45,5)      | 43 (41-45,5)     | 0,432  |
| EF                              | 65 (65-65)        | 65 (60-65)       | 0,066  |

**Abbreviations:** EF — ejection fraction, LA — left atrium, LVESD — left ventricle end-systolic diameter, LVEDD — left ventricle end-diastolic diameter, PAPs — pulmonary artery systolic pressure, RA — right atrium, RER — relative exchange ratio, RV — right ventricle, TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion, Tri S — tricuspid annular systolic velocity, VE — ventilatory efficiency, VO<sub>2</sub> max — maximal oxygen consumption, VCO<sub>2</sub> — production of carbon dioxide, VE/VCO<sub>2</sub> — ventilatory equivalent for CO<sub>2</sub>, VE/VO<sub>2</sub> — ventilatory equivalent for O<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub> AT — oxygen consumption at anaerobic threshold, min — minutes.

was 472,2±132,3 in preoperative surgery group and 409,9±108,3 in another group.

Data obtained by TTE and cardiopulmonary exercise testing at baseline and 1 month after the procedure are summarized for two groups in Table 2 and 3.

**Transcatheter closure group.** There was a significant improvement of physical capacity after 1 month following the procedure documented by exercise time, VO<sub>2</sub> max, VO<sub>2</sub>, VE (minute ventilation), and O<sub>2</sub> pulse (Table 2, Figure 1A). CPET at first month after the procedure demonstrated longer exercise time (405 (350-495) vs 465 (382,75-601,75) second p=0,02), increased maximal oxygen consumption (18,78±6,00 vs 20,37±6,45 p=0,014), increased VE from 50,45±17,44 to 56,77±18,6 L/min (p=0,016). And also, O<sub>2</sub> pulse (VO<sub>2</sub>/HR) increased significantly from 10,43±2,54 to 11,27±3,35 ml

(p=0,041). VE/VCO<sub>2</sub> slope which is important for prognosis didn't change in both groups. Heart rate (HR) at anaerobic threshold decreased in both groups. Right atrium, right ventricle, pulmonary artery pressure decreased after transcatheter closure significantly as expected. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and tricuspid lateral annular systolic velocity (Tri S) were not changed but were both in normal range. There was no difference in left ventricular ejection fraction in either group. One patient in transcatheter arm had acute atrial fibrillation postoperatively and returned to sinus rhythm spontaneously.

**Surgery group.** Cardiopulmonary functional exercise and echocardiographic parameters before and 1 month later are shown in Table 3. Exercise time increased but it didn't reach statistically significance. VO<sub>2</sub> max decreased

Table 4

**Comparison of changes in CPET and echocardiographic parameters  
in the surgical and transcatheter groups at 1-month follow-up**

|                                 | MICS group           | Transcatheter closure | p      |
|---------------------------------|----------------------|-----------------------|--------|
| VO <sub>2</sub> (L/min)         | -0,17±0,28           | 0,13±0,21             | <0,001 |
| VO <sub>2</sub> AT (ml/kg/min)  | -1,78±5,32           | -0,64±3,61            | 0,419  |
| VO <sub>2</sub> AT%             | 0,00 (-9,0 — 6,0)    | -7,0 (-12,0 — 0,0)    | 0,145  |
| VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min) | -2,67±3,98           | 1,59±2,77             | <0,001 |
| VCO <sub>2</sub> (L/min)        | -0,10 (-0,30 — 0,06) | 0,15 (-0,03 — 0,35)   | 0,005  |
| O <sub>2</sub> Pulse            | 6,43±29,58           | 0,84±1,80             | 0,381  |
| VE/VCO <sub>2</sub> slope       | -0,87±3,48           | 0,92±4,63             | 0,160  |
| PETO <sub>2</sub>               | 0,95±9,29            | -0,10±8,05            | 0,706  |
| RA1                             | -5,86±4,0            | -3,82±4,94            | 0,146  |
| RA2                             | -7,0 (-10,0 — -4,0)  | -3,0 (-5,0 — -2,0)    | 0,100  |
| RV1                             | -4,0 (-10,0 — -2,0)  | -4,0 (-6,0 — -0,0)    | 0,341  |
| RV2                             | -8,0 (-10,0 — -4,0)  | -4,0 (-5,0 — -2,0)    | 0,025  |
| TAPSE                           | -7,19±4,85           | 0,82±3,53             | <0,001 |
| Tri S                           | -3,0 (-5,20 — -1,0)  | 0,0 (0,0-0,0)         | <0,001 |

**Abbreviations:** RA — right atrium, RV — right ventricle, TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion, Tri S — tricuspid annular systolic velocity, VE — ventilatory efficiency, VO<sub>2</sub> max — maximal oxygen consumption, VCO<sub>2</sub> — production of carbon dioxide, VE/VCO<sub>2</sub> — ventilatory equivalent for CO<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub> AT — oxygen consumption at anaerobic threshold, min — minutes.

from 22,6±5,57 to 19,9±5,11 ml/kg/min ( $p=0,006$ ) (Figure 1B). In accordance with this, TAPSE (23,9±3,49 vs 16,71±3,57  $p<0,001$ ) and Tri S (13 (12-15) vs 10,0 (10-11)  $p<0,001$ ) significantly decreased. Worsening of the right ventricle function can explain the deterioration of CPET parameters in surgery group. Right heart diameters and PAPs declined meaningfully. 1 patient underwent to reoperation for pericardial effusion in MICS group and the follow up was uneventful.

Table 4 compares the changes in CPET and echocardiographic parameters in surgical and transcatheter groups at 1-month follow-up. There were significant differences in VO<sub>2</sub> max and right ventricle parameters between the surgical and percutaneous groups.

### Discussion

This prospective study provides evidence that VO<sub>2</sub> max, which is an important indicator of exercise capacity, is increased in transcatheter closure arm 1 month after closure. On the contrary cardiopulmonary and right ventricle functions were decreased in MICS group at first month evaluation. This reduction can be explained by the fact that one month is too short to recover from surgery. At first month, the general condition of the patients in surgical group was good and wound healing was achieved due to having minimally invasive surgery. Symptomatic improvement was seen in all patients and the follow-up period was uneventful. Exercise time was also increased in surgery group, but was not statistically significant. These results suggest that cardiopulmonary exercise functions may be better in the surgical group if the exercise test was performed 6 months or 1 year after surgery. The lack of

increase in VO<sub>2</sub> max at first month does not translate to absence of improvement in ASD patients undergone surgery. Furthermore, left ventricle and left atrium diameters increased non-significantly after closure or surgery, due to increased volume loading of the LV, as well as to an improved ventricular interaction. In our study ASD size and Qp/Qs were greater in MICS group which may cause bias; however, in order to avoid bias, we compared the groups among themselves and compared the changes between both groups.

Currently the transcatheter closure of ASD is common practice. Its main advantages are, absence of a surgical scar, shorter hospitalization time and being able to avoid general anesthesia [10, 11]. Study results of Komar M, et al. demonstrate that device closure of ASD in the elderly is technically easy, safe, and has minimal complications [12]. However, complications associated with this procedure for atrial septal defects have been reported including device embolization, thrombosis, device malposition, and cerebrovascular events. In a previous study including 30 patients, it was shown that transcatheter closure was safe and effective treatment for atrial septal defects and could be an alternative option to open heart surgery [13]. Additionally, echocardiographic data demonstrated a decrease in right ventricular and right atrium area, suggesting that atrial septal occlusion improved volume overload of the right heart [13]. In a recently published meta-analysis of Mylonas KS, et al., authors concluded that MICS constitutes a viable alternative to transcatheter repair and should be considered as an option for hemodynamically significant ASDs [14]. According to data published in 2018 by Prochownik P, et al.,



improvement of right heart chambers was observed already after 1 month following the transcatheter procedure. At 24-month follow-up higher maximal oxygen consumption was evident [15]. In contrast, Helber U, et al. observed an increase in  $\text{VO}_2$  max only after 10 years, and no notable effects within the first 4 months in ASD patients undergone surgical closure, as in our study [16].

Several trials indicated a significant reduction of PAPs and improvement of exercise capacity after correction of ASD. In patients with elevated pulmonary vascular resistance and irreversible damage to the pulmonary arterioles might prevent the improvement of postoperative exercise capacity in patients with left to right shunt and high pulmonary arterial pressure. In a study of Kobayashi et al. there was a significant negative correlation between Qp:Qs and peak  $\text{VO}_2$ , besides that exercise capacity in patients with large left-to-right shunt increased after surgical closure of ASD (mean  $4.6 \pm 2.0$  months) [17].

In transcatheter ASD closure group Dhillon R, et al. observed improvement of right ventricular functions 6-12-months after ASD closure [18]. In most patients the size of right heart chambers returned to normal in a 24-month follow-up, which was also shown in a study of Zhong-Dong ZD, et al. [19]. Stephensen SS, et al. said that elderly patients with diastolic dysfunction, larger shunts and sedentary people may need longer time to adapt to the new physiology; furthermore, patients with smaller shunts in their transcatheter closure series had larger improvement in predicted exercise capacity [20]. Santos M, et al. demonstrated the presence of distinctly abnormal RV and pulmonary vascular responses to exercise in a subset of patients after successful ASD closure, despite normal resting hemodynamics [21]. In another study ASD closure led to a significant reduction in stress-induced pulmonary hypertension and right heart diameters indicating reverse RV remodeling but the  $\text{VO}_2$  max did not change after ASD closure [22]. Takaya Y, et al. evaluated short- and long-term benefits of transcatheter closure of

ASD in patients older than 40 years and found that peak  $\text{VO}_2$  did not change at 1 and 3 months, but it improved significantly after 6 months [23]. Suchon E, et al. compared surgical and ASO (Amplatzer septal occlusion) groups at 1-year follow up and indicated that  $\text{VE}/\text{CO}_2$  slope decreased more in the ASO than in the surgical group [24]. Despite increased  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope has been proven to be a strong predictor of mortality, we couldn't see statistically difference in our analysis. This may be due to early evaluation of postoperative patients with cardiopulmonary exercise test.

**Limitations.** The major limitation of our study is, short follow-up period. We aimed to include defect size and functional capacity matched groups, however there was difference between two groups due to referring patients with bigger ASD size to surgery in clinical practice. Ventricle function and functional capacity could be better estimated if study data was supported by catheterization, magnetic resonance imaging and strain. Another limitation was a relatively small sample size.

### Conclusion

To the best of our knowledge, our study is rare in its use of cardiopulmonary exercise functions before and after ASD closure comparing transcatheter closure and minimally invasive cardiac surgery. Cardiopulmonary exercise function is increased in transcatheter closure group 1 month after closure and contrary not in MICS group. This may be caused by long recovery time of the right ventricle after surgery. We suggest that device closure of ASD is preferable to surgical closure if the anatomy is suitable. However, MICS for ASD closure is safe, with short recovery period and less scarring. Additionally, minimally invasive cardiac surgery may be preferred over sternotomy; due to shorter hospital stay, rapid recovery and lack of sternotomy in ASD patients unsuitable for transcatheter closure.

**Relationships and Activities:** none.

### References

- Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD, et al. Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect: follow-up at 27 to 32 years. *N Engl J Med*. 1990;323(24):1645-50. doi:10.1056/NEJM199012133232401.
- Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:e143-263. doi:10.1016/j.jacc.2008.10.001.
- Cuyppers JA, Opić P, Menting ME, et al. The unnatural history of an atrial septal defect: longitudinal 35 year follow up after surgical closure at young age. *Heart*. 2013;99(18):1346-52. doi:10.1136/heartjnl-2013-304225.
- Pedra CA, Pedra SR, Esteves CA, et al. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with complex anatomy. *J Invas Cardiol*. 2004;16:117-22.
- Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman ChS, et al. Amplatzer Investigators. Comparison Between Transcatheter and Surgical Closure of Secundum Atrial Septal Defect in Children and Adults. Results of Multicenter Nonrandomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1836-44. doi:10.1016/s0735-1097(02)01862-4.
- Berger F, Vogel M, Alexi-Meskishvili V, et al. Comparison of Results and Complications of Surgical and Amplatzer Device Closure of Atrial Septal Defect. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118:674-80. discussion 678-80. doi:10.1016/S0022-5223(99)70013-9.
- Rosas M, Zabal C, Garcia-Montes J, et al. Transcatheter versus surgical closure of secundum atrial septal defect in adults: impact of age at intervention. A concurrent matched comparative study. *Congenit Heart Dis*. 2007;2:148-55. doi:10.1111/j.1747-0803.2007.00091.x.
- Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e81-e192. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1029.
- Tran D. Cardiopulmonary Exercise Testing. *Methods Mol Biol*. 2018;1735:285-95. doi:10.1007/978-1-4939-7614-0\_18.
- Yang MC, Wu JR. Recent review of transcatheter closure of atrial septal defect. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018;34(7):363-9. doi:10.1016/j.kjms.2018.05.001.
- Attie F, Rosas M, Granados N, et al. Surgical treatment for secundum atrial septal defects in patients >40 years old. A randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2035-42. doi:10.1016/s0735-1097(01)01635-7.
- Komar M, Przewlocki T, Olszowska M, et al. The benefit of atrial septal defect closure in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1101-7. doi:10.2147/CIA.S62313.
- Kobayashi A, Kunii H, Yokokawa T, et al. Safety and effectiveness of transcatheter closure of atrial septal defects: Initial results in Fukushima Prefecture. *Fukushima J. Med. Sci*. 2018;64(3):151-6. doi:10.5387/fms.2018-13.

14. Mylonas KS, Ziogas IA, Evangeliou A, et al. Minimally Invasive Surgery vs Device Closure for Atrial Septal Defects: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Cardiol.* 2020;10.1007/s00246-020-02341-y. doi:10.1007/s00246-020-02341-y. [online ahead of print]
15. Prochownik P, Przewłock T, Podolec P, et al. Improvement of physical capacity in patients undergoing transcatheter closure of atrial septal defects. *Adv Interv Cardiol.* 2018;14,1(51):90-4. doi:10.5114/aic.2018.74360.
16. Helber U, Bauman R, Sebold H, et al. Atrial septal defect in adults: cardiopulmonary exercise capacity before and 4 months and 10 years after defect closure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1345-50. doi:10.1016/s0735-1097(97)00058-2.
17. Kobayashi Y, Nakanishi N, Kosakai Y. Pre- and postoperative exercise capacity associated with hemodynamics in adult patients with atrial septal defect: A retrospective study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11(6):1062-6. doi:10.1016/s1010-7940(96)01131-1.
18. Dhillon R, Josen M, Henein M, et al. Transcatheter closure of atrial septal defect preserves right ventricular function. *Heart.* 2002;87(5):461-5. doi:10.1136/heart.87.5.461.
19. Du ZD, Cao QL, Koenig P, et al. Speed of normalization of right ventricular volume overload after transcatheter closure of atrial septal defect in children and adults. *Am J Cardiol.* 2001;88(12):1450-3, A9. doi:10.1016/s0002-9149(01)02135-x.
20. Stephensen SS, Ostenfeld E, Kutty S, et al. Transcatheter closure of atrial septal defect in adults: time-course of atrial and ventricular remodeling and effects on exercise capacity. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(11):2077-84. doi:10.1007/s10554-019-01647-0.
21. Santos M, Systrom D, Epstein SE, et al. Impaired exercise capacity following atrial septal defect closure: an invasive study of the right heart and pulmonary circulation. *Pulm Circ* 2014;4(4):630-7. doi:10.1086/678509.
22. Lange SA, Braun MU, Schoen SP, et al. Latent pulmonary hypertension in atrial septal defect: Dynamic stress echocardiography reveals unapparent pulmonary hypertension and confirms rapid normalization after ASD closure. *Neth Heart J.* 2013;21:333-43. doi:10.1007/s12471-013-0425-8.
23. Takaya Y, Taniguchi M, Akagi T, et al. Long-term effects of transcatheter closure of atrial septal defect on cardiac remodeling and exercise capacity in patients older than 40 years with a reduction in cardiopulmonary function. *J Interv Cardiol.* 2013; 26:195-9. doi:10.1111/joic.12002.
24. Suchon E, Pieculewicz M, Tracz W, et al. Transcatheter closure as an alternative and equivalent method to the surgical treatment of atrial septal defect in adults: comparison of early and late results. *Med Sci Monit.* 2009;15:CR612-7.

## Возможности прогнозирования повторного инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста

Шишкина Е. А., Хлынова О. В., Туев А. В., Новикова И. А., Некрутенко Л. А.

**Цель.** Определить независимые лабораторно-инструментальные предикторы повторного инфаркта миокарда (ИМ) у больных трудоспособного возраста и на основании полученных результатов предложить модель прогнозирования повторного коронарного события у данной категории больных.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 424 пациента (медиана возраста 50 (43,5; 55,0) лет). Все пациенты в 2017г проходили лечение в региональном сосудистом центре г. Перми по поводу впервые возникшего ИМ. Ретроспективно изучали данные истории болезни (анамнез, сведения о сопутствующих диагнозах, лабораторные и инструментальные данные, лечение на стационарном этапе). Через 2 года сведения о развитии повторного ИМ собирали путём анализа данных электронной медицинской документации пациентов в Региональной информационноаналитической системе здравоохранения Пермского края. В зависимости от исхода заболевания все больные были разделены на две группы: с повторным ИМ (n=78) и без него (n=346). С помощью пакета прикладных программ SPSS v.20, v.23 проводили сравнение основных демографических, клинико-лабораторных и инструментальных параметров в группах, полученных исходно при госпитализации. Для определения независимых предикторов повторного ИМ выполняли однофакторный и многофакторный регрессионный анализ.

**Результаты.** В ходе проведения многофакторного регрессионного анализа установлены следующие независимые предикторы развития повторного ИМ: фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <50% (отношение шансов (ОШ)=5,5; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,56-19,34; p=0,008), анемия при поступлении (ОШ=2,95; 95% ДИ: 1,089-9,765; p=0,046), многососудистое поражение коронарных артерий (КА) (ОШ=2,24; 95% ДИ: 1,285-3,909; p=0,004). На примере больных, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте, получена логистическая регрессионная модель, позволяющая с чувствительностью 73,7% и специфичностью 79,6% прогнозировать вероятность развития повторного ИМ в течение 2 лет с момента первичной госпитализации.

**Заключение.** Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что при стратификации риска развития повторного ИМ у пациентов трудоспособного возраста, возможно, следует учитывать снижение ФВ ЛЖ, уровня гемоглобина и многососудистое поражение КА.

**Ключевые слова:** повторный инфаркт миокарда, трудоспособный возраст, прогнозирование, логистическая регрессия.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Шишкина Е. А.\* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0001-6965-7869, Хлынова О. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-4860-0112, Туев А. В. — д.м.н., профессор кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-1336-1054, Новикова И. А. — врач-кардиолог, соискатель кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-3968-6498, Некрутенко Л. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0001-9151-8195.

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

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, ХБП — хроническая болезнь почек, RR — относительный риск.

**Рукопись получена** 14.05.2020

**Рецензия получена** 23.06.2020

**Принята к публикации** 14.07.2020



**Для цитирования:** Шишкина Е. А., Хлынова О. В., Туев А. В., Новикова И. А., Некрутенко Л. А. Возможности прогнозирования повторного инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3909. doi:10.15829/1560-4071-2020-3909

## Prediction of recurrent myocardial infarction in working-age patients

Shishkina E. A., Khlynova O. V., Tuev A. V., Novikova I. A., Nekrutenko L. A.

**Aim.** To determine independent predictors of recurrent myocardial infarction (MI) and to create a model for predicting recurrent coronary events in working-age patients.

**Material and methods.** The study included 424 patients (median age 50 (43,5; 55,0) years). In 2017, all patients underwent treatment at the Perm Regional Vascular Center due to the first MI. We retrospectively analyzed the patient data with regard to medical history, comorbidities, diagnostic results, and treatment. After 2 years, information on recurrent MI was collected by analyzing data from electronic medical records of patients. Depending on the outcome, all patients were divided into two groups: with (n=78) and without (n=346) recurrent MI. Using the SPSS Statistics v.20, v.23 software package, we compared the central demographic, clinical, diagnostic parameters in the groups. Univariate and multivariate regression analyzes were performed to determine independent predictors of recurrent MI.

**Results.** Multivariate regression established the following independent predictors of recurrent MI: left ventricular ejection fraction <50% (odds ratio (OR) 5,5, 95%

confidence interval (CI) 1,56-19,34, p=0,008), anemia (OR=2,95, 95% CI 1,089-9,765, p=0,046), multivessel coronary artery disease (OR 2,24, 95% CI 1,285-3,909, p=0,004). Logistic regression model was created that allows predicting the 2-year risk of recurrent MI after the initial hospitalization with a sensitivity of 73,7% and a specificity of 79,6%.

**Conclusion.** The results of this study suggest that risk stratification for recurrent MI in working-age patients may need to take into account decreased left ventricular ejection fraction, hemoglobin level, and multivessel coronary artery disease.

**Key words:** recurrent myocardial infarction, working age, prognosis, logistic regression.

**Relationships and Activities:** none.

E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Shishkina E. A.\* ORCID: 0000-0001-6965-7869, Khlynova O. V. ORCID: 0000-0003-4860-0112, Tuev A. V. ORCID: 0000-0002-1336-1054, Novikova I. A. ORCID: 0000-0002-3968-6498, Nekrutenko L. A. ORCID: 0000-0001-9151-8195.

\*Corresponding author:  
doctor.shishkina@yandex.ru

Received: 14.05.2020 Revision Received: 23.06.2020 Accepted: 14.07.2020

For citation: Shishkina E. A., Khlynova O. V., Tuev A. V., Novikova I. A., Nekrutenko L. A. Prediction of recurrent myocardial infarction in working-age patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3909. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3909

К настоящему времени достоверно известно, что вероятность развития повторных ишемических событий у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), сохраняется на протяжении длительного времени. Так, по данным Шведского регистра, включившего 108315 пациентов, риск наступления сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и инсульта в течение первого года после ИМ составляет 18% [1]. Высокий уровень летальности в данной когорте пациентов определяет существующую на сегодняшний день необходимость усиления мер вторичной профилактики [2]. В свою очередь, идентификация параметров неблагоприятного прогноза может иметь непосредственное практическое значение для стратификации риска в постинфарктном периоде.

Несмотря на то, что многие факторы, влияющие на прогноз в отдаленном периоде ИМ, всесторонне изучались в крупномасштабных исследованиях, сведения об их прогностической ценности подчас противоречивы. Результаты исследования, объединившего данные 11183 пациентов Тайваньской популяции, позволили считать предикторами неблагоприятного прогноза возраст старше 65 лет (отношение рисков (ОР)=1,29), наличие сердечной недостаточности (СН) (ОР=1,19), артериальной гипертензии (АГ) (ОР=1,16), инсульта в анамнезе (ОР=1,24), хронической болезни почек (ХБП) (ОР=1,4) и фибрилляции предсердий (ОР=1,27) [3]. Однако в японском регистре OASIS, включившем 7870 участников, предикторная ценность в отношении риска развития повторного ИМ была определена только для сахарного диабета (СД) (ОР=2,07), перенесенного ранее ИМ (ОР=1,76) и возраста (ОР=1,02) [4].

Существующие противоречия, вероятно, обусловлены тем, что больные ИМ представляют собой неоднородную популяцию и различаются по характеру проведенной реваскуляризации, коморбидности, приверженности к лечению, гендерным и возрастным характеристикам. К тому же, влияние на оценку и значимость факторов для развития последующего коронарного события во многом определяется дизайном исследования [2]. При имеющемся многообразии прогностических факторов, их роль в развитии повторного ИМ остается дискуссионной. При этом вопрос о возможности использования лабораторно-инструментальных параметров в качестве предикторов повторного ИМ у больных трудоспособного возраста во многом не решен.

Цель настоящего исследования: определить независимые лабораторно-инструментальные предикторы повторного ИМ у больных трудоспособного возраста и на основании полученных результатов предложить модель прогнозирования повторного коронарного события у данной категории больных.

### Материал и методы

В ретроспективное исследование вошли 424 пациента (медиана возраста на момент включения в исследование 50 (43,5; 55,0) лет), проходивших в 2017г лечение по поводу впервые возникшего ИМ в региональном сосудистом центре г. Перми. Среди пациентов было 373 мужчины (88%) и 51 женщина (12%). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 8 от 02.10.2018). У всех пациентов в истории болезни имелось информированное согласие на вмешательство и обработку персональных данных.

Критериями включения явились: 1) возраст пациента <60 лет; 2) установленный диагноз ИМ как с подъемом сегмента, так и без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Критерии не включения: 1) возраст пациента <18 лет и >60 лет; 2) ИМ, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство; 3) ИМ давностью >24 ч от момента развития клинической симптоматики; 4) наличие тяжелой соматической патологии, самостоятельно влияющей на прогноз (злокачественные новообразования в активной стадии с ожидаемой продолжительностью жизни <6 мес., тяжелые нарушения функции печени и почек, дыхательная недостаточность тяжелой степени). Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с принятыми рекомендациями [5]. Предикторы развития повторного ИМ выявляли из широкого набора параметров, зарегистрированных при поступлении и выписке из стационара. Информацию о факторах риска, основном и сопутствующих диагнозах, включая предшествующие госпитализации АГ, СД, ХБП, результатах лабораторно-инструментального обследования и сведения о стационарном этапе лечения отбирали из историй болезни. Диагноз анемии на момент первичной госпитализации устанавливали по критериям Всемирной организации здравоохранения при уровне гемоглобина <120 г/л для женщин и <130 г/л для мужчин [6]. Всем пациентам при поступлении в стационар и на 10-14-е сут. госпитализации выполняли двухмерную эхокардиографию. Фракцию выброса (ФВ) левого

Таблица 1

**Сравнительная характеристика основных анамнестических  
и лабораторно-инструментальных данных у больных ИМ по группам обследуемых (n=424)**

| Показатель                                                        | Все пациенты<br>(n=424) | Пациенты с повторным ИМ<br>(n=78) | Пациенты без повторного ИМ<br>(n=346) | p <sub>2-3</sub> |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| <b>Демографические данные</b>                                     |                         |                                   |                                       |                  |
| Возраст, лет, Me (Q1; Q3)                                         | 50 (43,5; 55,0)         | 51,0 (45,0; 56,0)                 | 49,5 (42,0; 55,0)                     | 0,014            |
| Мужчины; n (%)                                                    | 373 (88)                | 73 (93,5)                         | 300 (86,7)                            | 0,081            |
| Женщины; n (%)                                                    | 51 (12)                 | 5 (6,5)                           | 46 (13,3)                             | 0,081            |
| <b>Перенесенные заболевания и факторы риска на, n (%)</b>         |                         |                                   |                                       |                  |
| Артериальная гипертензия; n (%)                                   | 376 (88,4)              | 77 (98,7)                         | 299 (86,4)                            | 0,002            |
| Сахарный диабет; n (%)                                            | 52 (12,3)               | 13 (16,7)                         | 39 (11,3)                             | 0,189            |
| Инсульт в анамнезе; n (%)                                         | 20 (4,7)                | 7 (9)                             | 13 (3,8)                              | 0,070            |
| ХБП; n (%)                                                        | 57 (13,5)               | 23 (17,8)                         | 34 (11,5)                             | 0,080            |
| Курение; n (%)                                                    | 154 (36,3)              | 30 (38)                           | 124 (36)                              | 0,633            |
| Семейный анамнез ИБС; n (%)                                       | 173 (40,8)              | 35 (45)                           | 138 (40)                              | 0,280            |
| Ожирение; n (%)                                                   | 137 (32,3)              | 23 (30)                           | 114 (32,9)                            | 0,861            |
| <b>Данные, полученные при анализе стационарного этапа лечения</b> |                         |                                   |                                       |                  |
| ИМ с подъемом сегмента ST; n (%)                                  | 269 (63,4)              | 43 (55,1)                         | 226 (65,3)                            | 0,091            |
| Класс Killip III и IV; n (%)                                      | 26 (6,1)                | 9 (18)                            | 17 (8,6)                              | 0,095            |
| Креатинин; Me (Q1; Q3), ммоль/л                                   | 78,0 (66,0; 91,6)       | 81,0 (71,0; 98,0)                 | 76,5 (64,0; 90,5)                     | 0,004            |
| Гемоглобин; Me (Q1; Q3), г/л                                      | 144,0 (133,0; 153,0)    | 139,5 (129,0; 149,0)              | 144,0 (135,0; 154,0)                  | 0,032            |
| Анемия; n (%)                                                     | 94 (22,4)               | 29 (37,2)                         | 66 (19,1)                             | 0,001            |
| ФВ ЛЖ; Me (Q1; Q3), %                                             | 49,0 (44,0; 55,0)       | 44,39 (42,06; 46,75)              | 52,0 (51,11; 52,84)                   | <0,0001          |
| ФВ ЛЖ <50%                                                        | 154 (36,4)              | 52 (66,6)                         | 102 (29,5)                            | <0,0001          |
| Многососудистое поражение КА                                      | 148 (34,9)              | 39 (50,2)                         | 109 (31,6)                            | 0,009            |

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек.

желудочка (ЛЖ) определяли математическим методом по формуле Simpson. Всем пациентам, давшим письменное информированное согласие на вмешательство, и при отсутствии противопоказаний, выполняли селективную коронароангиографию.

Через 2 года после первичного ИМ, путём анализа данных электронных медицинских карт пациентов в Региональной информационно-аналитической системе здравоохранения Пермского края (“ПроМед”), позволяющей проводить персонифицированный учет оказанной медицинской помощи и информационный обмен между медицинскими учреждениями региона, оценивали исходы заболевания. Конечной точкой считали развитие через 28 сут. от момента первичного коронарного события повторного ИМ [5]. В зависимости от наступления неблагоприятного исхода пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу больных составили 78 человек с повторным ИМ (18,4%). Во вторую группу вошли пациенты без повторного ИМ (n=346, 81,6%).

Статистический анализ проводился с помощью пакета компьютерных программ SPSS Statistics v.20, v.23. Для оценки вида распределения количественных признаков использовали критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Поскольку характер рас-

пределения признаков отличался от нормального, для представления непрерывных данных использовалась медиана (Me) и интерквартильный размах с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Для описания качественных показателей использовали частоты и проценты (%). Для определения статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществлялся при помощи построения таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность, определены отношения шансов (ОШ), относительный риск (RR) с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ). Различия в показателях между группами считали значимыми при  $p < 0,05$ . Для определения факторов, связанных с развитием повторного ИМ, выполняли однофакторный и многофакторный регрессионный анализ методом логистической регрессии с пошаговым включением признаков. В многофакторную регрессионную модель включали переменные, показавшие на этапе проведения однофакторного регрессионного анализа значимую связь с исходом ( $p < 0,1$ ). Дискриминантную



Таблица 2

## Сравнение лечения у больных ИМ по группам обследуемых

| Показатель                               | Все пациенты<br>(n=424) | Пациенты с повторным ИМ<br>(n=78) | Пациенты без повторного ИМ<br>(n=346) | p <sub>2-3</sub> |
|------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| <b>Инвазивное/реперфузионное лечение</b> |                         |                                   |                                       |                  |
| Первичное ЧКВ; n (%)                     | 344 (81,1)              | 65 (83,6)                         | 279 (80,5)                            | 0,407            |
| Тромболизис; n (%)                       | 74 (14,4)               | 13 (16,4)                         | 61 (17,63)                            | 0,549            |
| <b>При выписке из стационара</b>         |                         |                                   |                                       |                  |
| ДАТ; n (%)                               | 420 (99)                | 77 (99,22)                        | 343 (99,13)                           | 0,785            |
| Ингибитор АПФ/БРА; n (%)                 | 343 (80,9)              | 74 (94,8)                         | 269 (77,8)                            | 0,080            |
| Бета-блокатор n (%)                      | 393 (92,7)              | 69 (89,5)                         | 324 (93,9)                            | 0,613            |
| Статин; n (%)                            | 416 (98,11)             | 76 (97,4)                         | 340 (98,3)                            | 0,703            |
| Диуретик; n (%)                          | 219 (51,65)             | 58 (74,3)                         | 161 (46,5)                            | 0,030            |

**Сокращения:** АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

способность многофакторной модели оценивали с помощью площади под ROC-кривой (AUC).

## Результаты

Через 2 года после индексного ИМ, повторный ИМ был зарегистрирован у 78 человек (18,4%). Для выявления факторов, способствующих наступлению неблагоприятного исхода, было проведено сравнение исходных демографических, анамнестических и клинико-лабораторных параметров у больных с повторным ИМ и без него. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 1. Количество больных с ИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме в первой группе больных составило 55,1% (n=43), во второй группе — 65,3% (n=226), без статистически значимых различий. Группы были сопоставимы по гендерному составу, статусу курения и отягощенной наследственности по ишемической болезни сердца. Частота встречаемости в группах СД, ХБП, инсульта в анамнезе и ожирения также не имела статистически значимых отличий. Пациенты, у которых развился повторный ИМ, исходно были старше по возрасту (ОШ=3,73; 95% ДИ: 1,13-12,35, RR=1,85; 95% ДИ: 1,12-3,04; p=0,035), чаще страдали АГ (ОШ для повторного ИМ при наличии АГ в анамнезе составило 12,1; 95% ДИ: 1,64-89,12; RR=10,5; 95% ДИ: 1,48-73,62; p=0,004).

Определено, что при наличии анемии на момент поступления в стационар, шанс развития повторного ИМ увеличивался более чем в 2 раза (ОШ=2,25, 95% ДИ: 1,33-3,8), а RR был равен 1,27 (95% ДИ: 1,05-1,53, p=0,002). Анализ результатов эхокардиографии, выполненной непосредственно перед выпиской из стационара, показал, что в группе больных с повторным ИМ отмечалось статистически значимое увеличение доли пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Так, ФВ ЛЖ <50% регистрировалась у 25 (31,1%)

больных в первой группе и у 37 (10,9%) — во второй, p<0,0001. При значении ФВ ЛЖ <50% шансы развития повторного ИМ возрастали в 5 раз (ОШ=5,01; 95% ДИ: 2,81-8,94), RR его развития составил 2,18 (95% ДИ: 1,52-3,12, p<0,0001). Преобладание среди пациентов с повторным ИМ больных с систолической дисфункцией ЛЖ предопределило статистически значимые различия по частоте назначения диуретиков на этапе выписки из стационара (p=0,030, ОШ=3,22, 95% ДИ: 1,07-9,64). По другим классам принимаемых на этапе выписки из стационара лекарственных препаратов статистически значимых отличий между группами пациентов найдено не было. Частота проведенного реперфузионного лечения в группах была сопоставима (табл. 2).

Следующим этапом проведения настоящего исследования стало выполнение однофакторного регрессионного анализа для определения взаимосвязи развития повторного ИМ с различными предикторными параметрами (табл. 3). Наиболее значимыми факторами развития повторного ИМ у больных трудоспособного возраста, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, в порядке убывания прогностической значимости явились АГ в анамнезе, кардиогенный шок, ФВ ЛЖ <50%, возраст >40 лет, многососудистое поражение коронарных артерий (КА), анемия при поступлении, скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Проведение многофакторного регрессионного анализа позволило установить, что независимыми предикторами повторного ИМ стали ФВ ЛЖ при выписке <50%, анемия при поступлении, многососудистое поражение КА.

Вероятность возникновения повторного ИМ у больных трудоспособного возраста была представлена уравнением:  $P = 1 / (1 + e^{-Z})$ , где e (математическая константа) = 2,72, а Z — вспомогательная функция.

Таблица 3

**Предикторы повторного ИМ у лиц трудоспособного возраста по данным однофакторного и многофакторного регрессионного анализов**

| Однофакторный регрессионный анализ             |       |              |         |
|------------------------------------------------|-------|--------------|---------|
| Фактор                                         | ОШ    | 5-95% ДИ     | p       |
| АГ в анамнезе                                  | 12,10 | 1,644-89,120 | 0,014   |
| Кардиогенный шок                               | 7,5   | 1,560-36,050 | 0,012   |
| ФВ ЛЖ <50%                                     | 5,281 | 2,547-10,951 | <0,0001 |
| Возраст старше 40 лет                          | 3,738 | 1,131-12,357 | 0,031   |
| Многососудистое поражение КА                   | 2,97  | 1,314-6,72   | 0,003   |
| Анемия при поступлении                         | 2,511 | 1,475-4,273  | 0,001   |
| СКФ при выписке <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 1,8   | 1,064-19,233 | 0,012   |
| Многофакторный регрессионный анализ            |       |              |         |
| ФВ ЛЖ <50%                                     | 5,506 | 1,567-19,344 | 0,008   |
| Анемия при поступлении                         | 2,952 | 1,089-9,765  | 0,046   |
| Многососудистое поражение КА                   | 2,241 | 1,285-3,909  | 0,004   |

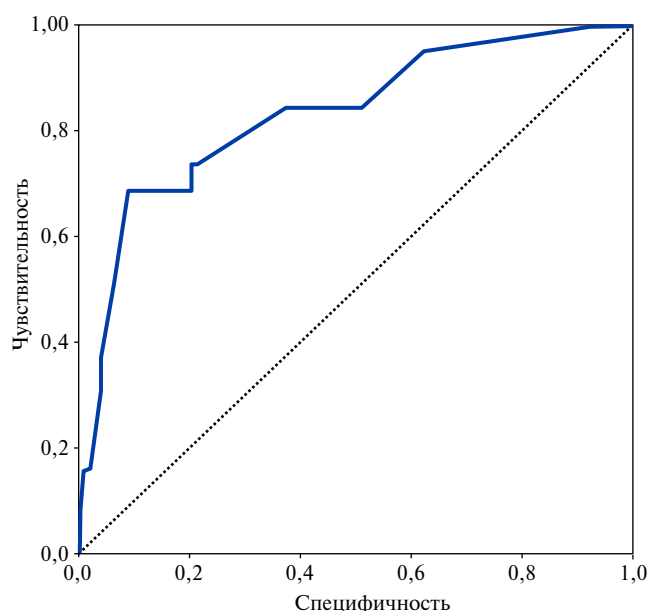
**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Для определения значения Z получено уравнение регрессии:

$z = -4,48 + 1,7 \cdot X_1 + 1,08 \cdot X_2 + 0,8 \cdot X_3$ , где -4,48 — константа, 1,7, 1,08, 0,8 — весовые коэффициенты соответствующих показателей;  $X_1$  — ФВ ЛЖ (%) ( $X_1$  принимает значение равно 1 при ФВ ЛЖ <50 и равно 0 при ФВ ЛЖ ≥50);  $X_2$  — анемия ( $X_2$  имеет значение равно 1 при наличии анемии и равно 0 при ее отсутствии);  $X_3$  — многососудистое поражение КА ( $X_3$  принимает значение равно 1 при значимом гемодинамическом поражении трех и более магистральных КА и равно 0 в его отсутствии). Разделяющее значение логистической функции P составило 0,15, значение  $\chi^2$  полученной модели — 78,45, показатель С-статистика — 0,83 (95% ДИ: 0,72-0,93) ( $p < 0,0001$ ). Прогностическая чувствительность модели составила 73,7%, специфичность — 79,6% (рис. 1).

### Обсуждение

Современные Российские клинические рекомендации по реабилитации и вторичной профилактике ИМ для стратификации риска больного наряду с демографическими показателями предлагают учитывать ряд клиничко-лабораторных параметров [7]. Оценка риска развития повторных ишемических событий у больных ИМ на этапе выписки из стационара позволяет не только уточнить прогноз, но и выработать план дальнейшего обследования и лечения. Таким образом, идентификация простых, но эффективных клинических предикторов развития повторного ИМ, находится в центре исследовательского интереса. В современной медицинской литературе большинство авторов обсуждают прогностическую роль различных



**Рис. 1.** ROC-кривая для модели прогнозирования вероятности развития повторного ИМ у больных трудоспособного возраста.

демографических, анамнестических и лабораторно-инструментальных параметров [8, 9]. Их объединение в прогностические шкалы позволяет успешно рассчитывать вероятность наступления неблагоприятных исходов в отдаленном периоде ИМ.

Одной из шкал, демонстрирующих хорошую предсказательную способность в отношении риска развития долгосрочных неблагоприятных исходов, является шкала GRACE [10]. Основой создания шкалы послужили результаты крупномасштабного исследования Global Registry of Acute Coronary Events, объединившего данные 43810 пациентов. Для расчета риска развития неблагоприятных исходов по шкале GRACE необходимо учитывать возраст пациента, класс острой СН по Killip и ряд лабораторно-инструментальных параметров. Вместе с тем, на сегодняшний день данная шкала является далеко не единственным инструментом стратификации риска постинфарктных больных, а на страницах современных медицинских изданий появляются публикации, представляющие новые факторы неблагоприятного прогноза. В недавно опубликованном исследовании корейских авторов, объединившем результаты наблюдения 15681 пациентов, была показана прогностическая способность шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc для оценки долгосрочных исходов ИМ (OR=1,414,  $p < 0,001$ ), вне зависимости от наличия фибрилляции предсердий [11]. В 2018г были представлены результаты крупномасштабного исследования, объединившего популяцию >53 тыс. пациентов, перенесших ИМ, из Новой Зеландии, Южной Кореи, Швеции и США. Значимость для развития неблагоприятных исходов в течение 5 лет наблюдения показали 7 факторов: предшествующая

СН, АГ, СД, заболевание периферических артерий, почечная дисфункция, предшествующий инсульт, возраст 75 лет и старше. На основании результатов исследования была предложена шкала прогнозирования течения постинфарктного периода TRS2P (The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Risk Score for Secondary Prevention), показавшая в дальнейшем хороший предикторный потенциал [12]. Однако большое количество существующих на сегодняшний день прогностических шкал усложняет для практикующего врача-кардиолога выбор одной из них в качестве надежного инструмента стратификации риска, а их применение может быть ограничено только определенными категориями больных.

В настоящей работе мы преследовали цель выявить среди параметров, рутинно определяемых в условиях клинической практики, наиболее значимые предикторы развития повторного ИМ в группе больных трудоспособного возраста. Методом логистической регрессии определены 3 показателя, оказывающих влияние на отдаленный прогноз пациентов, перенесших коронарную реваскуляризацию: ФВ ЛЖ <50% (ОШ=5,5; 95% ДИ: 1,56–19,34;  $p=0,008$ ), анемия при поступлении (ОШ=2,95; 95% ДИ: 1,089–9,765;  $p=0,046$ ), многососудистое поражение КА (ОШ=2,24; 95% ДИ: 1,285–3,909;  $p=0,004$ ). Результаты настоящего исследования согласуются с уже имеющимися в литературе данными, поскольку прогностическая ценность в отношении риска развития повторных коронарных событий для каждого из параметров, включенных в модель, уже была доказана в проведенных ранее исследованиях [9, 13, 14].

### Ограничения исследования.

1) В настоящее время известно большое количество показателей, ассоциированных с развитием повторных коронарных событий, поэтому очевидно, что не все факторы, влияющие на прогноз, были учтены в настоящем исследовании.

2) Ретроспективный дизайн исследования не предполагал проведение оценки приверженности к лечению.

3) Наше исследование было моноцентровым и включало небольшое количество пациентов. Для решения вопроса о возможности использования прогностической модели в клинической практике требуется ее валидация в других когортах больных ИМ.

### Заключение

В настоящее время с целью оптимизации мероприятий, направленных на вторичную профилактику ИМ, непрерывно продолжается поиск факторов его неблагоприятного прогноза. Проведенное нами исследование позволило предложить в качестве дополнительной стратификации риска в постинфарктном периоде модель прогнозирования вероятности развития повторного ИМ для больных трудоспособного возраста, включившую в качестве переменных рутинные клинические параметры. Однако возможности использования модели в клинической практике могут быть определены лишь после проведения дальнейших исследований в этом направлении.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of long-term perspective. *Eur. Heart J.* 2015;36(19):1163-70. doi:10.1093/eurheartj/ehu505.
- Samorodskaya IV, Boytsov SA. Subsequent myocardial infarction: risk assessment and prevention. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(6):139-45. (In Russ.) Самородская И. В., Бойцов С. А. Повторный инфаркт миокарда: оценка. Риски, профилактика. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(6):139-45. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-139-145.
- Chen DY, Li CY, Hsieh MJ, et al. Predictors of subsequent myocardial infarction, stroke, and death in stable post-myocardial infarction patients: A nationwide cohort study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2019;8(7):634-42. doi:10.1177/2048872617730037.
- Nakatani D, Sakata Y, Suna S, et al. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. *Circ J.* 2013;77(2):439-46. doi:10.1253/circj.cj-11-1059.
- Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;72(18):2231-64. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
- WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011(WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) [https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/ru\(23.06.2020\)](https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/ru(23.06.2020))
- Bubnova MG, Barbarash OL, Doletsky AA, et al. Acute ST elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention. National Russian guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;(1):6-52. (In Russ.) Бубнова М. Г., Барбараш О. Л., Долецкий А. А. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. *Российский кардиологический журнал.* 2015;(1):6-52. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
- Cao CF, Li SF, Chen H, et al. Predictors and in-hospital prognosis of recurrent acute myocardial infarction. *Journal of Geriatric Cardiology.* 2016;13(10):836-9. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.10.008.
- Govender RD, Al-Shamsi S, Soteriades ES, et al. Incidence and risk factors for recurrent cardiovascular disease in middle-eastern adults: a retrospective study. 2019; *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):253. doi:10.1186/s12872-019-1231-z.
- Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333(7578):1091. doi:10.1136/bmj.38985.646481.55.
- Kim K, Kim W, Hwang S, et al. The CHA2DS2VASc score can be used to stratify the prognosis of acute myocardial infarction patients irrespective of presence of atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2015;65(2):121-7. doi:10.1016/j.jjcc.2014.04.011.
- Huang D, Cheng Ya, Wong Yi, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Score for Secondary Prevention of Recurrent Cardiovascular Events in a Real-World Cohort of Post-Acute Myocardial Infarction Patients. *Circulation Journal.* 2019; 83(4):809-17. doi:10.1253/circj.CJ-18-0308.
- Colombo M, Kirchberger I, Amann U, et al. Association between admission anemia and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry. 2018. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):50-66. doi:10.1186/s12872-018-0785-5.
- Margolis G, Khoury S, Ben-Shoshan J, et al. Prognostic Implications of Mid-range Left Ventricular ejection fraction on patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *American Journal of Cardiology.* 2017;120(2):186-90. doi:10.1016/j.amjcard.2017.04.005.

## Применение ингибиторов PCSK9 на госпитальном этапе лечения пациентов с острым коронарным синдромом и тяжелыми нарушениями липидного обмена

Барбараш О.Л.<sup>1,2</sup>, Федорова Н.В.<sup>1</sup>, Седых Д.Ю.<sup>1</sup>, Груздева О.В.<sup>1,2</sup>, Хрячкова О.Н.<sup>1</sup>, Кашталап В.В.<sup>1,2</sup>, Филимонова А.А.<sup>3</sup>

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность применения ингибитора PCSK9 алирокумаба в составе комбинированной липидснижающей терапии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в раннем госпитальном периоде лечения.

**Материал и методы.** В проспективное открытое одноцентровое исследование с активным лечением включено 13 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС. Главным критерием включения явилось недостижение целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) <1,4 ммоль/л на фоне предшествующей до развития ОКС высокоинтенсивной терапии статинами. В течение первых 30 дней после развития ОКС всем больным проводилась терапия atorvastatinом 40-80 мг/сут. или rosuvastatinом 20-40 мг/сут. в комбинации с подкожными инъекциями алирокумаба (Пралунта) в дозе 150 мг/мл, с контролем липидограммы, биохимического анализа крови. Первая инъекция ингибитора PCSK9 выполнялась на 3-5 сут. госпитального этапа лечения, вторая — через 2 нед. на этапе реабилитации.

**Результаты.** При поступлении в стационар медиана ХС-ЛНП составила 4,3 [3,5;5,3] ммоль/л. Через сутки после введения препарата отмечалось снижение ХС-ЛНП на 41,9% (медиана 2,5 [1,8;3,2] ммоль/л;  $p=0,001$ ) без негативного влияния на липопротеины высокой плотности (медиана 1,2 [0,8;1,4] ммоль/л;  $p=0,270$ ). Показатель ХС-ЛНП накануне следующей инъекции снизился еще на 8% (медиана 2,3 [1,1;4,1] ммоль/л), а через сутки после второй инъекции снижение ХС-ЛНП от исходного составило 69,8% (медиана 1,3 [0,7;1,5] ммоль/л;  $p=0,010$ ). Усиление липидснижающей терапии ингибитором PCSK9 в течение 30 дней после развития ОКС не привело к ухудшению клинических и биохимических показателей.

**Заключение.** Применение алирокумаба 150 мг подкожно 2 раза/нед. в течение 30 дней после развития ОКС у пациентов, не достигших целевых значений ХС-ЛНП на фоне ранее назначенной терапии статинами, проявляется снижением ХС-ЛНП на 69% от исходных значений и является безопасной.

**Ключевые слова:** дислипидемия, острый коронарный синдром, ингибиторы PCSK9, алирокумаб.

**Отношения и деятельность.** Материал для статьи взят из базы данных наблюдательного регистрового исследования стационарного этапа ведения пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена в рамках выполнения поискового научного исследования НИИ КПССЗ 2020\_419\_23 "Комплексное лечение пациентов с наследственными формами нарушений липидного обмена с применением ЛНП-афереза и медикаментозной терапии", финансируемого по Программе Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Барбараш О.Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Федорова Н.В. — к.м.н., кардиолог-липидолог, зав. клинко-диагностическим отделением, ORCID: 0000-0002-3841-8539, Седых Д.Ю.\* — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7058-2008, Груздева О.В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины; профессор кафедры патофизиологии, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Хрячкова О.Н. — м.н.с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6620-5960, Кашталап В.В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Филимонова А.А. — к.м.н., доцент кафедры сестринского дела, ORCID: 0000-0001-7524-3195.

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

АпоА1 — аполипопротеин А1, АпоВ — аполипопротеин В, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ПНИ — поисковое научное исследование, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеин конвертазы субтилизина/кексина типа 9.

Рукопись получена 06.07.2020

Рецензия получена 17.07.2020

Принята к публикации 24.07.2020



**Для цитирования:** Барбараш О.Л., Федорова Н.В., Седых Д.Ю., Груздева О.В., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Филимонова А.А. Применение ингибиторов PCSK9 на госпитальном этапе лечения пациентов с острым коронарным синдромом и тяжелыми нарушениями липидного обмена. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):4010. doi:10.15829/1560-4071-2020-4010

## PCSK9 inhibitors for in-hospital treatment of patients with acute coronary syndrome and severe lipid metabolism disorders

Barbarash O.L.<sup>1,2</sup>, Fedorova N.V.<sup>1</sup>, Sedykh D.Yu.<sup>1</sup>, Gruzdeva O.V.<sup>1,2</sup>, Khryachkova O.N.<sup>1</sup>, Kashtalap V.V.<sup>1,2</sup>, Filimonova A.A.<sup>3</sup>

**Aim.** To assess the efficacy and safety of PCSK9 inhibitor alirocumab as part of a combination lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS).

**Material and methods.** This prospective, open-label, single-center active-treatment study included 13 patients hospitalized due to ACS. The main inclusion criterion was nonachievement of target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)

values (<1,4 mmol/L) with high-intensity statin therapy prior to ACS. During the first 30 days after ACS, all patients received therapy with atorvastatin 40-80 mg/day or rosuvastatin 20-40 mg/day in combination with alirocumab 150 mg/ml (Praluent) administered by subcutaneous injection. Lipid and biochemical profiles were monitored. The first injection of the PCSK9 inhibitor was performed on days 3-5 of hospitalization, the second — after 2 weeks.



**Results.** On admission, the median LDL-C was 4,3 [3,5;5,3] mmol/L. A day after administration, there was a decrease in LDL-C by 41,9% (median 2,5 [1,8;3,2] mmol/L;  $p=0,001$ ) without a negative effect on high-density lipoproteins (HDL-C) (median 1,2 [0,8;1,4] mmol/L;  $p=0,270$ ). Before the next injection, LDL-C decreased by another 8% (median 2,3 [1,1;4,1] mmol/L). A day after the second injection, a decrease in LDL-C from the baseline values was 69,8% (median 1,3 [0,7;1,5] mmol/L;  $p=0,010$ ). Strengthening lipid-lowering therapy with a PCSK9 inhibitor within 30 days after ACS did not lead to clinical and biochemical deterioration.

**Conclusion.** The use of subcutaneous 150-mg injections of alirocumab 2 times a week 30 days after ACS in patients who did not reach target LDL-C values with statin therapy, leads to a 69% decrease in LDL-C from baseline values and is safe.

**Key words:** dyslipidemia, acute coronary syndrome, PCSK9 inhibitors, alirocumab.

**Relationships and Activities.** The material was taken from the database of the observational register study on the management of inpatients with severe lipid metabolism disorders within the exploratory research 2020\_419\_23 "Complex treatment of patients with familial lipid disorders using LDL apheresis and drug therapy", funded by Program by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;  
<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo; <sup>3</sup>I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Fedorova N.V. ORCID: 0000-0002-3841-8539, Sedykh D.Yu.\* ORCID: 0000-0001-7058-2008, Gruzdeva O.V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Khryachkova O. N. ORCID: 0000-0002-6620-5960, Kashtalap V.V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Filimonova A.A. ORCID: 0000-0001-7524-3195.

\*Corresponding author:  
md-sedih@mail.ru

**Received:** 06.07.2020 **Revision Received:** 17.07.2020 **Accepted:** 24.07.2020

**For citation:** Barbarash O.L., Fedorova N.V., Sedykh D.Yu., Gruzdeva O.V., Khryachkova O.N., Kashtalap V.V., Filimonova A.A. PCSK9 inhibitors for in-hospital treatment of patients with acute coronary syndrome and severe lipid metabolism disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):4010. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4010

Ключевым аспектом ведения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) является эффективная профилактика повторных сердечно-сосудистых событий [1]. Известно, что первый год после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) характеризуется максимальной частотой развития повторных ИМ [2]. Высокоинтенсивная липидснижающая терапия, заключающаяся в назначении максимально переносимых доз статинов с первых суток развития острого коронарного события, является доказанной опцией улучшения прогноза после ОКС (доказательность I A) [3]. Контроль эффективности такой терапии, согласно рекомендациям, необходимо провести через 4-6 нед. (доказательность Па С). При недостижении целевых значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) <1,4 ммоль/л необходимо дополнительно назначить эзетимиб 10 мг/сут. (доказательность I B) и вновь через 4-6 нед. оценить достижение целевых значений. При дальнейшем сохранении высоких значений ХС-ЛНП необходимо рассмотреть дальнейшую интенсификацию липидснижающей терапии за счет ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) (доказательность I B). У пациентов с ОКС и исходными тяжелыми нарушениями липидного обмена (ХС-ЛНП >4,9 ммоль/л) прием высокоинтенсивной терапии статинами даже в комбинации с другими липидснижающими препаратами (эзетимиб) может не сопровождаться достижением целевых показателей липидограммы, что значительно повышает риск развития повторных сердечно-сосудистых событий [3, 4]. У таких пациентов целесообразно в более ранние сроки обсуждать назначение двойной и тройной комбинированной терапии [3, 5]. Действующие европейские и российские рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями [3, 4] позволяют применять инги-

биторы PCSK9 у пациентов с ОКС уже на стационарном этапе лечения, если сердечно-сосудистое событие у такого пациента развилось на фоне приема холестеринснижающей терапии и недостижения целевых уровней ХС-ЛНП. Такой подход к терапии позволяет суммарно снижать исходный уровень ХС-ЛНП (как маркера и значимого фактора сердечно-сосудистого риска (ССР) при дислипидемиях) на 85% [6]. Тем не менее, внедрение такого подхода в реальную клиническую практику в медицинских организациях Российской Федерации и других стран имеет определенные ограничения, в основном вследствие нерешенной проблемы финансирования дорогостоящей терапии, а также из-за опасений практических врачей в безопасности высокоинтенсивной липидснижающей терапии [7-9].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов PCSK9 в составе комбинированной липидснижающей терапии у пациентов с ОКС в раннем госпитальном периоде лечения.

### Материал и методы

Настоящее исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации "Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека". Протокол поискового научного исследования (ПНИ) разработан научными сотрудниками отдела клинической кардиологии НИИ КПССЗ и одобрен Локальным этическим комитетом учреждения.

Критериями включения пациентов были: 1) наличие подписанного информированного добровольного согласия для участия в исследовании, 2) возраст пациента старше 18 лет, 3) подтвержденный диагноз ОКС (ИМ или нестабильная стенокардия), 4) доку-



ментированные тяжелые нарушения липидного обмена (ХС-ЛНП  $\geq 3,5$  ммоль/л) на фоне длительной (более года) высокоинтенсивной статинотерапии (аторвастатин 40–80 мг/сут., розувастатин 20–40 мг/сут. или комбинации статина и эзетимиба 10 мг/сут. (принимали 6 пациентов), ранее не лечившиеся ингибиторами PCSK9), 5) отсутствие индивидуальной непереносимости и/или противопоказаний к применению ингибиторов PCSK9.

В исследование не включались пациенты: 1) не подписавшие информированное добровольное согласие для участия в ПНИ, 2) дети и подростки до 18 лет, 3) пациенты с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС), 4) пациенты с “низкой” ожидаемой продолжительностью жизни (до 1 года) ввиду наличия тяжелой сопутствующей соматической патологии без возможности компенсации, 5) пациенты без тяжелых нарушений липидного обмена, а также пациенты с целевыми показателями липидограммы на фоне высокоинтенсивной статинотерапии, 6) при индивидуальной непереносимости и/или противопоказаниях к применению препаратов ингибиторов PCSK9.

Исследование было проспективное, с активным лечением, одноцентровое, разослепленное, без группы плацебо. Всего в рамках исследования включены 13 пациентов. Дизайн исследования подразумевал двукратное выполнение подкожных инъекций препарата алирокумаб (Пралуэнт) в дозе 150 мг/мл (первая инъекция выполнялась на 3–5 сут. госпитализации в стационаре с ОКС, вторая — через 2 нед. на этапе реабилитации в амбулаторных условиях или в отделении реабилитации). На каждом визите врачом-исследователем акцентировалось внимание пациента на основных аспектах немедикаментозной коррекции дислипидемий и необходимости приверженности лечению.

На первом визите (3–5 сут. пребывания в стационаре) до введения препарата оценивались клинико-anamnestические характеристики пациентов, забирались образцы крови для выполнения биохимического анализа, а также развернутой липидограммы (общего холестерина, ХС-ЛНП, липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛОНП), триглицеридов (ТГ), индекса атерогенности, аполипопротеины А1 (АпоА1) и АпоВ)), после чего препарат вводился пациентам.

На втором визите спустя сутки от постановки первой инъекции ингибиторов PCSK9 анализировалась динамика показателей липидограммы для оценки острых эффектов введения и биохимического анализа крови пациента для контроля показателей безопасности терапии. Третий визит (спустя 2 нед. от первой инъекции) включал повторную оценку данных липидограммы, биохимического анализа крови и введение лекарственного препарата. Четвертый

визит полностью дублировал процедуру второго визита.

Все данные, полученные в настоящем исследовании, заносились в сводную электронную базу программы Statistica 10.0 компании StatSoft Inc. USA, где выполнялась их статистическая обработка, с помощью которой анализировались эффект от проведенного ПНИ. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) с учетом межквартильного интервала (25–75%), качественные — в абсолютных числах (n) и процентах (%). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Различия количественных показателей групп оценивались по критерию Вилкоксона. При оценке качественных различий строились таблицы сопряженности с последующим применением критерия  $\chi^2$  Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принималось значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

Пациенты, включенные в исследование, характеризовались очень высоким ССР и большой частотой факторов риска (табл. 1).

Таблица 1

### Клинико-anamnestические характеристики пациентов с ОКС (n=13)

| Характеристики                                                                                      | n (%)     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Мужской пол, n (%)                                                                                  | 6 (46,2)  |
| Возраст, лет                                                                                        | 59,7±9,6  |
| ИМ при поступлении, n (%)                                                                           | 12 (92,3) |
| Нестабильная стенокардия при поступлении, n (%)                                                     | 1 (7,7)   |
| ЧКВ при ОКС, n (%)                                                                                  | 8 (61,5)  |
| Назначение КШ в качестве метода полной реваскуляризации миокарда после выписки из стационара, n (%) | 3 (23,1)  |
| АГ, n (%)                                                                                           | 9 (69,2)  |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%)                                                                 | 10 (76,9) |
| Стенокардия в анамнезе, n (%)                                                                       | 7 (53,8)  |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                                                                | 28,45±3,7 |
| СД 2 тип в анамнезе, n (%)                                                                          | 6 (46,2)  |
| ОНМК в анамнезе, n (%)                                                                              | 1 (7,7)   |
| Атеросклероз БЦА, n (%)                                                                             | 5 (38,5)  |
| Атеросклероз АНК, n (%)                                                                             | 1 (7,7)   |
| Хронический бронхит, n (%)                                                                          | 3 (23,1)  |
| Хронический панкреатит, n (%)                                                                       | 3 (23,1)  |
| Хронический гастродуоденит, n (%)                                                                   | 4 (30,8)  |
| Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, n (%)                                                 | 1 (7,7)   |
| Хронический холецистит, n (%)                                                                       | 5 (38,5)  |
| Мочекаменная болезнь, n (%)                                                                         | 0 (0)     |
| Хронический пиелонефрит, n (%)                                                                      | 4 (30,8)  |
| Средний балл по Голландским критериям DLCNC, Me (25–75%)                                            | 8 [6;9]   |

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертония, АНК — артерии нижних конечностей, БЦА — брахиоцефальные артерии, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

## Динамические изменения показателей липидограммы (n=13)

| Показатели       | Госпитальный период |                       | p     | Период после выписки из стационара |                       | p     |
|------------------|---------------------|-----------------------|-------|------------------------------------|-----------------------|-------|
|                  | До первой инъекции  | После первой инъекции |       | До второй инъекции                 | После второй инъекции |       |
| ОХС, ммоль/л     | 6,3 [5,6;7,7]       | 4,3 [3,2;4,8]         | 0,001 | 3,9 [3,2;6,1]                      | 3,8 [2,9;4,1]         | 0,010 |
| ХС-ЛНП, ммоль/л  | 4,3 [3,5;5,3]       | 2,5 [1,8;3,2]         | 0,001 | 1,9 [0,9;3,1]                      | 1,3 [0,7;1,5]         | 0,010 |
| ХС-ЛВП, ммоль/л  | 1,3 [0,9;1,5]       | 1,2 [0,8;1,4]         | 0,270 | 1,2 [0,9;1,5]                      | 1,1 [1,0;1,3]         | 0,240 |
| ХС-ЛОНП, ммоль/л | 0,8 [0,6;1,1]       | 0,6 [0,6;0,7]         | 0,030 | 0,6 [0,5;0,8]                      | 0,6 [0,4;0,8]         | 0,590 |
| ТГ, ммоль/л      | 1,6 [1,3;2,4]       | 1,3 [1,2;1,6]         | 0,020 | 1,4 [1;1,6]                        | 1,3 [1,2;1,5]         | 0,510 |
| ИА               | 4,1 [2,9;5,4]       | 2,5 [2,1;4,0]         | 0,010 | 1,8 [1,3;3,6]                      | 1,6 [1,4;2,4]         | 0,020 |
| АпоА1, ммоль/л   | 1,1 [0,9;1,6]       | 1,2 [0,7;1,6]         | 0,900 | 1,2 [0,8;1,4]                      | 1,1 [0,9;1,2]         | 0,400 |
| АпоВ, ммоль/л    | 1,5 [1,1;1,9]       | 1,1 [0,8;1,8]         | 0,150 | 1,4 [0,8;1,6]                      | 1,1 [0,8;1,3]         | 0,090 |

**Сокращения:** АпоА1 — аполипопротеин А1, АпоВ — аполипопротеин В, ИА — индекс атерогенности, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — липопротеины высокой плотности, ХС-ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС-ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности.

Таблица 3

## Динамические изменения показателей безопасности (n=13)

| Показатели                | Госпитальный период |                       | p     | Период после выписки из стационара |                       | p     |
|---------------------------|---------------------|-----------------------|-------|------------------------------------|-----------------------|-------|
|                           | До первой инъекции  | После первой инъекции |       | До второй инъекции                 | После второй инъекции |       |
| Мочевина, ммоль/л         | 5,6 [4,5;6,1]       | 5,5 [4,5;6,5]         | 0,650 | 5,9 [4,9;7,6]                      | 5,4 [4,3;6,9]         | 0,610 |
| Креатинин, мкмоль/л       | 85 [77;99]          | 81 [76;100]           | 0,830 | 79 [69;96]                         | 77,5 [74;91]          | 0,720 |
| Общий билирубин, ммоль/л  | 7,7 [7,2;12,0]      | 8,9 [6,3;11,4]        | 0,360 | 10,1 [6,6;14,8]                    | 9,5 [7,2;11,2]        | 0,800 |
| Прямой билирубин, ммоль/л | 5,2 [2,8;6,5]       | 4,3 [3,4;5,3]         | 0,710 | 5,8 [4,8;9,2]                      | 5,3 [4,1;6,3]         | 0,510 |
| Глюкоза, ммоль/л          | 6,2 [5,2;9,5]       | 6,2 [5,5;6,9]         | 0,570 | 5,2 [5,0;6,2]                      | 5,9 [5,0;6,3]         | 0,130 |
| Калий, ммоль/л            | 5,1 [4,9;5,4]       | 4,8 [4,4;5,1]         | 0,110 | 4,6 [4,3;5,0]                      | 4,8 [4,6;5,6]         | 0,590 |
| Натрий, ммоль/л           | 142 [139;142]       | 142 [140;143]         | 0,390 | 140 [138;142]                      | 141,5 [140;146]       | 0,10  |
| Общий белок, г/л          | 70 [66;71]          | 69 [61;73,5]          | 0,440 | 71 [66;78]                         | 71 [64;72]            | 0,070 |
| АЛТ, Ед/л                 | 30 [19;56]          | 27 [20;39]            | 0,220 | 23 [18;66]                         | 23,5 [24;26]          | 0,090 |
| АСТ, Ед/л                 | 31,1 [23;57]        | 26,3 [18;36]          | 0,010 | 24 [21;49]                         | 28 [21;44]            | 0,640 |

**Сокращения:** АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза.

Большинство пациентов с ОКС подверглись эндоваскулярной реваскуляризации при поступлении, ряду больных назначалось плановое коронарное шунтирование. Исходные значения липидограммы и биохимических показателей крови, а также динамика на следующие сутки после инъекции алирокумаба, а также спустя 2 нед. (вторая инъекция проводилась на этапе реабилитационного лечения) представлены в таблицах 2 и 3.

Изменения показателей липидограммы у пациентов на фоне инъекций алирокумаба характеризовались снижением проатерогенных фракций, включая тенденцию к снижению АпоВ, без снижения ХС-ЛВП уже на следующие сутки после введения инъекции. Аналогичная динамика показателей была отмечена и через 2 нед. Так, уровень ХС-ЛНП снизился на 41,9% уже на следующий день после проведенной терапии. Перед второй инъекцией — еще на 8%. При этом инъекции алирокумаба не оказали негативного влияния на показатели безопасности (метаболические, почечные и печеночные маркеры).

Таким образом, снижение уровня ХС-ЛНП в течение 1 мес. составило 69,8% от исходного, что позволило у всех пациентов достичь целевого уровня ХС-ЛНП (<1,4 ммоль/л) в соответствии с актуальными рекомендациями. Результаты исследования подтверждают высокую эффективность и безопасность госпитального введения алирокумаба у пациентов с ОКС и недостижением целевых значения ХС-ЛНП на фоне ранее назначенной липидснижающей терапии. Все участники исследования были направлены на консультацию в липидный центр Кузбасского клинического кардиологического диспансера им. акад. Л.С. Барбараш, далее им определены показания для продления приема алирокумаба и оформлены документы для адресной помощи.

## Обсуждение

Назначение высокоинтенсивной терапии статинами при ОКС в максимально ранние сроки (1-4 день от начала заболевания) является доказанным обоснованным подходом для улучшения прогноза этих боль-

# ОДИССЕЯ СПАСЕНИЯ ЖИЗНЕЙ\*,#



## Пралуэнт – единственный ингибитор PCSK9, ассоциированный со снижением общей смертности у пациентов, перенёсших ОКС#

\*Более интенсивное снижение уровня ХС-ЛПНП ассоциировано со снижением общей смертности у пациентов с исходным уровнем ХС-ЛПНП  $\geq 2,6$  ммоль/л<sup>1</sup>

#В исследовании ODYSSEY OUTCOMES терапия алирокумабом была ассоциирована со снижением риска смерти от всех причин (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,73-0,98;  $p=0,0261$  [не скорректировано для множественных сравнений]).<sup>2</sup>

ОКС - острый коронарный синдром; ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности; ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал; PCSK9 - пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9).

1. Navarese E.P. et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis // Jama. - 2018. - Т. 319. - №15. - С. 1566-1579

2. Steg P. G. et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: an analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial // Circulation. - 2019. - Т. 140. - №. 2. - С. 103-112.

Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. 1). Препарат Пралуэнт показан взрослым пациентам для лечения первичной гиперхолестеринемии (несемейной гиперхолестеринемии и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемии, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего-ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнеВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП а) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1): в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально переносимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Начальная доза препарата Пралуэнт составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП ( $> 60\%$ ), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС-ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. При необходимости дополнительного снижения концентрации ХС-ЛПНП у пациентов, которым препарат Пралуэнт назначался в дозе 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели, доза может быть скорректирована до максимальной дозы 150 мг 1 раз каждые 2 недели. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: C10AX14. РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.LLI.20.02.0312.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru



ных. В рекомендациях оговорено, что гиполипидемическую терапию пациентам с ОКС следует назначать как можно раньше в стационаре для увеличения приверженности пациента к лечению после выписки из больницы [3]. Вместе с тем, у ряда пациентов ОКС развивается на фоне приема терапии статинами, а также эзетимиба, что говорит о наличии у них тяжелых нарушений липидного обмена (чаще всего семейной гиперхолестеринемии) и требует ранней интенсификации липидснижающей терапии уже в стационаре. По данным исследования PCSK9 Inhibitors After Acute Coronary Syndrome (n=4778) от 17,8 до 47,1% пациентов, перенесших ОКС, длительно принимавших в анамнезе статины в высокоинтенсивном режиме в максимально переносимых дозировках, не достигают целевых значений липидограммы (в частности ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л) [5]. По данным Федерального регистра ОКС в России только 20% пациентов, поступивших в стационар, принимали ранее статины, количество больных со значениями ХС-ЛНП >4,9 ммоль/л составило 10%, при этом только 9% из обследуемых достигали целевых значений липидограммы на фоне назначенной до поступления в стационар статинотерапии [10, 11]. Действующие клинические рекомендации декларируют необходимость раннего усиления липидснижающей терапии при ОКС у пациентов с ранее назначенной липидснижающей терапией за счет повышения дозы статина до максимально переносимой, либо присоединения ингибиторов PCSK9. Возможность присоединения эзетимиба к статинам в раннем периоде лечения ОКС ограничена отсутствием показания “ОКС” в инструкции этого медикаментозного препарата. Тройная терапия у пациента с ОКС (статин+эзетимиб+ингибитор PCSK9), если он ранее не получал подобранные дозы статина и эзетимиба, возможна лишь на 30 сут. течения острого коронарного события, когда диагноз острой формы атеросклероза изменяется на хроническую (стабильная ИБС). У ингибиторов PCSK9 таких ограничений как у эзетимиба в отношении назначения при ОКС нет. Эти препараты в реальной клинической практике широко используются у больных с наследственными формами тяжелых дислипидемий и хроническими формами сердечно-сосудистых заболеваний, реже при ОКС [6, 11-13].

Известно, что ингибиторы PCSK9 связываются с рецепторным аппаратом ХС-ЛНП, снижая посредством взаимодействия с эндосомальными и лизосомальными белками, сывороточный пул атерогенных липидов (преимущественно ХС-ЛНП, а также ХС-ЛОНП и промежуточной плотности, ТГ, проатерогенного АпоВ) [10, 11, 14]. Имеются данные о возможности повышения концентрации антиатерогенных маркеров — АпоА1, за счет комплексного липидмодифицирующего эффекта ингибиторов PCSK9 [7, 12, 13]. Применение ингибиторов PCSK9

в госпитальном периоде лечения ОКС имеет дополнительное патофизиологическое обоснование, поскольку у таких пациентов с первых суток развития атеротромботического события повышается уровень активно изучаемого в настоящее время проатерогенного фактора ССР — PCSK9, который ассоциирован с риском повторных кардиоваскулярных событий [3, 4, 15-20]. Так, в исследовании Okada K, et al. продемонстрировано повышение у пациентов с ОКС уровня PCSK9 в течение 12 нед. от начала коронарного события, независимо от приема статинов и их дозы. Нормализация уровня PCSK9 в плазме крови происходит только к 52-й нед. лечения ОКС [21, 22]. Из-за отсутствия рутинного определения уровня PCSK9 у пациентов с ОКС в настоящее время, по мнению Serban MC, et al., сохраняется недооценка прогностической тяжести пациентов с ОКС при стратификации их риска и недостаточное использование возможностей ингибиторов PCSK9 [23].

У пациентов с ОКС, у которых острое коронарное событие развивается на фоне приема липидснижающей терапии при недостижении целевых значений липидограммы, подход с ранней интенсификацией липидснижающей терапии за счет применения ингибиторов PCSK9 в период стационарного лечения ОКС является абсолютно обоснованным, что подтверждается позицией действующих рекомендаций [3].

Наше исследование подтвердило, что у пациентов, госпитализированных с ОКС, введение алирокумаба в дозе 150 мг подкожно 1 раз в 2 нед., начиная с 3-5 дня госпитального этапа, наряду с высокоинтенсивной терапией статинами привело к снижению проатерогенных фракций холестерина (ХС-ЛНП) на 69,8%, несмотря на имевшее место длительное анамнестическое употребление высоких доз статинов и их комбинации с эзетимибом и недостижение целевых норм липидов. Согласно Parish S, et al., уровень АпоВ достоверно ассоциируется с риском ИМ при увеличении на каждую единицу в 3,8 раз в сравнении с риском в 3,3 раза при увеличении на единицу ХС-ЛНП [24]. Однако в настоящей работе на фоне комбинированной липидснижающей терапии не было получено значительных изменений уровня АпоА и АпоВ. Это можно объяснить, как количеством включенных в исследование пациентов, так и сроками наблюдения.

Ранее в международном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании ингибиторов PCSK9 алирокумаба у пациентов после ОКС ODYSSEY OUTCOMES [12, 21], включавшем 18924 пациента, определена высокая эффективность такого подхода у пациентов с ОКС, что сопровождалось снижением ХС-ЛНП на 62,7% от исходного уровня через 4 мес. после начала лечения. В этом исследовании сроки включения больных от момента ОКС составляли от 1 до 12 мес. (медиана 2,6), на фоне применения алирокумаба снижалась частота первичной

конечной точки (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации) на 15%, а смертность от всех причин достоверно уменьшалась по сравнению с группой больных на плацебо (ожидаемый риск 0,85 при 95% доверительном интервале от 0,73 до 0,98;  $p=0,026$ ; абсолютное снижение риска — 0,6%) за все время наблюдения. Следует отметить, что в этом исследовании было 1109 больных из Российской Федерации.

В нашем исследовании реализован максимально ранний подход к интенсификации липидснижающей терапии у пациентов с ОКС, поскольку развитие атеротромботического события на фоне применения статинов в виде монотерапии может говорить о неэффективности такого профилактического подхода.

Следует отметить, что представленное исследование является отражением общего организационного подхода к маршрутизации пациентов с ОКС и тяжелыми нарушениями липидного обмена в нашем регионе. В Кемеровской области реализован принцип преемственности ведения пациентов с ОКС и тяжелыми нарушениями липидного обмена. Исходно они выявляются в стационаре, им назначается максимально агрессивная липидснижающая терапия, в т.ч. за счет инициации терапии ингибиторами PCSK9, далее информация о пациенте, а также сам пациент, направляется на консультацию в региональный липидный центр при кардиологической поликлинике Кузбасского клинического кардиологического диспансера им. акад. Л.С. Барбараш. В липидном центре проводится длительное диспансерное наблюдение за такими пациентами, им оформляются документы на получение адресной помощи для финансирования длительной терапии ингибиторами PCSK9. На наш взгляд, такая модель оказания медицинской помощи пациентам с дислипидемиями может быть реализована и в других регионах Российской Федерации.

Безопасность представленной агрессивной стратегии лечения пациентов с тяжелыми дислипидемиями доказана собственными данными и результатами международных клинических исследований с ингибиторами PCSK9. Так, в исследовании ODYSSEY LONG TERM, терапия алирокумабом в течение 78 нед. не сопровождалась увеличением частоты нежелательных

явлений и ухудшением показателей безопасности. При этом уровни ХС-ЛНП достигали значений 0,65 ммоль/л [25]. Наиболее выраженные преимущества по снижению риска ишемических событий получали пациенты, имеющие исходный уровень ХС-ЛНП  $>2,6$  ммоль/л, что было подтверждено и рядом других крупных исследований с ингибиторами PCSK9 [26, 27]. Эта характеристика соответствует популяции больных, которая получала лечение в нашем исследовании. При этом у всех больных в нашем исследовании отсутствовали нежелательные явления и реакции, что подтверждает высокую безопасность такой стратегии ведения пациентов.

Таким образом, для снижения высокого резидуального риска госпитальных и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена и ОКС, который развился на фоне ранее назначенной терапии статинами, следует инициировать комбинированную липидснижающую терапию с применением ингибиторов PCSK9 в раннем периоде госпитального лечения.

### Заключение

Применение алирокумаба 150 мг подкожно 2 раза/нед. в течение 30 дней после развития ОКС у пациентов, не достигших целевых значений ХС-ЛНП на фоне ранее назначенной терапии статинами, проявляется снижением ХС-ЛНП на 69% от исходных значений и является безопасной. Изученная комбинация липидснижающих препаратов может быть рекомендована для внедрения в реальную клиническую практику стационаров, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ОКС.

**Отношения и деятельность.** Материал для статьи взят из базы данных наблюдательного регистрового исследования стационарного этапа ведения пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена в рамках выполнения поискового научного исследования НИИ КПССЗ 2020\_419\_23 “Комплексное лечение пациентов с наследственными формами нарушений липидного обмена с применением ЛНП-афереза и медикаментозной терапии”, финансируемого по Программе Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

### Литература/References

1. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries — Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016;(246):243-50. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
2. Barbarash OL, Sedykh DYU, Gorbunova EV. Key factors determining the risk of recurrent myocardial infarction. *Russian Heart Journal*. 2017;16(1):10-50. (In Russ.) Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Горбунова Е.В. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017;16(1):10-50. doi:10.18087/rhj.2017.1.2280.
3. Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-41. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-41. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
5. Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV. The patient after myocardial infarction: how to reduce a risk of recurrent ischemic event? *Cardiosomatics*. 2015;6(2):12-9. (In Russ.) Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? *Кардиосоматика*. 2015;6(2):12-9.
6. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for



- the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
7. Auer J, Berent R, Primus C. PCSK9 inhibitors and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;373:773-4. doi:10.1056/NEJMc1508222.
8. Cheng J, Oemrawsingh R, Garcia-Gracia H. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 level is associated with coronary plaque inflammation and cardiovascular outcome independent from serum LDL level. *Circulation*. 2014;130(2): A16101.
9. Giugliano R, Pedersen, T, Park, J, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390:1962-71. doi:10.1016/S0140-6736(17)32290-0.
10. Ezhov MV, Lazareva NV, Sagaidak OV, et al. The frequency of lipid metabolism disorders and the use of statins in acute coronary syndrome (according to the Federal Register of Acute Coronary Syndrome). *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2018;1:47-57. (In Russ.) Ежов М.В., Лазарева Н.В., Сарайдак О.В. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального Регистра острого коронарного синдрома). *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2018;1:47-57.
11. Nanchen D, Gencer B, Muller O, et al. Prognosis of Patient with Familial Hypercholesterolemia After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2016;134(10):698-709. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023007.
12. Schwartz G, Steg P, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
13. Chapman M, Stock J, Ginsberg H. PCSK9 inhibitors and cardio-vascular disease: heralding a new therapeutic era. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26:511-20. doi:10.1097/MOL.0000000000000239.
14. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1163-70. doi:10.1093/eurheartj/ehu505.
15. Navarese E, Kolodziejczak M, Winter M, et al. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: The PCSK9-REACT study. *Int J Cardiol*. 2017;227:644-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.084.
16. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg H, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35:2146-57. doi:10.1093/eurheartj/ehu274.
17. Dadu R, Ballantyne C. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(10):563-75. doi:10.1038/nrcardio.2014.84.
18. Lambert G, Chatelais M, Petrides F, et al. Normalization of low-density lipoprotein receptor expression in receptor defective homozygous familial hypercholesterolemia by Am. *Coll. Cardiol*. 2014;64(21):2299-300. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.995.
19. Cicero A, Tartagni E, Ertek S. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data. *Expert Opin. Drug. Saf*. 2014;13(8):1023-30. doi:10.1517/14740338.2014.932348.
20. Bhatt D, Briggs A, Reed S, et al. Cost-Effectiveness of Alirocumab in Patients With Acute Coronary Syndromes: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2297-308. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.029.
21. Nozue T, Hattori H, Ishihara M, et al. Comparison of effects of pitavastatin versus pravastatin on serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels in statin-naïve patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2013;111:1415-9. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.289.
22. Okada K, Iwahashi N, Endo T, et al. Long-term effects of ezetimibe-plus-statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels as compared with double-dose statin therapy in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2012;224:454-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.036.
23. Serban M, Colantonio L, Manthripragada A, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1386-95. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.036.
24. Parish S, Peto R, Palmer A, et al. The joint effects of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, LDL cholesterol, and HDL cholesterol on risk: 3510 cases of acute myocardial infarction and 9805 controls. *Eur Heart J*. 2009;30(17):2137-46. doi:10.1093/eurheartj/ehp221.
25. Robinson J, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015;372:1489-99. doi:10.1056/NEJMoa1501031.
26. Ridker P, Rose L, Kastelein J, et al. Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: Results from the SPIRE randomized trials of bococizumab. *J Clin Lipidol*. 2018;12(4):958-65. doi:10.1016/j.jacl.2018.03.088.
27. Bonaca M, Nault P, Giugliano R, 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;137(4):338-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.

<https://russjcardiol.elpub.ru>  
doi:10.15829/1560-4071-2020-4049

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Эффекты применения ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка

Хасанов Н. Р.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа продемонстрировали способность снижать риск сердечно-сосудистых событий, развития и декомпенсации сердечной недостаточности (СН) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Улучшение прогноза СН может быть обусловлено не только сахароснижающим эффектом этого класса препаратов. В исследовании DAPA-HF у пациентов с СН с низкой фракцией выброса было продемонстрировано преимущество дапаглифлозина в снижении частоты сердечно-сосудистой смерти, ухудшения течения СН, улучшение симптомов СН по сравнению с плацебо, независимо от наличия СД2 и проводимой рекомендованной базовой терапии СН.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, низкая фракция выброса, сахарный диабет, эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, дапаглифлозин.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия.

Хасанов Н. Р. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7760-0763.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ybzip@mail.ru

АД — артериальное давление, АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, АТФ — аденозинтрифосфорная кислота, БАА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ББ — бета-адреноблокатор, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, гСН — госпитализации по поводу сердечной недостаточности, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, ОР — отношение рисков, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, КССС — Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, Канзасский опросник для больных кардиомиопатией, NHE — мембранные натрий/протоновые обменники, NYHA — New York Heart Association.

Рукопись получена 29.07.2020

Рецензия получена 06.08.2020

Принята к публикации 14.08.2020



**Для цитирования:** Хасанов Н. Р. Эффекты применения ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):4049. doi:10.15829/1560-4071-2020-4049

## Effects of SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction

Khasanov N. R.

SGLT2 inhibitors have been shown to reduce the risk of cardiovascular events and the development and decompensation of heart failure (HF) in patients with type 2 diabetes (T2D). The improved prognosis in HF may be related not only to the hypoglycemic effect of this drug class. The DAPA-HF study, which included patients with HF with reduced ejection fraction, demonstrated the benefit of dapagliflozin in reducing the risk of cardiovascular death and worsening HF, as well as improving HF symptoms compared to placebo, regardless of the presence of T2D and the recommended therapy for HF.

**Key words:** heart failure, reduced ejection fraction, diabetes, effects of SGLT2 inhibitors, dapagliflozin.

**Relationships and Activities:** none.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Khasanov N. R. ORCID: 0000-0002-7760-0763.

Corresponding author:  
ybzip@mail.ru

**Received:** 29.07.2020 **Revision Received:** 06.08.2020 **Accepted:** 14.08.2020

**For citation:** Khasanov N. R. Effects of SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):4049. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4049

В ряде крупномасштабных клинических исследований ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) показали свое преимущество в снижении частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности (СН) перед стандартной терапией у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

(СД2) и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами сердечно-сосудистого риска [1-3]. В т.ч. выраженный эффект иНГЛТ-2 на СН был продемонстрирован в исследованиях CANVAS и DECLARE-TIMI 58, куда включались пациенты не только с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и с факторами риска [2, 3]. Таким образом, иНГЛТ-2 показали свою

эффективность как в предотвращении развития, так и в лечении СН. При этом снижение частоты госпитализаций наблюдалось уже на ранних этапах после включения пациентов в исследования, что позволяет говорить о влиянии на СН различных, не только сахароснижающих, механизмов действия иНГЛТ-2 [4-8]. Уровень глюкозы плазмы крови иНГЛТ-2 снижают у пациентов с СД2 за счет уменьшения до 50% реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек и глюкозурии в объеме 60-90 г/сут. [9-11]. Считается, что к несакхароснижающим механизмам, улучшающим течение СН, можно отнести диуретический эффект, уменьшение фиброза, изменение трансмембранного транспорта протонов ( $H^+$ ), ионов натрия ( $Na^+$ ) и кальция ( $Ca^{2+}$ ), снижение симпатической активности [4-8, 12-14]. В целом на сегодняшний день известно о реализации этих механизмов в сосудистые и гемодинамические, почечные, сердечные и метаболические эффекты иНГЛТ-2 (табл. 1) [15]. Таким образом, можно говорить о широком профиле влияния дапаглифлозина на СН как при наличии СД2, так и без него [16]. Продemonстрированное в исследовании Seman L, et al. (2013) отсутствие гипогликемии при применении иНГЛТ-2 у людей, не страдающих СД2 [17], в значительной мере снимает соответствующие опасения при принятии решения о назначении дапаглифлозина пациентам с СН без СД2.

В первую очередь, следует отметить способность иНГЛТ-2 влиять на пред- и постнагрузку. Считается, что уменьшение преднагрузки обусловлено натрийуретическим и диуретическим эффектом, вызванным натрийурезом с последующим осмотическим диурезом при ингибировании натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) в проксимальных канальцах почек [18, 19]. Кроме того, натрийурез регулирует тубулогломерулярную обратную связь, проявляющуюся

в констрикции приносящей артериолы и снижении внутриклубочкового давления, тем самым обеспечивая защиту клубочков почек. Хорошо известно о способности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), относящихся к одним из базовых препаратов в лечении СН, вызывать дилатацию выносящей артериолы. В исследованиях иНГЛТ-2 большинство пациентов с СН принимали те или иные блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. Таким образом, одновременное применение этих препаратов может способствовать совместному влиянию на давление в клубочках [5]. В свою очередь, выявлена способность иНГЛТ-2 уменьшать интерстициальную жидкость наряду с повышением гематокрита и лучшей доставкой кислорода к тканям [20-23]. Было показано, что дапаглифлозин уменьшает содержание натрия в тканях [24, 25]. Существуют важные различия между иНГЛТ-2 и традиционными диуретиками. Сравнительное исследование дапаглифлозина и гидрохлоротиазида показало снижение объема плазмы и увеличение массы эритроцитов на фоне приема дапаглифлозина [9]. При сравнении дапаглифлозина с петлевым диуретиком буметанидом, также способствующим уменьшению уровня натрия и интерстициальной жидкости, оказалось, что в отличие от буметанида, дапаглифлозин обеспечивал эти эффекты без существенного уменьшения внутрисосудистого объема [26]. По мнению Verma S и McMurray J (2018), способность иНГЛТ-2 селективно снижать интерстициальную жидкость без уменьшения внутрисосудистого объема может ограничивать негативную рефлекторную нейрогуморальную стимуляцию, возникающую в ответ на уменьшение внутрисосудистого объема при применении традиционных диуретиков [5].

Таблица 1

Потенциальные механизмы действия и эффекты иНГЛТ2

| Сосудистые и гемодинамические эффекты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Метаболические эффекты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Уменьшение артериального давления</li> <li>• Уменьшение жесткости артериальных сосудов</li> <li>• Улучшение эндотелиальной функции</li> <li>• Уменьшение интерстициального объема по сравнению с интраваскулярным объемом</li> <li>• Уменьшение преднагрузки и постнагрузки</li> <li>• Увеличение гематокрита</li> <li>• Уменьшение активации симпатической нервной системы</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Потеря веса</li> <li>• Уменьшение общего и висцерального ожирения</li> <li>• Увеличение захвата мышцами свободных жирных кислот</li> <li>• Повышение чувствительности к инсулину</li> <li>• Снижение уровня мочевой кислоты</li> <li>• Уменьшение стеатоза печени и гепатоцеллюлярного повреждения</li> </ul>                                 |
| Кардиальные эффекты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Почечные эффекты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Уменьшение гипертрофии миокарда и фиброза</li> <li>• Обратное ремоделирование сердца</li> <li>• Улучшение энергетики миокарда</li> <li>• Уменьшение кардиального оксидативного стресса</li> <li>• Ингибирование <math>Na^+/H^+</math> обменника</li> <li>• Уменьшение накопления эпикардиального жира</li> </ul>                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Уменьшение активности ренин-ангиотензиновой системы</li> <li>• Уменьшение внутриклубочкового давления</li> <li>• Увеличение натрийуреза, глюкозурии и урикозурии</li> <li>• Уменьшение альбуминурии</li> <li>• Уменьшение ренального оксидативного стресса</li> <li>• Сохранение функции почек</li> <li>• Увеличение эритропоэтина</li> </ul> |

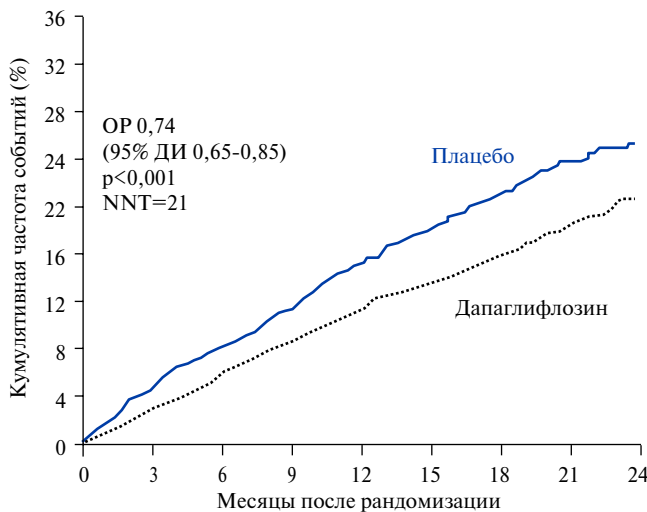
Снижение постнагрузки обеспечивается ранее установленным в исследованиях с дапаглифлозином и другими иНГЛТ-2 снижением артериального давления (АД), жесткости стенок артерий, периферического сопротивления и улучшением функции эндотелия, что, в свою очередь, может способствовать уменьшению ремоделирования сердца и сосудов [1-3, 27-29]. Важным аспектом является способность иНГЛТ-2 снижать массу миокарда [30-33]. Была показана способность дапаглифлозина снижать у пациентов с СД2 и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) массу миокарда ЛЖ одновременно с систолическим АД, массой тела, инсулинорезистентностью, висцеральной жировой тканью, подкожной жировой тканью и уровнем С-реактивного белка [34]. Возможность снижать уровень воспаления и фиброза относится к весьма существенным эффектам иНГЛТ-2. Развитие фиброза миокарда приводит к нарушению его структуры и ускоряет развитие СН [35]. Исследования на экспериментальной модели показали способность дапаглифлозина уменьшать фиброзные изменения миокарда путем подавления синтеза коллагена в результате повышения активности макрофагов и ингибирования дифференцировки миофибробластов [36]. Вместе с тем, эпикардальное и периваскулярное отложение жировой ткани способствуют ухудшению функции миокарда и развитию СН [37]. В исследовании Sato T, et al. (2018) было установлено, что дапаглифлозин уменьшает объем эпикардальной жировой ткани [38]. В свою очередь, канаглифлозин на 17% повышал уровень противовоспалительного адипокина адипонектина и понижал уровень воспалительного цитокина интерлейкина-6 [39]. Таким образом, иНГЛТ-2 могут оказывать положительное влияние на функцию фибробластов и объем эпикардальной жировой ткани, улучшая структуру и функцию миокарда, замедляя развитие СН [5].

Было установлено, что у пациентов с СН наблюдается увеличение концентрации цитоплазматического  $\text{Ca}^{2+}$  и нарушение его внутриклеточного обмена, что ведет к ухудшению систолической и диастолической функции миокарда и ранней постдеполяризации кардиомиоцитов, провоцирующей развитие нарушений ритма [40]. Показана способность иНГЛТ-2 ингибировать мембранные натрий/протоновые обменники (NHE) изоформ 1 и 3. Активация NHE, обнаруженная у пациентов с СН и с СД2, приводит к увеличению содержания клеточного  $\text{Na}^+$  и опосредованно, через аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимый  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмен, к увеличению внутриклеточного и снижению митохондриального  $\text{Ca}^{2+}$  [4, 25]. Уменьшение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях ухудшает кальций-индуцированную стимуляцию цикла Кребса и снижает продукцию АТФ и митохондриальную антиоксидантную способность [4, 41, 42]. Ингибирование NHE кардиомиоцитов (изоформы 1) способствует улучше-

нию функции миокарда через снижение уровня  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме с одновременным повышением уровня  $\text{Ca}^{2+}$  и выработки АТФ в митохондриях [4, 25, 41]. При СН повышается экспрессия NHE изоформы 3 в проксимальных канальцах почек и увеличивается реабсорбция  $\text{Na}^+$ . Ингибирование NHE изоформы 3 способствует натрийурезу, дополняя эффект ингибирования НГЛТ-2 по восстановлению натриевого гомеостаза в организме и уменьшению признаков СН [4, 43].

Нарушение энергетического баланса с вовлечением различных механизмов характерно и для СД2, и для СН. Ухудшается утилизация потенциальных источников энергии, происходит накопление промежуточных продуктов катаболизма свободных жирных кислот, что может привести к липотоксичности, нарушению клеточного обмена  $\text{Ca}^{2+}$ , снижению выработки АТФ и дисфункции миокарда [44]. Установлено, что иНГЛТ-2 несколько увеличивают выработку глюкагона и кетонного  $\beta$ -гидроксипирватата [20, 45]. Использование кетонных тел для выработки АТФ миокардом повышается пропорционально их доставке к кардиомиоцитам, при этом снижается утилизация других потенциальных источников энергии — свободных жирных кислот и глюкозы [46, 47]. Возможно, именно кетонные тела могут служить наиболее оптимальным источником энергии в условиях имеющегося при СН энергетического дисбаланса, способствующим повышению эффективности работы миокарда [20, 45, 46, 48].

Таким образом, иНГЛТ-2 оказывают множественное действие на патогенетические механизмы СН. В настоящее время открываются возможности применения иНГЛТ-2 для профилактики сердечно-сосудистых и почечных осложнений, развития и ухудшения течения СН у пациентов с СД2 и без СД2. В 2019г были опубликованы результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования по оценке влияния дапаглифлозина на частоту ухудшения течения СН или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) DAPA-HF [16]. В исследование было включено 4744 взрослых пациента с СН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA со сниженной ФВ ЛЖ <40% (СНнФВ) в течение последних 12 мес., повышением уровня N-терминального промозгового натрийуретического пептида, расчетной скоростью клубочковой фильтрации  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и получающих, при отсутствии противопоказаний, стандартную терапию по поводу СН, в т.ч. иАПФ/БРА или валсартан/сакубитрил — ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), бета-блокаторы (ББ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), последние включались в схему лечения, если лечащий врач считал это целесообразным. Пациенты с СД2 продолжали прини-



**Рис. 1.** Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть либо гСН, либо обращения за неотложной помощью по поводу СН.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, NNT — число пациентов, которое необходимо лечить для предотвращения одного события первичной конечной точки.

мать сахароснижающую терапию. В исследование не включались пациенты, уже получающие иНГЛТ-2 или с непереносимостью иНГЛТ-2, текущей декомпенсацией СН, систолическим АД <95 мм рт.ст., сахарным диабетом 1 типа, перенесенным в течение последних 12 нед. инсультом или транзиторной ишемической атакой, инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, коронарной реваскуляризацией, 3-кратным повышением уровня аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы, 2-кратным повышением уровня билирубина плазмы крови и рядом некоторых других ограничений [49]. Особенностью DAPA-HF явилось то, что это первое подобное исследование иНГЛТ-2, в которое были включены 2139 пациентов с СД2 и 2605 пациентов без СД2. Целью исследования было оценить эффективность дапаглифлозина 10 мг/сут. по сравнению с плацебо в дополнение к стандартному лечению. Первичная конечная точка была комбинированной и включала сердечно-сосудистую смерть или ухудшение течения СН (госпитализация или срочное посещение врача в связи с необходимостью внутривенного введения лекарственных препаратов по поводу СН). Основную вторичную конечную точку составляла совокупность случаев сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН (гСН). Кроме того, оба этих показателя учитывались по отдельности, а также оценивалось изменение симптоматики СН, определяемое по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (КССО), ухудшение функции почек (снижение СКФ более, чем на 50%, терминальная почечная недостаточность, необходимость в системном гемодиализе или ренальная смерть) и смерть от всех причин. При анализе безопасности учитывались нежела-

тельные явления, связанные с прекращением лечения, а также наступление гипогликемии или диабетического кетоацидоза, переломы костей, ампутации и некоторые другие [16].

Исследование проводилось в 20 странах на различных континентах, были включены представители разных рас. Дапаглифлозин получали 2373 пациента и 2371 пациент составили группу плацебо. Медиана продолжительности наблюдения составила 18,2 мес., максимально — 27,8 мес. В обеих группах средний возраст пациентов приближался к 66 годам, 23% из общего числа были женщины. У большинства пациентов был установлен II (>67%) или III (32%) ФК по NYHA, а также ишемический генез СН (55,5% в группе дапаглифлозина и 57,3% в группе плацебо). Фибрилляция предсердий наблюдалась у 38% включенных в исследование лиц. В каждой из групп 42% пациентов страдали СД2, причем у 3% СД2 был впервые выявлен во время исследования. Обращает на себя внимание высокая доля пациентов, получавших рекомендованные в лечении СН лекарственные препараты. Так, 93,5% в обеих группах получали диуретики, иАПФ/БРА — 84,5% в группе дапаглифлозина и 82,8% в группе плацебо, 11% получали АРНИ, ББ — 96% и около 71% пациентов получали АМКР. У трети пациентов была проведена ресинхронизирующая терапия или установлены кардиовертеры-дефибрилляторы. Сахароснижающая терапия пациентов с СД2 соответственно назначениям включала бигуаниды, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

В результате исследования DAPA-HF была установлена значительно меньшая частота наступления первичной конечной точки среди пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с группой плацебо (16,3% и 21,2% пациентов, соответственно, отношение рисков (ОР) 0,74 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,65-0,85);  $p<0,001$ ) (рис. 1). Относительный риск наступления сердечно-сосудистой смерти или ухудшения течения СН в виде гСН или экстренного обращения к врачу при приеме дапаглифлозина снижается на 26%. Для того чтобы избежать одного события, входящего в состав комбинированной первичной конечной точки, в ходе исследования необходимо было пролечить дапаглифлозином 21 пациента (95% ДИ 15-38). Преимущество дапаглифлозина распространялось на все составляющие первичной конечной точки. Ухудшение течения СН (гСН либо обращения за неотложной помощью по поводу СН) наблюдалось у 10% пациентов в группе дапаглифлозина и у 13,7% — в группе плацебо (ОР 0,70 (95% ДИ 0,59-0,83)) (рис. 2). При этом среди пациентов из группы дапаглифлозина госпитализировано по поводу СН было 9,7% по сравнению с 13,4% пациентов в группе плацебо (ОР 0,70 (95% ДИ 0,59-



**ФОРСИГА® — НОВЫЙ ЖИЗНЕСПАСАЮЩИЙ  
ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСНнФ<sup>1, #</sup>**

# СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

↓26%

Снижает риск СС смерти  
и госпитализаций  
по поводу СН<sup>4</sup>

**УДОБСТВО:**

**1 таблетка  
10 мг<sup>1</sup>**

1 раз  
в сутки<sup>1</sup>

без  
титрации<sup>1</sup>

**! ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП И ОНЛС**

[illegible]

(Датум не може бити празник) Захтевати се могу јединице правичног односа са овом службом\* (уједињено, различито или неколико јединица: 1 ил. 12 ил.) Пријавити се на својој страници 31-03/96 от 21.08.2014

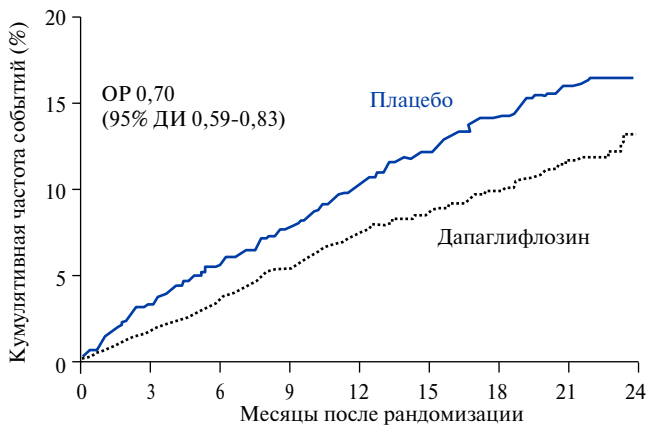
IC<sub>50</sub> – концентрация ингибитора, вызывающая 50% ингибирование; IC<sub>90</sub> – концентрация ингибитора, вызывающая 90% ингибирование.

<sup>1</sup> Доступна по адресу: [www.fishbase.org](http://www.fishbase.org) (дата обращения: 21.08.2014).

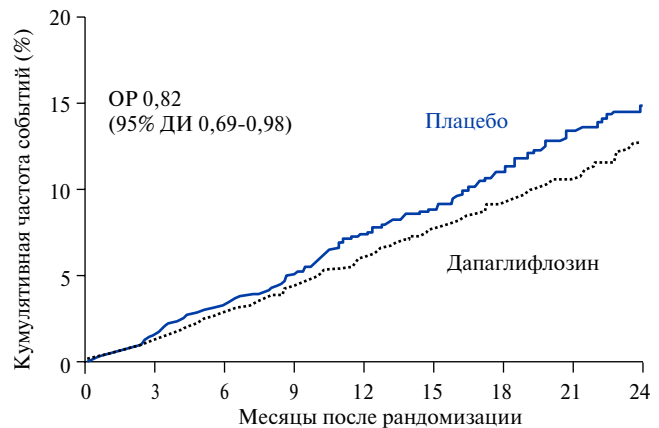
2. Первичные гематологические исследования в амбулаторно-поликлинической практике при инфекционных заболеваниях. 3. Первичная помощь при острых инфекционных заболеваниях. 4. *Shahmoradian L et al. N Engl J Med. 2019;381(27):1995-2008*

[illegible]

1048637832 Data collected on 24/02/2022. Data accessed 23/07/2022



**Рис. 2.** Компонент первичной конечной точки: события ухудшения течения СН. Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.



**Рис. 3.** Компонент первичной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть. Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

0,83)). Смерть от сердечно-сосудистых причин была зафиксирована у 9,6% пациентов, получавших дапаглифлозин, vs 11,5% пациентов, получавших плацебо (ОР 0,82 (95% ДИ 0,69-0,98)) (рис. 3). Также на фоне приема дапаглифлозина чаще наблюдалось уменьшение выраженности симптомов СН: увеличение суммы баллов по KCCQ более чем на 5 за период наблюдения зарегистрировано у 58,3% пациентов vs 50,9% пациентов, принимавших плацебо ( $p < 0,001$ ). Изменение баллов KCCQ на 5 и более считается клинически значимым. В свою очередь, в группе дапаглифлозина было меньшее число пациентов, у которых наблюдалось ухудшение симптомов — 25,3% vs 32,9% пациентов в группе плацебо (отношение шансов 0,84 (95% ДИ 0,78-0,90),  $p < 0,001$ ). Частота почечных исходов не различалась между группами лечения. Весьма важной вторичной конечной точкой исследования была смерть от всех причин. В общей сложности смерть наступила у 276 пациентов (11,6%) в группе дапаглифлозина и 329 пациентов (13,9%) в группе плацебо. Относительный риск наступления смерти от всех причин при приеме дапаглифлозина у пациентов с СНнФВ был на 17% ниже, чем при приеме плацебо (ОР 0,83 (95% ДИ 0,71-0,97)).

Серьезные нежелательные явления встречались у 2,7% пациентов в группе плацебо и у 1,6% пациентов в группе дапаглифлозина. Выраженная гипогликемия и диабетический кетоацидоз были редки и встречались только у пациентов с СД2.

Влияние дапаглифлозина на первичную конечную точку было одинаковым во всех подгруппах пациентов — моложе и старше 65 лет, у мужчин и женщин, среди представителей разных рас и регионов, с разным индексом массы тела и функцией почек. Преимущество дапаглифлозина наблюдалось у пациентов с различным происхождением СНнФВ и, что представляется очень важным, у пациентов как с наличием, так и отсутствием СД2 [16].

Представляется весьма важным, что данный результат был получен на фоне стандартной современной терапии СН. Валсартан/сакубитрил в исследовании PARADIGM-HF показал способность к снижению относительного риска сердечно-сосудистой смерти и гСН на 20% по сравнению с уже доказавшим свою эффективность эналаприлом [50]. В исследовании DAPA-HF 10,7% пациентов получали АРНИ. Следует отметить, что эффективность дапаглифлозина не зависела от наличия или отсутствия АРНИ в схеме лечения СН (ОР 0,75 (95% ДИ 0,50-1,13) и 0,74 (95% ДИ 0,65-0,86), соответственно,  $p$  для взаимодействия = 1). По данным ретроспективного анализа исследования DAPA-HF, преимущество дапаглифлозина также не зависело от назначения иАПФ/БРА, ББ, АМКР (~29% пациентов не получали АМКР) и доз этих препаратов, а также от применения дигоксина, ивабрадина, диуретиков и имплантированных устройств. Лекарственные взаимодействия с антиагрегантами, антикоагулянтами и статинами не описаны. Вместе с тем, дегидратация чаще встречалась у пациентов, принимавших диуретики, в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо. Аналогичная тенденция наблюдалась и среди пациентов, получавших АМКР в дозе  $\geq 50\%$  от рекомендуемой или комбинированную терапию иАПФ/БРА, ББ и АМКР или ББ и иАПФ/БРА в дозе  $\geq 50\%$  от рекомендуемой [51]. Очевидно, что на данный результат повлиял известный диуретический эффект, позволяющий рассмотреть сочетание иНГЛТ-2 с традиционными диуретиками у пациентов с СН и признаками застоя.

Успешное применение результатов исследования в повседневной клинической практике во многом зависит от правильного выбора профиля пациента, соответствующего новой схеме лечения. Как правило, при этом учитываются критерии включения/исключения в исследование.

В отношении назначения дапаглифлозина при СН следует рассматривать стабильных пациентов с СНнФВ

(ФВ <40%) II-IV ФК по NYHA, получающих любой вариант базовой медикаментозной терапии. Кроме того, дапаглифлозин может быть применен и после ресинхронизирующей терапии или установки кардиовертера-дефибриллятора. Исторически иНГЛТ-2 появились в качестве сахароснижающих препаратов и первые данные о высокой эффективности в отношении предотвращения сердечно-сосудистых событий и улучшения течения СН были получены у пациентов с СД2. Результаты исследования DAPA-HF свидетельствуют об эффективности дапаглифлозина у пациентов с СНнФВ независимо от наличия СД2. Следовательно, улучшение прогноза и тяжести течения СН при назначении дапаглифлозина может быть достигнуто у большинства курируемых пациентов как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах лечения. Вместе с тем, следует учитывать, что в исследование DAPA-HF не включались пациенты с текущей декомпенсацией СН, гипотонией, значительным повышением уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и билирубина плазмы крови, перенесенным в течение последних 12 нед. атеротромботическим событием в церебральном или коронарном бассейнах, реваскуляризацией коронарных артерий. В отношении данной категории пациентов в настоящий момент отсутствует достаточная информация об эффективности и безопасности дапаглифлозина.

Хорошо известно, что наибольшая эффективность лечения СН наблюдается при достижении в ходе лечения максимальных переносимых доз лекарственных препаратов. В реальной клинической практике пациенты с СН нередко не достигают необходимых доз иАПФ или БРА, АРНИ, ББ, АМКР. По данным регистра CHAMP-HF только 1% пациентов с СНнФВ в реальной клинической практике принимает 3 препарата базовой терапии одновременно и в целевых дозах [52]. Потому факт, что применение дапаглифлозина показало равную эффективность на фоне каждого из препаратов, входящего в стандартную терапию СН или любой их комбинации, различных доз этих препаратов, в т.ч. <50% от целевой дозы, открывает новые возможности базового лечения СНнФВ и представляется особенно важным для повседневной практики. Например,

дапаглифлозин может быть назначен амбулаторному пациенту с СНнФВ II ФК по NYHA, который получает терапию иАПФ/БРА или другими препаратами в комбинации или в монотерапии, в максимально переносимых или меньших дозах, так же как и госпитальному пациенту с III-IV ФК, получающему комбинированную терапию иАПФ/БРА, ББ, АМКР и другими препаратами, при условии отсутствия декомпенсации СН. Дапаглифлозин способен повысить эффективность лечения СН в большинстве клинических ситуаций и при различной исходной терапии, что позволяет значительно расширить современные возможности врача. Ключевым фактором для принятия решения о назначении дапаглифлозина является определение у пациента стабильного течения симптомной СНнФВ.

В заключение следует отметить, что множественные эффекты иНГЛТ-2 способствуют улучшению течения и прогноза СН. Полученные в исследовании DAPA-HF результаты открывают новые возможности лечения пациентов с СН. Терапия дапаглифлозином, в дополнение к общепринятому рекомендованному лечению СН у пациентов с низкой ФВ, позволяет добиться значительного преимущества, в первую очередь, в снижении частоты развития декомпенсации СН, летальных исходов по сердечно-сосудистым причинам и от всех причин. Результаты исследования DAPA-HF послужили основанием для регистрации 13 июля 2020г нового показания для назначения дапаглифлозина на территории Российской Федерации: “сердечная недостаточность (II-IV ФК по NYHA) со сниженной ФВ у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН” [53]. В недавно опубликованном документе с изложением позиции экспертов Европейского общества кардиологов дапаглифлозин на сегодняшний день является единственным препаратом в своем классе, который предлагается к рассмотрению в составе базового лечения СНнФВ вне зависимости от наличия СД2 [15].

**Отношения и деятельность:** автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373:2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
4. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1025-9. doi:10.1001/jamacardio.2017.2275.
5. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61:2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
6. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation.* 2018;138:1904-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035759.
7. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation.* 2017;136:1643-58. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
8. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: the potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab.* 2018;44:457-64. doi:10.1016/j.diabet.2018.09.005.
9. Heerspink HJL, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2013;15(9):853-62. doi:10.1111/dom.12127.



10. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:11-26. doi:10.1038/nrneph.2016.170.
11. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30–50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes.* 2013;62:3324-8. doi:10.2337/db13-0604.
12. Rahman A, Fujisawa Y, Nakano D, et al. Effect of a selective SGLT2 inhibitor, luseoglitazone, on circadian rhythm of sympathetic nervous function and locomotor activities in metabolic syndrome rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2017;44:522-5. doi:10.1111/1440-1681.12725.
13. Wan N, Rahman A, Hitomi H, Nishiyama A. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Sympathetic Nervous Activity. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2018;9:421. doi:10.3389/fendo.2018.00421.
14. Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, et al. SGLT2 Inhibitor-Induced Sympathoinhibition: A Novel Mechanism for Cardiorenal Protection. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(2):169-79. doi:10.1016/j.jaccbts.2019.11.007.
15. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The Position Paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020; Jul 2. doi:10.1002/ehfj.1954.
16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;21:1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
17. Seman L, Macha S, Nehmiz G, et al. Empagliflozin (BI 10773), a potent and selective SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;2(2):152-61. doi:10.1002/cpdd.16.
18. Verma S, McMurray JJV, Cherney DLZ. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol.* 2017;2:939-40. doi:10.1001/jamacardio.2017.1891.
19. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia.* 2016;59:1333-9. doi:10.1007/s00125-016-3956-x.
20. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39:1108-14. doi:10.2337/dc16-0330.
21. Mudaliar S, Aljoju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39:1115-22. doi:10.2337/dc16-0542.
22. Heerspink HJL, et al. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2018;94(1):26-39. doi:10.1016/j.kint.2017.12.027.
23. Tamargo J. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Potential Mechanisms of Action, Adverse Effects and Future Developments *Eur Cardiol.* 2019;14(1):23-32. doi:10.15420/ecr.2018.34.2.
24. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:5. doi:10.1186/s12933-017-0654-z.
25. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger, lowering of cytosolic Na<sup>+</sup> and vasodilation. *Diabetologia.* 2018;61(3):722-6. doi:10.1007/s00125-017-4509-7.
26. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes* 2018; *Obes Metab.* 20:479-87. doi:10.1111/dom.13126.
27. Ott C, Jumar A, Striepe K, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:26. doi:10.1186/s12933-017-0510-1.
28. Pfeifer M, Townsend RR, Davies MJ, et al. Effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:29. doi:10.1186/s12933-017-0511-0.
29. Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):138. doi:10.1186/s12933-017-0621-8.
30. Brown AJM, Lang C, McCrimmon R, Struthers A. Does dapagliflozin regress left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes? A prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17:229. doi:10.1186/s12872-017-0663-6.
31. Natali A, Nesti L, Fabiani I, et al. Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: rationale and design of the EMPA-HEART trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:130. doi:10.1186/s12933-017-0615-6.
32. Singh JS, Fathi A, Vickneson K, et al. Research into the effect of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:97. doi:10.1186/s12933-016-0419-0.
33. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. EMPA-HEART CardioliNK-6 trial: a randomized trial evaluating the effect of empagliflozin on left ventricular structure, function and biomarkers in people with type 2 diabetes (T2D) and coronary heart disease [abstract]. *Circulation.* 2018;138(25):A19332. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
34. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J.* 2020;00:1-12, Jun 24;ehaa419. doi:10.1093/eurheartj/ehaa419.
35. Fedak PW, Verma S, Weisel RD, Li RK. Cardiac remodeling and failure from molecules to man (part II). *Cardiovasc Pathol.* 2006;14:49-60. doi:10.1016/j.carpath.2005.01.005.
36. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med.* 2017;104:298-310. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035.
37. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail Rev.* 2017;22:889-902. doi:10.1007/s10741-017-9644-1.
38. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):6. doi:10.1186/s12933-017-0658-8.
39. Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2018;85:32-7. doi:10.1016/j.metabol.2018.02.002.
40. Bers DM. Cardiac sarcoplasmic reticulum calcium leak: basis and roles in cardiac dysfunction. *Annu Rev Physiol.* 2014;76:107-27. doi:10.1146/annurev-physiol-020911-153308.
41. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na<sup>+</sup> through inhibition of the cardiac Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* 2017;60:568-73. doi:10.1007/s00125-016-4134-x.
42. Liu T, Takimoto E, Dimaano VL, et al. Inhibiting mitochondrial Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange prevents sudden death in a guinea pig model of heart failure. *Circ Res.* 2014;115:44-54. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.303062.
43. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12:78-89. doi:10.1177/1479164114561992.
44. Lopaschuk GD, Ussher JR, Holmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90:207-58. doi:10.1152/physrev.00015.2009.
45. Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism.* 2017;77:65-72. doi:10.1016/j.metabol.2017.08.005.
46. Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: a positron emission tomography study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3):e005066. doi:10.1161/JAHA.116.005066.
47. Stowe KA, Wright SC, Merritt M, et al. Storage and oxidation of long-chain fatty acids in the C57/BL6 mouse heart as measured by NMR spectroscopy. *FEBS Lett.* 2006;580:4282-7. doi:10.1016/j.febslet.2006.06.068.
48. Wende AR, Brahma MK, McGinnis GR, Young ME. Metabolic Origins of Heart Failure. *JACC: basic to translational science.* 2017;2(3):297-310. doi:10.1016/j.jaccbts.2016.11.009.
49. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *European Journal of Heart Failure.* 2019;21:665-75. doi:10.1002/ehfj.1432.
50. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
51. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *European Heart Journal.* 2020;0:1-14. doi:10.1093/eurheartj/ehaa183.
52. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-66. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.070.
53. Instructions for medical use of the drug Forsiga® (film-coated tablets, 5 mg, 10 mg). Registration certificate no. LP 002596 dated 21.08.2014. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение № ЛП 002596 от 21.08.2014.

## Влияние комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика на частоту и параметры венозных рефлюксов нижних конечностей при артериальной гипертензии у мужчин трудоспособного возраста

Летягина С. В.<sup>1</sup>, Баев В. М.<sup>2</sup>, Шмелева С. А.<sup>2</sup>, Агафонова Т. Ю.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучить влияние комбинированной гипотензивной терапии на характеристики венозных рефлюксов у мужчин трудоспособного возраста с артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы.** Обследованы 44 мужчины 30–50 лет с неконтролируемой АГ. Проанализирована динамика частоты, временных и скоростных параметров венозных рефлюксов за период 14–15 дней комбинированной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл, 8 мг) и диуретиком (индапамид, 1,5 мг) как в общей группе (44 человека), так и в группах из 22 мужчин с АГ без хронических заболеваний вен (ХЗВ) и 22 мужчин АГ с внешними признаками ХЗВ. ХЗВ диагностировали при внешнем осмотре по критериям CEAP. Рефлюксы и их параметры у пациентов оценивали в состоянии покоя (лежа) при ультразвуковом сканировании симметричных поверхностных, глубоких и перфорантных вен.

**Результаты.** В общей группе пациентов (44 человека) снижение артериального давления сопровождалось значимой отрицательной динамикой частоты рефлюксов во всех венах (не было/появились) с 0 до 37, положительной динамикой (были/не стало) только с 7 до 0 ( $p=0,0001$ ). Анализ динамики продолжительности и скорости кровотока рефлюксов, имевшихся до лечения и сохранившихся после лечения, не показал различий.

Применение комбинированной терапии у пациентов с АГ и ХЗВ сочеталось с увеличением числа рефлюксов ( $p=0,0001$ ), тогда как у пациентов с АГ без ХЗВ не зафиксировано значимой динамики. Доля пациентов с рефлюксами после лечения в группе с ХЗВ увеличилась более чем в 2 раза. Сравнение временных и скоростных параметров всех имеющихся рефлюксов после лечения между группами с АГ без ХЗВ и АГ с ХЗВ не выявило различий.

**Заключение.** Двухнедельная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и диуретиком мужчин трудоспособного возраста с неконтролируемой АГ сопровождается появлением значительного числа новых венозных рефлюксов, что обусловлено наличием ХЗВ среди пациентов с АГ. После лечения доля пациентов с рефлюксами в группе с АГ и ХЗВ увеличилась более, чем в 2 раза.

**Ключевые слова:** мужчины, артериальная гипертензия, хронические заболевания вен, гипотензивная терапия.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФКУЗ МСЧ МВД России по Пермскому краю, Пермь; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Летягина С. В. — врач отделения ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-1635-7149, Баев В. М.\* — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-9283-8094, Шмелева С. А. — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-8274-0480, Агафонова Т. Ю. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9935-0040.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): VMbaev@Hotmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БПВ — большая поверхностная вена, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ОБВ — общая бедренная вена, ХЗВ — хронические заболевания вен, CEAP — Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification, Me — медиана, Q<sub>1</sub> — первый квартиль, Q<sub>3</sub> — третий квартиль, T-рефл. — продолжительность рефлюкса, V-рефл. — скорость кровотока рефлюкса, P — уровень значимости различия.

Рукопись получена 21.01.2020

Рецензия получена 02.02.2020

Принята к публикации 09.03.2020



**Для цитирования:** Летягина С. В., Баев В. М., Шмелева С. А., Агафонова Т. Ю. Влияние комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика на частоту и параметры венозных рефлюксов нижних конечностей при артериальной гипертензии у мужчин трудоспособного возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3722. doi:10.15829/1560-4071-2020-3722

## Effect of a combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and diuretic on the frequency and parameters of lower limb venous reflux in working-age men with hypertension

Letyagina S. V.<sup>1</sup>, Baev V. M.<sup>2</sup>, Shmeleva S. A.<sup>2</sup>, Agafonova T. Yu.<sup>2</sup>

**Aim.** To study the effect of combined antihypertensive therapy on the characteristics of venous reflux in working-age men with hypertension (HTN).

**Material and methods.** We examined 44 men aged 30–50 years with uncontrolled HTN. The dynamics of the rate, temporal and velocity parameters of venous reflux was analyzed for a 14–15 days of combined therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor (perindopril, 8 mg) and a diuretic (indapamide, 1.5 mg) both in the general group ( $n=44$ ) and in groups of 22 men with/without chronic venous disease (CVD). CVD was diagnosed by physical examination according to the CEAP criteria. Reflux was assessed at rest by ultrasound of symmetric superficial, deep and perforator veins.

**Results.** In the general group of patients ( $n=44$ ), a decrease in blood pressure was associated with significant negative dynamics of the reflux rate in all veins from 0 to

37, a positive dynamics only from 7 to 0 ( $p=0,0001$ ). Analysis of the dynamics of reflux duration and velocity before and after treatment did not show any differences. The use of combination therapy in patients with HTN and CVD was associated with an increase in the reflux number ( $p=0,0001$ ), while in patients with HTN without CVD, no significant dynamics was recorded. The proportion of patients with reflux after treatment in the CVD group more than doubled. Comparison of the temporal and velocity reflux parameters after treatment between the groups with/without CVD did not reveal any differences.

**Conclusion.** Two-week therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a diuretic in working-age men with uncontrolled hypertension is accompanied by the appearance of a significant number of new venous refluxes, which is due to the presence of CVD among patients with hypertension. After treatment, the



proportion of patients with reflux in the group with AH and CVD more than doubled.

\*Corresponding author:  
VMBaev@Hotmail.com

**Key words:** men, arterial hypertension, chronic venous diseases, antihypertensive therapy.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Medical Department of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Perm Territory, Perm; <sup>2</sup>E. A. Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia.

Letyagina S.V. ORCID: 0000-0002-1635-7149, Baev V.M.\* ORCID: 0000-0001-9283-8094, Shmeleva S.A. ORCID: 0000-0001-8274-0480, Agafonova T.Yu. ORCID: 0000-0001-9935-0040.

**Received:** 21.01.2020 **Revision Received:** 02.02.2020 **Accepted:** 09.03.2020

**For citation:** Letyagina S.V., Baev V.M., Shmeleva S.A., Agafonova T.Yu. Effect of a combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and diuretic on the frequency and parameters of lower limb venous reflux in working-age men with hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3722. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3722

Коморбидность артериальной гипертензии (АГ) с различными заболеваниями является предметом пристального изучения [1]. Среди коморбидных с АГ заболеваний недостаточно изучены заболевания вен (в т.ч. нижних конечностей), хотя есть указание на общий патогенез АГ и хронических заболеваний вен (ХЗВ) (так называемой сосудистой гипертензии — артериальной и венозной) [2, 3]. Известно влияние АГ на частоту и тяжесть ХЗВ [4, 5]. Однако не исследовано влияние антигипертензивной терапии на венозный кровоток нижних конечностей, в частности, на венозные рефлюксы.

Цель исследования: изучить влияние комбинированной гипотензивной терапии на характеристики венозных рефлюксов у мужчин трудоспособного возраста с АГ.

### Материал и методы

Объект исследования — мужчины трудоспособного возраста с неконтролируемой АГ. Объем исследования — 44 человека. Выбывших из исследования пациентов не было. Предмет исследования — венозные рефлюксы нижних конечностей. Тип исследования — динамический. Дизайн исследования представлен в виде двух этапов. На первом этапе проанализирована частота и характеристика рефлюксов в процессе гипотензивной терапии в общей группе пациентов с АГ (44 пациента). На втором этапе была дана сравнительная оценка динамики частоты рефлюксов двух групп, сформированных из общей группы — группы пациентов с АГ с выявленными при объективном осмотре признаками ХЗВ (22 пациента) и группы пациентов с АГ без этих признаков (22 пациента).

Критерий включения: мужчины 30–50 лет с неконтролируемой АГ (САД >140 мм рт.ст. и/или ДАД >90 мм рт.ст.), когда не было достигнуто целевое АД при антигипертензивной терапии в амбулаторных условиях. Критерии исключения: употребление наркотиков; онкологические заболевания; эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз, патоло-

гия надпочечников); острые и хронические заболевания дыхательной системы; перенесенные острые респираторно-вирусные инфекции в течение последних двух недель; острые инфекционные заболевания; острые и хронические заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит); дифференцированные дисплазии соединительной ткани; анемии; гепатиты, цирроз печени, панкреатиты, язва желудка и двенадцатиперстной кишки; профессиональные спортсмены; переломы и операции на нижних конечностях; травмы позвоночника и головного мозга; органические заболевания центральной нервной системы; нарушения ритма сердца и проводимости; ангионевротический отек; гиперкалиемия; двусторонний стеноз почечных артерий; подагра; тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин); ишемическая болезнь сердца: стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность; гипертонический криз. Критерии включения и исключения из исследования подтверждены результатами медицинского обследования в госпитале ФКУЗ “МСЧ МВД России по Пермскому краю”.

Медиана возраста всех 44 пациентов составила 43 (37–46) лет, индекс массы тела — 29 (27–31), систолическое артериальное давление (САД) 156 (150–161) мм рт.ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) 98 (92–101) мм рт.ст. Продолжительность АГ — 4 (1–7) года. АГ I стадии отмечена у 24 человек, II стадии — у 20 человек. На постоянный прием гипотензивных препаратов в амбулаторных условиях указали только 10 пациентов (23%).

АГ диагностировали у пациентов, проходящих в госпитале стационарное лечение по поводу неконтролируемой АГ, на основании критериев ESH/ESC от 2018г [6]. САД и ДАД измеряли на левом плече осциллометрическим методом в положении лежа, после 5 мин отдыха, с помощью тонометра A&D UA-777 (AND, Япония, 2017г). У 22 пациентов при объективном осмотре обеих ног выявлены признаки ХЗВ согласно критериям и классификации CEAP [7]

Таблица 1

Результаты сравнительного анализа динамики частоты венозных рефлюксов, выявленных в различных венах у 44 пациентов под влиянием антигипертензивной терапии (Fisher's Exact Test)

| Изменение динамики                               | До лечения                     | После лечения | P      |
|--------------------------------------------------|--------------------------------|---------------|--------|
|                                                  | Венозные рефлюксы, абс. случаи |               |        |
| Не было исходно — появились после лечения        | 0                              | 37            | 0,0001 |
| Были исходно — не зарегистрированы после лечения | 7                              | 0             |        |

Сокращение: P — уровень значимости различия.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа динамики параметров рефлюксов у пациентов с АГ (n=44) в процессе лечения (критерий Вилкоксона)

| Вены/параметры       | До лечения                                         | После лечения   | P    |
|----------------------|----------------------------------------------------|-----------------|------|
|                      | Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ), абс. случаев |                 |      |
| БПВ справа           |                                                    |                 |      |
| Количество рефлюксов | 5                                                  | 5               | -    |
| T-рефл., сек         | 3,1 (3,1-5,0)                                      | 5,0 (1,4-5,0)   | 0,26 |
| V-рефл., см/сек      | 5,5 (5,1-14,6)                                     | 5,8 (5,0-6,1)   | 0,68 |
| БПВ слева            |                                                    |                 |      |
| Количество рефлюксов | 4                                                  | 4               | -    |
| T-рефл., сек         | 2,0 (1,3-3,8)                                      | 4,0 (2,3-4,7)   | 0,95 |
| V-рефл., см/сек      | 7,2 (5,6-8,5)                                      | 5,3 (4,2-6,7)   | 0,46 |
| ОБВ справа           |                                                    |                 |      |
| Количество рефлюксов | 4                                                  | 4               | -    |
| T-рефл., сек         | 1,4 (1,2-1,7)                                      | 2,6 (1,6-3,1)   | 0,06 |
| V-рефл., см/сек      | 10,6 (9,5-14,9)                                    | 8,4 (5,2-11,0)  | 0,06 |
| ОБВ слева            |                                                    |                 |      |
| Количество рефлюксов | 4                                                  | 4               | -    |
| T-рефл., сек         | 3,1 (2,0-5,0)                                      | 3,5 (2,8-5,0)   | 0,13 |
| V-рефл., см/сек      | 11,3 (8,3-20,1)                                    | 10,1 (6,1-18,3) | 0,17 |

Сокращения: T-рефл. — продолжительность рефлюкса, V-рефл. — скорость кровотока рефлюкса, БПВ — большая поверхностная вена, ОБВ — общая бедренная вена, P — уровень значимости различия.

в виде С1 (телеангиэктазии или ретикулярные вены) — 12 пациентов, С2 (варикозно-измененные подкожные вены) — 9 пациентов и С3 (отек) — 1 человек. Выполняли ультразвуковое исследование симметричных вен нижних конечностей в положении лежа (приподнятый головной конец до 45° градусов) на сканере iU22 xMatrix (Phillips, США, 2014). Венозные рефлюксы в глубоких венах диагностировали в покое (положение лежа, с приподнятым головным концом до 45° градусов) с помощью компрессионной пробы, в поверхностных — при пробе Вальсальвы [8]. Исследовали частоту рефлюксов, их продолжительность (T-рефл.) и скорость кровотока (V-рефл.) в симметричных венах: большой поверхностной (БПВ), общей бедренной (ОБВ), задней большеберцовой вены и перфорантной вены Коккетта [9]. Оценку параметров кровообращения проводили дважды: в день поступления пациентов в стационар и в день выписки из стационара. Продолжительность стационарного лечения составила 14-15 дней. Антигипертензивная терапия проводилась в течение всей госпи-

тализации в виде ежедневного контролируемого приема стандартной комбинации лекарств, рекомендованных ESH/ESC от 2018г [6]: ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (периндоприл, 8 мг) и диуретика (индапамид, 1,5 мг).

**Статистический анализ.** Объем необходимого размера выборки для настоящего исследования (для количественных и качественных параметров) рассчитан с использованием программы "BIOSTAT" (Версия 4.03, ИД "Практика", Москва, 1999) на основании заданной нами мощности исследования (95%), альфа-уровня — порогового уровня статистической значимости (0,01). С помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft-Russia, 2009г) оценивали нормальность распределения вариационных рядов с помощью критерия Н. Лиллиефорс, который подтвердил их асимметрию ( $p < 0,05$ ) [10]. Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) со значениями первого ( $Q_1$ ) и третьего ( $Q_3$ ) квартилей, качественные параметры — в виде частоты встречаемости признаков в абсолютных значениях. Сравнительный анализ

Таблица 3

**Результаты сравнения долей пациентов с положительной и отрицательной динамикой регистрации венозных рефлюксов в группе с АГ без ХЗВ и группе с АГ и ХЗВ под влиянием антигипертензивной терапии (McNemar's Test)**

| Вид нарушения    |            | Пациенты АГ без ХЗВ, n=22 |     |       | Пациенты АГ с ХЗВ, n=22 |     |       |
|------------------|------------|---------------------------|-----|-------|-------------------------|-----|-------|
|                  | До лечения | После лечения             |     | Р     | После лечения           |     | Р     |
|                  |            | Есть                      | Нет |       | Есть                    | Нет |       |
| Венозный рефлюкс | Нет        | 4                         | 11  | 0,121 | 11                      | 1   | 0,016 |
|                  | Есть       | 4                         | 4   |       | 10                      | 0   |       |

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ХЗВ — хронические заболевания вен, Р — уровень значимости различия.

Таблица 4

**Результаты сравнительного анализа параметров венозных рефлюксов после лечения между пациентами с АГ без ХЗВ и АГ с ХЗВ (критерий Манна-Уитни U-test)**

| Вены/параметры       | Пациенты без ХЗВ, n=22<br>Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ), абс. случаев | Пациенты с ХЗВ, n=22 | Р    |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------|
| <b>БПВ справа</b>    |                                                                              |                      |      |
| Количество рефлюксов | 2                                                                            | 7                    | -    |
| T-рефл., сек         | 3,2 (2,3-4,1)                                                                | 5,0 (1,6-5,0)        | 0,99 |
| V-рефл., см/сек      | 5,7 (5,6-5,7)                                                                | 6,1 (5,0-10,1)       | 0,88 |
| <b>БПВ слева</b>     |                                                                              |                      |      |
| Количество рефлюксов | 2                                                                            | 7                    | -    |
| T-рефл., сек         | 2,9 (1,9-4,0)                                                                | 4,0 (2,3-4,3)        | 0,88 |
| V-рефл., см/сек      | 5,3 (5,3-5,3)                                                                | 4,8 (4,2-6,7)        | 0,88 |
| <b>ОБВ справа</b>    |                                                                              |                      |      |
| Количество рефлюксов | 8                                                                            | 8                    | -    |
| T-рефл., сек         | 2,6 (2,1-4,0)                                                                | 2,6 (1,3-3,1)        | 0,38 |
| V-рефл., см/сек      | 8,5 (7,5-10,7)                                                               | 8,9 (5,1-11,0)       | 0,67 |
| <b>ОБВ слева</b>     |                                                                              |                      |      |
| Количество рефлюксов | 8                                                                            | 12                   | -    |
| T-рефл., сек         | 4,5 (2,0-5,0)                                                                | 3,5 (3,3-3,8)        | 0,79 |
| V-рефл., см/сек      | 13,6 (7,7-18,8)                                                              | 8,3 (6,0-15,2)       | 0,18 |

**Сокращения:** БПВ — большая поверхностная вена, ОБВ — общая бедренная вена, ХЗВ — хронические заболевания вен, Р — уровень значимости различия, T-рефл. — продолжительность рефлюксов, V-рефл. — скорость кровотока рефлюкса.

количественных параметров выполнен с помощью критерия Вилкоксона (для связанных групп) и Манна-Уитни U-test (для не связанных групп). Для сравнительной оценки качественных параметров использовали Fisher's Exact-Test и McNemar's-Test. Различия статистически значимыми считали при  $p < 0,05$ .

Этическим комитетом ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России были утверждены: дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в исследовании (протокол № 11 от 26.12.2018г). Все участники дали письменное информированное согласие на проведение обследования до начала исследования.

### Результаты

Антигипертензивная терапия в условиях госпитализации привела к снижению уровня как САД — с 156 (150-161) мм рт.ст. до 122 (118-130) мм рт.ст. ( $p=0,0001$ ), так и ДАД — с 98 (92-101) мм рт.ст. до 82 (75-85) мм

рт.ст. ( $p=0,0001$ ). В результате лечения 40 пациентов достигли показателей первого целевого офисного уровня САД ( $<140$  мм рт.ст.). Из них пациентов с АГ без ХЗВ было 19 человек, с ХЗВ — 21 человек.

Снижение артериального давления (АД) сопровождалось увеличением частоты венозных рефлюксов, в большей степени в БПВ и ОБВ (табл. 1).

Анализ динамики продолжительности и скорости кровотока рефлюксов, имевшихся до лечения и сохранившихся после лечения, не показал различий, что продемонстрировано на примере вен с наибольшей частотой рефлюксов (табл. 2).

Применение комбинированной терапии у пациентов с АГ без ХЗВ и пациентов с АГ и ХЗВ привело к снижению уровня АД в обеих группах. В группе без ХЗВ отмечено снижение САД с 151 (150-161) мм рт.ст. до САД 124 (122-132) мм рт.ст. и снижение ДАД с 100 (92-101) мм рт.ст. до ДАД 83 (74-86) мм рт.ст. ( $p=0,001$ ). У пациентов с АГ и ХЗВ зарегистрирована следующая

динамика — САД снизилось с 160 (147-162) мм рт.ст. до 122 (115-128) мм рт.ст. и ДАД с 97 (91-100) мм рт.ст. до 80 (82-76) мм рт.ст. ( $p=0,001$ ).

Сравнительный анализ динамики долей пациентов с рефлюксами в обеих группах показал, что отмеченный нами рост числа новых рефлюксов обусловлен наличием ХЗВ среди пациентов с АГ, где отрицательная динамика (появление новых рефлюксов после лечения) явно преобладала над группой пациентов без ХЗВ (табл. 3). После лечения в группе мужчин с АГ и ХЗВ доля пациентов с новыми рефлюксами увеличилась более чем в 2 раза.

Сравнение количественных параметров всех имеющих рефлюксов изучаемых групп после лечения не выявило различий между ними. Результаты сравнения представлены в таблице 4 на примере БПВ и ОБВ, где рефлюксы отмечались чаще всего.

### Обсуждение

Известно, что у мужчин с АГ и ХЗВ увеличен просвет вен и снижена скорость кровотока по сравнению с пациентами с АГ без ХЗВ [11]. Предполагаем, что антигипертензивная терапия, проводимая у мужчин с АГ комбинацией ингибитора АПФ и диуретика, сопровождается не только дилатацией артериального, но и венозного русла. И если мы ожидаем при данной терапии снижения и нормализации уровня АД с последующим благоприятным исходом в отношении жизни и здоровья, то при наличии ХЗВ у мужчин с АГ это приводит к усугублению имеющихся признаков клапанной и венозной недостаточности. Патогенетический механизм развития венозной недостаточности мы видим в увеличении площади просвета вен нижних конечностей под влиянием медикаментозной венодилатации, увеличении емкости венозного русла с развитием относительной недо-

статочности венозных клапанов, появлением новых венозных рефлюксов и дальнейшим снижением скорости кровотока. Не исключаем, что выявленная отрицательная динамика частоты рефлюксов кратковременна, может быть обусловлена временной дезадаптацией венозной регуляции на фоне 14-15 дневного снижения уровня АД. Вероятно, венозная гемодинамика восстановится через более длительный период гипотензивной терапии. Но данные предположения требуют дальнейших исследований. Результаты исследования позволяют нам утверждать, что мужчинам с АГ и внешними признаками ХЗВ, диагностика которых достаточно проста при первичном врачебном осмотре, перед началом и во время антигипертензивной терапии, необходима ангиоскопическая оценка вен нижних конечностей на предмет диагностики отрицательной венозной гемодинамики. В случае выявления отрицательной реакции венозной гемодинамики в процессе лечения АГ необходимо рассмотреть целесообразность применения компрессионной терапии для профилактики прогрессирования нарушений венозного кровообращения [8].

### Заключение

Двухнедельная терапия ингибитором АПФ и диуретиком у мужчин трудоспособного возраста с неконтролируемой АГ сопровождается появлением значительного числа новых венозных рефлюксов, что обусловлено наличием ХЗВ среди пациентов с АГ. После лечения доля пациентов с рефлюксами в группе с АГ и ХЗВ увеличилась более чем в 2 раза.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Cardiology. National leadership. (Editor Shlyakhto EV). M.: GEOTAR-Media. 2020. p. 816. (In Russ.) Кардиология. Национальное руководство. (под. ред. Шляхто Е.В.). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 г. 816 с. ISBN: 978-5-9704-5397-1.
2. Robertson LA, Evans CJ, Lee AJ, et al. Incidence and risk factors for venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014;2:208-14. doi:10.1016/j.ejvs.2014.05.017.
3. Pfisterer L, König G, Hecker M, et al. Pathogenesis of varicose veins — lessons from biomechanics. Vasa. 2014;43(2):88-99. doi:10.1024/0301-1526/a000335.
4. Safar ME, London GM. Arterial and venous compliance in sustained essential hypertension. Hypertension. 1987;10(2):133-9. doi:10.1161/01.hyp.10.2.133.
5. Vagapov TF, Baev VM, Shmeleva SA. Arterial Hypertension in Men Is Combined with More Pronounced Symptoms of Chronic Venous Diseases. Medicine. 2019;98(2):97-105. (In Russ.) Баранов Т.Ф., Баев В.М., Шмелева С.А. Артериальная гипертензия у мужчин сочетается с более выраженными симптомами хронических заболеваний вен. Медицина. 2019;(2):97-105. doi:10.29234/2308-9113-2019-7-2-97-105.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
7. Rabe E, Pannier F. Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification (CEAP): "gold standard" and limits. Phlebology. 2012;27(1 suppl):114-8. doi:10.1258/phleb.2012.012s19.
8. Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Disease: Guidelines of Russian Phlebological Association. Flebologiya. 2018;12(3):146-240. (In Russ.) Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2018;12(3):146-240. doi:10.17116/flebo20187031146.
9. Churikov DA, Kirienko AI. Ultrasound diagnosis of vein diseases. M.: LitTerra 2016. p.176. (In Russ.) Чуриков Д.А., Кириенко А.И. Ультразвуковая диагностика болезней вен. М.: Литтерра, 2016. 176 с. ISBN: 978-5-4235-0235-5.
10. Glantz SA. Primer of Biostatistics. (7<sup>th</sup> ed.). New York: The McGraw-Hill companies. 2012. ISBN-13: 978-0071781503.
11. Baev VM, Vagapov TF, Letyagina SV. Structural and Functional Parameters of Lower-Limb Deep Veins in Hypertensive Male Patients. Doctor.Ru. 2019;2(157):37-40. (In Russ.) Баев В.М., Баранов Т.Ф., Летягина С.В. Особенности структурно-функциональных параметров глубоких вен нижних конечностей у мужчин с артериальной гипертензией. Доктор.Ру. 2019;2(157):37-40. doi:10.31550/1727-2378-2019-157-2-37-40.



**Анализ влияния на бюджет при применении в составе двойной антитромбоцитарной терапии прасугрела и тикагрелора у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство**Дьяков И. Н.<sup>1,2</sup>, Ушкалова Е. А.<sup>3</sup>

**Цель.** Оценить влияние на бюджет применения ингибиторов P2Y<sub>12</sub> нового поколения — прасугрела и тикагрелора — у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), в условиях здравоохранения Российской Федерации.

**Материал и методы.** Анализ проводили с использованием данных прямого сравнения прасугрела и тикагрелора на основании дизайна сравнительного исследования ISAR-REACT 5. Источник цен на сравниваемые препараты: аукционы за 12 мес. 2019г, согласно базе данных IMS. Учитывали нагрузочную и поддерживающую дозы препаратов, процент пациентов, прекративших прием препарата, и медиану длительности приема до отмены препарата. Стоимость лечения клинических событий, ассоциированных с первичной и вторичной конечными точками, оценивали согласно тарифам клинико-статистических групп для 2020г. Стоимость госпитализации рассчитывалась как среднее значение стоимости лечения различных клинических состояний с учетом базовой ставки для круглосуточного стационара. Результат выражали в виде средневзвешенного значения затрат на 1 пациента за 1 год (365 дней). Размер целевой группы определяли как число пациентов, которые могут быть обеспечены лечением объемом препаратов, закупленных в 2019г за счет государственного бюджета. Расчет проводили с допущением, что для всех пациентов поддерживающая доза препарата прасугрел составляет 10 мг/сут., тикагрелор — 90 мг 2 раза/сут.

**Результаты.** Применение прасугрела требует меньших затрат, чем применение тикагрелора. За 1 год терапии разница составит 8386,31 руб. или 10,57%. Доля прасугрела в 2019г от общего объема сравниваемых препаратов составила всего 2,17%. При текущем соотношении тикагрелора и прасугрела нагрузка на бюджет при обеспечении объема терапии, соответствующего 19382,7 пациенто-лет, составит 1,534 млрд рублей. Увеличение доли прасугрела приводит к снижению суммарной нагрузки на бюджет при лечении пациентов с ОКС, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству, которым требуется назначение антитромбоцитарной терапии. При полной замене тикагрелора на прасугрел экономия в сравнении с текущим соотношением препаратов составит 10,36%, или в денежном выражении — 159,03 млн рублей. При увеличении доли прасугрела нагрузка на бюджет будет снижаться, и при полной замене тикагрелора на прасугрел экономия в денежном выражении в сравнении с применением только тикагрелора составит — 1353,7 млн рублей.

**Заключение.** Проведенный анализ показал, что применение прасугрела в популяции является менее затратным в условиях системы здравоохранения. Однако полученный результат устойчив только к изменению цены на один из

препаратов не более 10% и неустойчив к разнонаправленному одновременному изменению цен на сравниваемые препараты. Увеличение доли прасугрела в общем объеме закупаемых препаратов и замена им тикагрелора позволит снизить нагрузку на бюджет в сравнении с текущим соотношением препаратов.

**Ключевые слова:** прасугрел, тикагрелор, острый коронарный синдром, реваскуляризация миокарда, сердечно-сосудистое событие.

**Отношения и деятельность.** Анализ выполнен при финансовой поддержке компании Сервье.

<sup>1</sup>АНО Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики, Москва; <sup>2</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва; <sup>3</sup>Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия.

Дьяков И. Н.\* — к.б.н., генеральный директор; зав. лабораторией биосинтеза иммуноглобулинов, ORCID: 0000-0001-5384-9866, Ушкалова Е. А. — д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-4165-1726.

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

АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — анти-тромбоцитарная (антиагрегантная) терапия, КСГ — клинико-статистические группы, ОКС — острый коронарный синдром, РФ — Российская Федерация, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

**Рукопись получена** 07.08.2020

**Рецензия получена** 14.08.2020

**Принята к публикации** 18.08.2020



**Для цитирования:** Дьяков И. Н., Ушкалова Е. А. Анализ влияния на бюджет при применении в составе двойной антитромбоцитарной терапии прасугрела и тикагрелора у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):4063. doi:10.15829/1560-4071-2020-4063

**Cost analysis of dual antiplatelet therapy with prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention**Dyakov I. N.<sup>1,2</sup>, Ushkalova E. A.<sup>3</sup>

**Aim.** To conduct a cost analysis of using novel inhibitors of P2Y<sub>12</sub> (prasugrel and ticagrelor) in patients with acute coronary syndrome (ACS) in the Russian healthcare system.

**Material and methods.** The analysis was performed using the design of a comparative study of prasugrel and ticagrelor ISAR-REACT 5. The loading and maintenance doses of the drugs, the percentage of patients who stopped therapy and the median duration of administration before withdrawal were taken into

account. The cost of treating clinical events associated with the primary and secondary endpoints was estimated according to the data on diagnosis-related groups for 2020. The cost of hospitalization was calculated as the average of the cost of treating various diseases, taking into account the base rate for a hospital. The result was expressed as the weighted average cost per patient for 1 year (365 days). The maintenance dose used in calculations was 10 mg/day for prasugrel and 90 mg 2 times/day for ticagrelor.

**Results.** Prasugrel is less expensive for use than ticagrelor. For 1-year therapy, the difference is 8386,31 rubles or 10,57%. The proportion of using prasugrel in 2019 was only 2,17%. With the current ratio of using ticagrelor and prasugrel, the budgetary pressures of therapy corresponding to 19,382.7 patient-years will amount to 1,534 billion rubles. An increase in the proportion of prasugrel leads to a decrease in the total expenses of managing patients with ACS after percutaneous coronary intervention who require antiplatelet therapy. With the complete replacement of ticagrelor with prasugrel, the savings will be 10,36% or 159,03 million rubles. With an increase in the proportion of prasugrel, the total expenses will decrease, and with a complete replacement of ticagrelor with prasugrel, the savings compared to using only ticagrelor will amount to 1,353.7 million rubles.

**Conclusion.** The analysis showed that the use of prasugrel in the population is less costly in the healthcare system. However, the result obtained is relevant only with price changes for one of the drugs not exceeding 10% and not relevant with multidirectional simultaneous changes in prices for compared drugs. Increasing the proportion of prasugrel and replacing it with ticagrelor will reduce the budgetary pressures.

**Key words:** prasugrel, ticagrelor, acute coronary syndrome, myocardial revascularization, cardiovascular event.

**Relationships and Activities.** The analysis was carried out with financial support from Servier.

<sup>1</sup>Scientific and Practical Center for Research on the Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics, Moscow; <sup>2</sup>I. I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow; <sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Dyakov I.N.\* ORCID: 0000-0001-5384-9866, Ushkalova E.A. ORCID: 0000-0003-4165-1726.

\*Corresponding author:  
dyakov.ilya@gmail.com

**Received:** 07.08.2020 **Revision Received:** 14.08.2020 **Accepted:** 18.08.2020

**For citation:** Dyakov I.N., Ushkalova E.A. Cost analysis of dual antiplatelet therapy with prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):4063. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4063

Согласно клиническим рекомендациям, обязательным компонентом лечения пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) и подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), является двойная антитромбоцитарная (антиагрегантная) терапия (АТТ) ингибиторами P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов в добавление к ацетилсалициловой кислоте (АСК). Антиагреганты ингибируют агрегацию тромбоцитов, тем самым уменьшают их способность к склеиванию и прилипанию (адгезии) к эндотелию кровеносных сосудов. Поскольку тромбоциты участвуют в развитии атеросклеротических осложнений, ингибирование их функции способствует уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений (таких как смерть от сердечно-сосудистой причины, инфаркт миокарда или инсульт). В настоящее время в Российской Федерации (РФ) доступны для клинического применения 3 препарата для АТТ: клопидогрел, прасугрел и тикагрелор. Препарат клопидогрел был первым из этой группы лекарственных средств, применявшимся в широкой практике, однако он уступает по степени выраженности антитромбоцитарного эффекта и скорости его наступления двум более мощным ингибиторам P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов — тикагрелору и прасугрелу [1-3]. Оба этих препарата показали преимущество перед клопидогрелом у пациентов, перенесших ОКС [4, 5], и оба являются препаратами выбора у пациентов с ОКС с подъёмом и без подъёма сегмента ST [1-3].

Препарат тикагрелор относится к классу циклопентилтриазолопиримидинов. Является пероральным селективным обратимым ингибитором P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов прямого действия и предотвращает аденозиндифосфат-опосредованную P2Y<sub>12</sub>-зависимую активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор

имеет дополнительный механизм действия, повышая локальные концентрации эндогенного аденозина путем ингибирования эндогенного равновесного нуклеозидного транспортера 1 типа (ENT-1) [6].

Прасугрел является ингибитором P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов к аденозиндифосфату (АДФ) и вследствие этого ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. Через 1 ч после приема 60 мг нагрузочной дозы прасугрела у 89% здоровых добровольцев и пациентов с атеросклеротическим поражением артерий ингибирование агрегации тромбоцитов достигает не менее 50%. В среднем, после 3-5 дней приема 10 мг прасугрела в день, следовавшее после приема 60 мг нагрузочной дозы, подавление агрегации тромбоцитов составляло ~70%. Агрегация тромбоцитов после окончания терапии прасугрелом постепенно возвращается к базовым значениям: за 7-9 дней при приеме однократной нагрузочной дозы прасугрела в 60 мг и за 5 дней при прекращении приема поддерживающей дозы в стабильном состоянии [7].

В условиях ограниченного финансирования выбор лекарственного средства для назначения пациентам определяется не только его эффективностью, но и в значительной мере зависит от нагрузки на бюджет системы здравоохранения, ассоциированный с его применением. В связи с этим, фармакоэкономическая оценка применения препарата в настоящее время становится все более значимым инструментом, который используется лицами, принимающими решения в системе здравоохранения. При проведении фармакоэкономической оценки важно правильно выбрать источник данных о сравнительной клинической эффективности препаратов, на основе которого будет проводиться анализ. Наибольшей достоверностью обладают рандомизированные клинические исследования с прямым сравнением лекар-

Таблица 1

## Исходные характеристики пациентов (по Schüpke S, et al. (2019) [10])

| Характеристика                           | Группа тикагрелора (N=2012) | Группа прасугрела (N=2006) |
|------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Возраст, лет                             | 64,5±12,0                   | 64,6±12,1                  |
| Женщины, n (%)                           | 478 (23,8)                  | 478 (23,8)                 |
| Сердечно-сосудистые факторы риска, n (%) |                             |                            |
| Сахарный диабет                          | 463/2011 (23,0)             | 429/2005 (21,4)            |
| Применение инсулина при сахарном диабете | 143/2011 (7,1)              | 137/2005 (6,8)             |
| В настоящее время курят                  | 682/2002 (34,1)             | 667/1999 (33,4)            |
| Артериальная гипертензия                 | 1432/2008 (71,3)            | 1384/2003 (69,1)           |
| Гиперхолестеринемия                      | 1178/2007 (58,7)            | 1163/2003 (58,1)           |
| Анамнез, n (%)                           |                             |                            |
| Инфаркт миокарда                         | 311/2010 (15,5)             | 320/2005 (16,0)            |
| Чрескожное вмешательство                 | 453/2011 (22,5)             | 463/2004 (23,1)            |
| Аортокоронарное шунтирование             | 115/2011 (5,7)              | 130/2005 (6,5)             |
| Кардиогенный шок, n (%)                  | 31 (1,5)                    | 34 (1,7)                   |
| Кровяное давление, мм рт.ст.             |                             |                            |
| Систолическое                            | 144±25                      | 143±24                     |
| Диастолическое                           | 82±15                       | 82±14                      |
| Частота сердечных сокращений, уд./мин    | 77±16                       | 76±16                      |
| Индекс массы тела                        | 27,8±4,6                    | 27,8±4,4                   |
| Масса тела менее 60 кг, n/п общ. (%)     | 108/2003 (5,4)              | 94/1988 (4,7)              |
| Уровень креатинина, мкмоль/л             | 88±27                       | 88±31                      |
| Диагноз при включении, n (%)             |                             |                            |
| Нестабильная стенокардия                 | 249 (12,4)                  | 261 (13,0)                 |
| ИМ без подъема сегмента ST               | 930 (46,2)                  | 925 (46,1)                 |
| ИМ с подъемом сегмента ST                | 833 (41,4)                  | 820 (40,9)                 |
| Коронарная ангиография, n (%)            | 2003 (99,6)                 | 2001 (99,8)                |
| Стратегия лечения, n/п общ. (%)          |                             |                            |
| Чрескожное коронарное вмешательство      | 1676/2009 (83,4)            | 1701/2005 (84,8)           |
| Коронарное шунтирование                  | 47/2009 (2,3)               | 36/2005 (1,8)              |
| Консервативная терапия                   | 285/2009 (14,2)             | 268/2005 (13,4)            |
| Другое                                   | 1/2009 (<0,1)               | 0                          |

**Сокращение:** ИМ — инфаркт миокарда.

ственных средств. Согласно рекомендациям Федерального государственного бюджетного учреждения “Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи” по проведению влияния на бюджет и сравнительной оценке клинической эффективности и безопасности лекарственного средства [8, 9], именно таким источникам следует отдавать приоритет при проведении фармакоэкономического анализа.

До недавнего времени отсутствовали данные прямого сравнения препаратов тикагрелор и прасугрел, в связи с чем при фармакоэкономической оценке приходилось использовать результаты метаанализов, либо проводить не прямое сравнение лекарственных средств. При использовании этих подходов приходится сталкиваться с рядом ограничений, связанных с особенностями популяций, дизайном исследования, режимом терапии в контрольных группах и т.д. Все это снижает достоверность получаемых результатов фармакоэкономического анализа, который приходится проводить, учитывая ряд допущений. В 2019г были опубликованы результаты рандомизированного

клинического исследования, в котором проводилось прямое сравнение клинической эффективности лекарственных средств — прасугрел и тикагрелор — при лечении пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ [10]. В связи с этим представляется актуальным проведение сравнительного фармакоэкономического анализа с оценкой влияния на бюджет при экстраполяции результатов упомянутого выше прямого сравнения в условиях системы здравоохранения РФ.

Таким образом, целью проводимого анализа было оценить влияние на бюджет применения препаратов нового поколения для АТТ — прасугрела и тикагрелора у пациентов, перенесших ОКС, в условиях здравоохранения РФ.

### Материал и методы

Опубликованное Schüpke S, et al. (2019) [10] исследование представляло собой многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование, включавшее 4018 пациентов с ОКС и запланированным ЧКВ, которым планировалось назначение в качестве АТТ прасугрела или тикагрелора в комби-

Таблица 2

## Клинические конечные точки

| Конечные точки                                                                                                                                    | Группа<br>тикагрелора<br>(N=2012) | Группа<br>prasugrela<br>(N=2006) | ОР (95% ДИ)       | Значение Р |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------|------------|
| Первичная конечная точка: смерть, инфаркт миокарда, инсульт, п (%)                                                                                | 184 (9,3)                         | 137 (6,9)                        | 1,36 (1,09-1,70)  | 0,006      |
| Смерть, п (%)                                                                                                                                     |                                   |                                  |                   |            |
| По любой причине                                                                                                                                  | 90 (4,5)                          | 73 (3,7)                         | 1,23 (0,91-1,68)  |            |
| По причине сердечно-сосудистых осложнений                                                                                                         | 63 (3,2)                          | 59 (3,0)                         |                   |            |
| По причинам, не связанным с сердечно-сосудистыми осложнениями                                                                                     | 27 (1,4)                          | 14 (0,7)                         |                   |            |
| Инфаркт миокарда, п (%)                                                                                                                           | 96 (4,8)                          | 60 (3,0)                         | 1,63 (1,18-2,25)  |            |
| Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, п                                                                                                        | 31                                | 14                               |                   |            |
| Инсульт, п (%)                                                                                                                                    | 22 (1,1)                          | 19 (1,0)                         | 1,17 (0,63-2,15)  |            |
| Подтвержденный или предполагаемый тромбоз стента, п (%)                                                                                           | 26 (1,3)                          | 20 (1,0)                         | 1,3 (0,72-2,33)   |            |
| Подтвержденный тромбоз стента, п (%)                                                                                                              | 22 (1,1)                          | 12 (0,6)                         |                   |            |
| Вторичная конечная точка (безопасности) — большое кровотечение (3-5 типов по шкале Консорциума по исследованию кровотечений — BARC), п/п общ. (%) | 95/1989 (5,4)                     | 80/1773 (4,8)                    | 1,12 (0,083-1,51) | 0,46       |

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

нации с АСК. Первичной конечной точкой эффективности в исследовании был композитный показатель наступления летального исхода, инфаркта миокарда или инсульта в течение 1 года после перенесенного ОКС. Главной вторичной конечной точкой (критерий безопасности) была частота кровотечений 3-5 типов по критериям BARC (Bleeding Academic Research Consortium — Консорциум по исследованию кровотечений). В исследование включали пациентов, перенесших ОКС (с подъемом сегмента ST, без подъема сегмента ST или с нестабильной стенокардией, которым планировалось проведение ЧКВ.

Пациенты были рандомизированы для назначения prasugrela или ticagrelor в соотношении 1:1. Точкой отсчета считался момент рандомизации. Терапия ticagrelorом начиналась с нагрузочной дозы 180 мг и продолжалась в поддерживающей дозе 90 мг 2 раза/сут. Пациенты, рандомизированные для получения ticagrelorа, получали нагрузочную дозу как можно раньше после рандомизации. Период от выявления симптомов до рандомизации составил 3,2 ч (межквартильный интервал 1,8-7,7 ч).

Терапия prasugrelom начиналась с нагрузочной дозы 60 мг и продолжалась в поддерживающей дозе 10 мг/сут. Пациентам в возрасте 75 лет и старше с массой тела <60 кг поддерживающую дозу уменьшали до 5 мг/сут. Назначение prasugrela пациентам с подъемом сегмента ST осуществлялось как можно раньше после рандомизации. Период от выявления симптомов до рандомизации составил 3,0 ч (межквартильный интервал 1,9-8,4 ч). Пациентам без подъема сегмента ST назначение prasugrela откладывали до проведения оценки анатомического состояния коронарных артерий.

Оценку клинической эффективности терапии проводили через 30 дней, 6 мес. и 12 мес. Из 4018 пациентов, включенных в исследование, 2012 получали терапию ticagrelorом, 2006 — prasugrelom. В группе ticagrelorа первичная конечная точка (эффективности) была оценена у 2012 пациентов, вторичная конечная точка (безопасности) — у 1989 пациентов, 23 были исключены из анализа. В группе prasugrela эти значения составили 2006, 1773 и 233 человека, соответственно. Исходные характеристики сравниваемых групп были сопоставимы и приведены в таблице 1.

Перед включением в исследование АСК и клопидогрел получали сопоставимое число пациентов в каждой группе: в группе ticagrelorа 34,7% и 5,0%, в группе prasugrela 35,6% и 4,7% пациентов, соответственно. У более 99% пациентов, получавших АСК, суточная доза не превышала 100 мг, 84,1% пациентов были подвергнуты ЧКВ и 2,1% проведено коронарное шунтирование. Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa использовали у 12,3% пациентов, перенесших ЧКВ. На момент выписки 81,1% пациентов в группе ticagrelorа и 80,7% в группе prasugrela получали назначенные препараты для АТТ. Из них прекратили применение препарата 15,2% пациентов в группе ticagrelorа и 12,5% пациентов в группе prasugrela. При этом медиана периода от рандомизации до отмены составила 84 и 109 дней, соответственно.

К окончанию периода наблюдения при оценке согласно кривой Каплан-Майера комбинированная первичная конечная точка эффективности в группе ticagrelorа наступила у 9,3% пациентов и в группе prasugrela — у 6,9% пациентов (отношение рисков составило 1,36 (95% доверительный интервал 1,09-1,70,  $p=0,006$ ) в направлении ticagrelor → prasugrela).



Таблица 3

## Стоимость сравниваемых антитромбоцитарных препаратов

| МНН                       | Торговое наименование | Дозировка, мг | №   | Средневзвешенная стоимость упаковки, руб. |
|---------------------------|-----------------------|---------------|-----|-------------------------------------------|
| Прасугрел                 | Эффиент               | 10            | 28  | 4034,73                                   |
| Тикагрелор                | Брилинта              | 90            | 56  | 4416,12                                   |
| Тикагрелор                | Брилинта              | 90            | 168 | 12857,90                                  |
| Ацетилсалициловая кислота | Тромбостен            | 50            | 30  | 44,39                                     |
| Ацетилсалициловая кислота | Тромбостен            | 50            | 90  | 133,16                                    |

Сокращение: МНН — международное непатентованное название.

Таблица 4

## Тарифы КСГ, использованные для расчета затрат на клинические исходы АТТ пациентов, перенесших ОКС

| КСГ                                                                                                                                                                           | Название                                                                           | КЗ   | Стоимость случая | Среднее   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------|-----------|
| Вызов бригады скорой помощи                                                                                                                                                   |                                                                                    |      | 2500             | 2500      |
| Инфаркт миокарда                                                                                                                                                              |                                                                                    |      |                  |           |
| st13.001                                                                                                                                                                      | Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, легочная эмболия (уровень 1)           | 1,42 | 49293,45         | 82896,32  |
| st13.002                                                                                                                                                                      | Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, легочная эмболия (уровень 2)           | 2,81 | 97545,50         |           |
| st13.003                                                                                                                                                                      | Инфаркт миокарда, легочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии | 3,48 | 120803,68        |           |
| st13.001                                                                                                                                                                      | Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, легочная эмболия (уровень 1)           | 1,42 | 49293,45         |           |
| st13.002                                                                                                                                                                      | Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, легочная эмболия (уровень 2)           | 2,81 | 97545,50         |           |
| Инсульт                                                                                                                                                                       |                                                                                    |      |                  |           |
| st15.013                                                                                                                                                                      | Кровоизлияние в мозг                                                               | 2,82 | 97892,63         | 112559,20 |
| st15.014                                                                                                                                                                      | Инфаркт мозга (уровень 1)                                                          | 2,52 | 87478,52         |           |
| st15.015                                                                                                                                                                      | Инфаркт мозга (уровень 2)                                                          | 3,12 | 108306,74        |           |
| st15.016                                                                                                                                                                      | Инфаркт мозга (уровень 3)                                                          | 4,51 | 156558,79        |           |
| Подтвержденный или предполагаемый тромбоз стента                                                                                                                              |                                                                                    |      |                  |           |
| st13.003                                                                                                                                                                      | Инфаркт миокарда, легочная эмболия, лечение с применением тромболитической терапии | 3,48 | 120803,68        | 120803,68 |
| Тяжелое кровотечение                                                                                                                                                          |                                                                                    |      |                  |           |
| st25.007                                                                                                                                                                      | Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 3)                                | 4,31 | 149616,05        | 187801,1  |
| st25.010                                                                                                                                                                      | Операции на сосудах (уровень 3)                                                    | 4,13 | 143367,58        |           |
| st25.011                                                                                                                                                                      | Операции на сосудах (уровень 4)                                                    | 6,08 | 211059,30        |           |
| st25.012                                                                                                                                                                      | Операции на сосудах (уровень 5)                                                    | 7,12 | 247161,54        |           |
| Реабилитация после инфаркта миокарда                                                                                                                                          |                                                                                    |      |                  |           |
| Оказание медицинской помощи по тарифу КСГ 350 "Медицинская кардиореабилитация"                                                                                                |                                                                                    |      | 64164,40         | 64164,40  |
| Реабилитация после инсульта                                                                                                                                                   |                                                                                    |      |                  |           |
| Оказание медицинской помощи по тарифам КСГ 341-344 "Медицинская реабилитация пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (3-6 баллов по ШРМ)" — среднее значение КЗ |                                                                                    |      | 119105,2         | 119105,2  |

Сокращения: КСГ — клинко-статистические группы, КЗ — коэффициент затратоемкости, ШРМ — шкала реабилитационной маршрутизации.

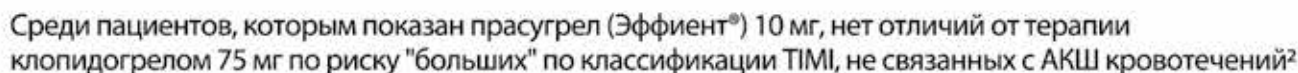
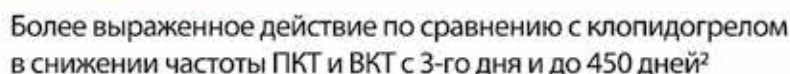
рел). Частоты наступления отдельных событий, ассоциированных с первичной и вторичной конечными точками, приведены в таблице 2. Как видно, при применении прасугрела частота наступления комбинированной первичной конечной точки и инфаркта миокарда была достоверно ниже, чем при использовании тикагрелора.

Приведённые в таблице 2 данные по эффективности терапии использовали для оценки прямых затрат на лечение сопутствующих клинических состояний и оценки влияния на бюджет. Учитывали прямые лекарственные затраты на препараты сравнения (антиагреганты), а также прямые затраты, ассоциированные с клиническими событиями первичной и вторичной конечных точек: инфаркта мио-

карда, инсульта, смерти или большого кровотечения. При проведении расчетов было сделано допущение, что полученные в клиническом исследовании данные могут быть экстраполированы на общую популяцию пациентов с ОКС, которым требуется назначение АТТ.

Стоимость тикагрелора и прасугрела определяли как средневзвешенную цену по результатам аукционов за 12 мес. 2019г согласно базе данных IMS и пересчитывали на стоимость суток терапии с применением нагрузочной и поддерживающей дозы. При этом учитывали процент пациентов, прекративших прием препарата и медиану длительности приема до отмены препарата. Результат оценивали к средневзвешенному значению затрат на антиагреганты за

## A surreal advertisement for the mobile game 'Angry Birds Star Wars'. The image features a large, muscular arm in a green t-shirt holding a black smartphone. The phone's screen displays a miniature, detailed airport terminal. Inside the terminal, a man in a dark suit and tie is walking away from the viewer, pulling a black rolling suitcase. The terminal has a green wall with a sign that reads 'Paris / Париж' with a yellow airplane icon, 'MT 149', and '07:00'. There is also a small white phone booth and a green luggage carousel in the background. The entire scene is set against a solid green background.

[illegible][illegible]

AD cylinders, Packed, 125796; MMSAA, Version 01, June 2, 2008; A & S  
Data 1000-512-0579; www.adss.com; www.adss.com

Phone: 800-243-0000 • Fax: 800-243-0005

\* The information provided herein is for informational purposes only and is not intended to constitute an offer of securities or any other financial product.

[illegible]

**Эффиент**  
пращугел таблетки

1. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(8): 113-163. 2. Antman E. M., Wiviott S. D., Murphy S. A. et al. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol. 2008; 51 (21): 2028–2033 (Antman E. и соавт., Ранние и отдаленные преимущества прасугреля в лечении пациентов с ОКС и ЧКВ, исследование Тритон-Тими-38, журнал Американского колледжа кардиологов. 2008; 51(21): 2028–2033. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эфвент® ПП-000675 от 05.07.17.

Таблица 5

**Тарифы высокочастотной медицинской помощи, использованные  
для расчета затрат на рестентирование при подтвержденном тромбозе стента**

| Название                                                                                                                      | МКБ-10                                        | Описание                                                                                                    | Тип лечения           | Объем проводимых манипуляций                                      | Стоимость, руб. |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца | I20.0, I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.9, I22 | нестабильная стенокардия, острый и повторный инфаркт миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)  | хирургическое лечение | баллонная вазодилатация с установкой 1 стента в сосуд (сосуды)    | 173345,00       |
| Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца | I20.0, I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.9, I22 | нестабильная стенокардия, острый и повторный инфаркт миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)  | хирургическое лечение | баллонная вазодилатация с установкой 2 стентов в сосуд (сосуды)   | 238349,00       |
| Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца | I20.0, I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.9, I22 | нестабильная стенокардия, острый и повторный инфаркт миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)  | хирургическое лечение | баллонная вазодилатация с установкой 3 стентов в сосуд (сосуды)   | 303354,00       |
| Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца | I20.0, I21.4, I21.9, I22                      | нестабильная стенокардия, острый и повторный инфаркт миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы) | хирургическое лечение | баллонная вазодилатация с установкой 1 стента в сосуд (сосуды)    | 154883,00       |
| Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца | I20.0, I21.4, I21.9, I22                      | нестабильная стенокардия, острый и повторный инфаркт миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы) | хирургическое лечение | баллонная вазодилатация с установкой 2 стентов в сосуд (сосуды)   | 212965,00       |
| Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца | I20.0, I21.4, I21.9, I22                      | нестабильная стенокардия, острый и повторный инфаркт миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы) | хирургическое лечение | баллонная вазодилатация с установкой 3 стентов в сосуд (сосуды)   | 271046,00       |
| Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца | I20.1, I20.8, I25                             | ишемическая болезнь сердца со стенозированием 1-3 коронарных артерий                                        | хирургическое лечение | баллонная вазодилатация с установкой 1-3 стентов в сосуд (сосуды) | 250947,00       |
| Среднее значение                                                                                                              |                                               |                                                                                                             |                       |                                                                   | 229269,86       |

**Сокращения:** МКБ — международная классификация болезней, МНН — международное непатентованное наименование.

1 год (табл. 3). Данные о распределении летальных случаев в течение 1 года отсутствуют, в связи с чем было сделано допущение, что они равномерно распределяются в течение года и среди пациентов, получавших препарат в течение всего времени и преждевременно прекративших АТТ. В связи с этим при расчете затрат на АТТ использовали коэффициент 0,5. Пласугел и тикагелор назначаются в составе двойной АТТ вместе с АСК. Для расчета использовали зарегистрированную цену на препарат АСК Тромбостен с 10% НДС и 11,98% торговой надбавки.

Стоимость лечения клинических событий, ассоциированных с первичной и вторичной конечными точками, оценивали согласно тарифам клинко-статистических групп (КСГ) для 2020г. Использовали среднее значение для нескольких тарифов, приведенных в таблице 4. В случае подтвержденного тромбоза

стентов требуется повторное рестентирование, в связи с чем затраты рассчитывали исходя из тарифов высокочастотной медицинской помощи (табл. 5). В случае летального исхода по любым причинам, кроме сердечно-сосудистых, рассчитывали затраты на вызов скорой помощи для констатации факта смерти пациента. В случае сердечно-сосудистых причин было сделано допущение, что пациенты были госпитализированы. Стоимость госпитализации рассчитывалась как среднее значение стоимости лечения различных клинических состояний (табл. 4). Расчеты проводили исходя из размера базовой ставки для круглосуточного стационара, утвержденной программой государственных гарантий, которая на 2019г составила 34713,7 руб. за законченный случай. Результат выражали в виде средневзвешенного значения затрат на 1 пациента за 1 год (365 дней).

Таблица 6

**Средневзвешенные затраты на 1 пациента за 1 год после перенесенного ОКС при применении для АТТ прасугрела или тикагрелора**

| Компоненты затрат                                                                                                                                  | Прасугрел | Тикагрелор |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|
| Затраты на сравниваемые препараты                                                                                                                  | 49147,14  | 51539,83   |
| Затраты на АСК                                                                                                                                     | 1332,25   | 1332,25    |
| Суммарные затраты на антиагрегантную терапию                                                                                                       | 50479,39  | 52872,08   |
| Затраты на вызов скорой помощи и лечение, завершившееся летальным исходом                                                                          | 2135,78   | 2597,57    |
| Затраты на вызов скорой помощи для констатации факта смерти по причинам, не связанным с сердечно-сосудистыми осложнениями                          | 17,50     | 35,00      |
| Инфаркт миокарда                                                                                                                                   | 4411,82   | 7058,91    |
| Инсульт                                                                                                                                            | 2316,64   | 2548,31    |
| Подтвержденный или предполагаемый тромбоз стента                                                                                                   | 1208,04   | 1570,45    |
| Подтвержденный тромбоз стента                                                                                                                      | 1375,62   | 2521,97    |
| Вторичная конечная точка (безопасности) — большое кровотечение (3-5 баллов по шкале Консорциума по исследованию кровотечений — BARC), n/n общ. (%) | 9014,45   | 10141,26   |
| Суммарные затраты, ассоциированные с клиническими исходами                                                                                         | 20479,85  | 26473,47   |
| Суммарные затраты                                                                                                                                  | 70959,24  | 79345,55   |
| Доля стоимости сравниваемых препаратов в суммарных затратах, %                                                                                     | 69,26     | 64,96      |
| Разница средневзвешенных затрат при применении прасугрела и тикагрелора, руб.                                                                      | -8386,31  |            |
| Разница средневзвешенных затрат при применении прасугрела и тикагрелора, %                                                                         | -10,57    |            |

**Сокращение:** АСК — ацетилсалициловая кислота.

Таблица 7

**Анализ чувствительности для разницы средневзвешенных затрат в отношении изменения цен на сравниваемые препараты**

| Изменение цены на тикагрелор | Изменение цены на прасугрел |         |         |         |         |         |        |
|------------------------------|-----------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|
|                              | -30%                        | -20%    | -10%    | 0%      | +10%    | +20%    | +30%   |
| +30%                         | -40,71%                     | -35,52% | -30,34% | -25,15% | -19,97% | -14,79% | -9,60% |
| +20%                         | -37,30%                     | -31,82% | -26,33% | -20,85% | -15,37% | -9,89%  | -4,41% |
| +10%                         | -33,47%                     | -27,66% | -21,84% | -16,02% | -10,21% | -4,39%  | 1,42%  |
| 0%                           | -29,15%                     | -22,96% | -16,76% | -10,57% | -4,38%  | 1,82%   | 8,01%  |
| -10%                         | -24,23%                     | -17,61% | -10,98% | -4,36%  | 2,27%   | 8,89%   | 15,52% |
| -20%                         | -18,57%                     | -11,45% | -4,34%  | 2,78%   | 9,90%   | 17,02%  | 24,14% |
| -30%                         | -12,00%                     | -4,31%  | 3,38%   | 11,08%  | 18,77%  | 26,46%  | 34,16% |

Таблица 8

**Число пациенто-лет, обеспеченных закупленными препаратами прасугрела и тикагрелора за 2019г при поддерживающей дозе прасугрела 10 мг/сут. и тикагрелора 90 мг/сут.**

| МНН        | Торговое название | Дозировка | №   | Число закупленных упаковок | Потребность в таблетках на 1 пациенто-лет с учетом нагрузочной дозы | Число пациенто-лет | Процент от общего объема терапии |
|------------|-------------------|-----------|-----|----------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------|
| Прасугрел  | Эффиент           | 5         | 28  | 187                        | 682                                                                 | 7,7                | 0,04%                            |
| Прасугрел  | Эффиент           | 10        | 28  | 5028                       | 341                                                                 | 412,9              | 2,13%                            |
| Тикагрелор | Брилинта          | 90        | 56  | 183342                     | 655                                                                 | 18962,2            | 97,83%                           |
| Тикагрелор | Брилинта          | 90        | 168 | 12816                      |                                                                     |                    |                                  |
| Суммарно   |                   |           |     |                            |                                                                     | 19382,7            | 100,00%                          |

**Сокращение:** МНН — международное непатентованное наименование.

Полученные значения представляли собой средневзвешенные затраты на 1 пациента. Чтобы оценить суммарную нагрузку на бюджет при изменении соотношения препаратов в общем объеме закупок, опреде-

ляли размер целевой группы пациентов, которые могут быть обеспечены лечением объемом препаратов, закупленных в 2019г за счет государственного бюджета. Поскольку пациент может получать терапию за бюд-



Таблица 9

**Влияние на бюджет при изменении соотношения прасугрела  
и тикагрелора в общем объеме терапии за 1 год**

| Доля прасугрела             | Суммарная нагрузка на бюджет, млн руб. | Разница с текущим соотношением, млн руб. | Разница с текущим режимом, % |
|-----------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|
| 0%                          | 1537,93                                | 3,52                                     | 0,23%                        |
| 2,17% (текущее соотношение) | 1534,41                                | 0,00                                     | 0,00%                        |
| 10%                         | 1521,68                                | -12,73                                   | -0,83%                       |
| 20%                         | 1505,42                                | -28,99                                   | -1,89%                       |
| 30%                         | 1489,17                                | -45,24                                   | -2,95%                       |
| 40%                         | 1472,91                                | -61,50                                   | -4,01%                       |
| 50%                         | 1456,66                                | -77,75                                   | -5,07%                       |
| 60%                         | 1440,40                                | -94,01                                   | -6,13%                       |
| 70%                         | 1424,15                                | -110,26                                  | -7,19%                       |
| 80%                         | 1407,89                                | -126,52                                  | -8,25%                       |
| 90%                         | 1391,64                                | -142,77                                  | -9,30%                       |
| 100%                        | 1375,38                                | -159,03                                  | -10,36%                      |

Таблица 10

**Влияние на бюджет при обеспечении АТТ прасугрелом или тикагрелором  
за счет бюджетных средств 161421 пациента в течение 1 года**

| Доля прасугрела | Суммарная нагрузка на бюджет, млн руб. | Доля тикагрелора |
|-----------------|----------------------------------------|------------------|
| 0%              | 12808,04                               | 100%             |
| 10%             | 12672,66                               | 90%              |
| 20%             | 12537,29                               | 80%              |
| 30%             | 12401,92                               | 70%              |
| 40%             | 12266,55                               | 60%              |
| 50%             | 12131,17                               | 50%              |
| 60%             | 11995,80                               | 40%              |
| 70%             | 11860,43                               | 30%              |
| 80%             | 11725,06                               | 20%              |
| 90%             | 11589,68                               | 10%              |
| 100%            | 11454,31                               | 0%               |

жетные средства в течение не всего года, объем терапии рассчитывали, как число пациенто-лет, обеспечиваемых закупленными объемами препаратов. При этом было сделано допущение, что на общую популяцию можно экстраполировать данные по режимам дозирования, летальности и частоте преждевременного отказа от приема препарата, установленные в анализируемом исследовании Schüpke S, et al. (2019) [10]. Расчет проводили с допущением, что для всех пациентов поддерживающая доза препарата прасугрел составляет 10 мг/сут., тикагрелор — 90 мг 2 раза/сут.

### Результаты

Расчет затрат проводили как описано в разделе Материал и методы. В таблице 6 представлены результаты оценки средневзвешенных затрат на лечение 1 пациента, перенесшего ОКС и подвергнутого ЧКВ, которому показано назначение АТТ прасугрелом или тикагрелором.

Как видно из приведенных данных, несмотря на сопоставимую эффективность, применение прасугрела требует меньших затрат, чем применение тикагрелора. За 1 год терапии разница составит 8386,31 руб. или 10,57%. Нужно отметить, что полученные данные соответствуют популяции пациентов, включенных в исследование Schüpke S, et al. (2019) [10], и при изменении исходной популяции результаты могут варьировать. В таблице 7 приведен анализ чувствительности в отношении изменения цен на сравниваемые препараты.

При расчете суммарной нагрузки на бюджет в рамках государства за 1 год был учтен ряд допущений, описанных в разделе Материал и методы. В таблице 8 приведены результаты расчета числа пациенто-лет, обеспечиваемых терапией закупленным объемом антитромбоцитарных препаратов прасугрел и тикагрелор, с учетом летальности и отмены препарата у части пациентов.

Как видно из приведенных данных, доля прасугрела в 2019г от общего объема сравниваемых препаратов составила всего 2,17%. В таблице 9 приведены результаты расчета суммарной нагрузки на бюджет при текущем соотношении сравниваемых препаратов и при изменении их соотношения от применения только тикагрелора, до полной его замены на прасугрел с шагом 10%.

Как видно из приведенных данных, при текущем соотношении препаратов тикагрелор и прасугрел нагрузка на бюджет при обеспечении объема терапии, соответствующего 19382,7 пациенто-лет, составит 1,534 млрд рублей. Увеличение доли прасугрела приводит к снижению суммарной нагрузки на бюджет при лечении пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ, которым требуется назначение АТТ. При полной замене тикагрелора на прасугрел экономия в сравнении с текущим соотношением препаратов составит 10,36%, или в денежном выражении — 159,03 млн рублей.

С 2020г в рамках реализации федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” национального проекта “Здравоохранение” предусмотрено софинансирование расходных обязательств субъектов РФ, возникающих при реализации региональных проектов по обеспечению лекарственными препаратами в амбулаторных условиях лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и другие острые сердечно-сосудистые заболевания, можно сделать предположение, что число пациентов, получающих АТТ за счет бюджетных средств, значительно возрастет.

Согласно данным, опубликованным в журнале Эндоваскулярная Хирургия 2019; 6 (2, специальный выпуск), в РФ в 2018г было выполнено 163035 ЧКВ у пациентов с ОКС [11]. Чтобы оценить объем затрат на АТТ, было сделано допущение, что рестентирования составляют 1% [10], в этом случае можно ожидать 161421 первичных установок стентов. Согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с ОКС [1, 12, 13], в качестве препаратов выбора у пациентов после ОКС, подвергнутых ЧКВ, следует применять прасугрел или тикагрелор, клопидогрел назначается только при наличии противопоказаний или недоступности этих препаратов.

Учитывая вышеизложенное, рассчитали суммарные затраты в случае, если после всех 161421 случаев ЧКВ после перенесенного ОКС пациенты будут получать в течение 1 года либо прасугрел, либо тикагрелор за счет бюджетных средств. Результаты расчетов приведены в таблице 10. Как видно из приведенных данных, при увеличении доли прасугрела нагрузка на бюджет будет снижаться, и при полной замене тикагрелора на прасугрел экономия в денежном выражении в сравнении с применением только тикагрелора составит — 1353,7 млн рублей.

### Заключение

Проведенный анализ показал, что применение препарата прасугрел в популяции, на которой было проведено исследование Schüpke S, et al. (2019) [10], является менее затратным в условиях системы здравоохранения РФ. Однако полученный результат устойчив только к изменению цены на один из препаратов не более 10% и неустойчив к разнонаправленному одновременному изменению цен на сравниваемые препараты. Такой результат анализа чувствительности вполне ожидаем, поскольку доля затрат на сравниваемые препараты в суммарных затратах составляет 69,26% для прасугрела и 64,96% для тикагрелора. При средневзвешенных аукционных ценах на сравниваемые лекарственные средства по состоянию на 2019г применение препарата прасугрел является менее затратным и требует на 10,57% меньше затрат. Увеличение доли прасугрела в общем объеме закупаемых препаратов и замена им тикагрелора позволит снизить нагрузку на бюджет в сравнении с текущим соотношением препаратов. Максимальное снижение в сравнении с текущим соотношением составит — 10,36% (при полной замене тикагрелора на прасугрел) или в денежном выражении — снижение на 159,03 млн руб.

При обеспечении всех пациентов с ОКС, которым было выполнено однократное ЧКВ (161421 случай) АТТ за счет бюджетных средств, применение только прасугрела позволит снизить нагрузку на бюджет на 1353,7 млн руб. в сравнении с применением только тикагрелора.

**Отношения и деятельность.** Анализ выполнен при финансовой поддержке компании Сервье.

### Литература/References

- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Ruda MYa, Averkov OV, Panchenko EP, Yavelov IS. Clinical guidelines for the diagnostics and treatment of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation of electrocardiogram. *Cardiological bulletin*. 2018;1:59-62. (In Russ.) Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиологический вестник*. 2018;1:59-62. doi:10.17116/Cardiobulletin201813159-62
- Ruda MYa, Averkov OV, Golitsyn SP, et al. Diagnosis and management of ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiologicheskyy vestnik*. 2014;(4):3-60. (In Russ.) Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П., и др. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиологический вестник*. 2014;(4):3-60.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
- Label for the medical use of the Brilinta® drug (film-coated tablets, 90 mg), subject to changes 1-6. Registration certificate LP-001059 dated October 27, 2011 (reissued on November 2, 2016). (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболоч-

- кой, 90 мг), с учетом изменений 1-6. Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 27.10.2011 (переоформлено 02.11.2016). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=8fcd646-b3fe-4532-b0fe-3f5c64b247c9&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8fcd646-b3fe-4532-b0fe-3f5c64b247c9&t=)
7. Label for medical use of the drug Effient®. Registration certificate LP-000675 dated 09/28/11 (reissued on 07/05/2017). (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Эффиент®. Регистрационное удостоверение ЛП-000675 от 28.09.11 (переоформлено 05.07.2017). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ce730138-7df4-4738-9d22-9e73aa3ab58f&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ce730138-7df4-4738-9d22-9e73aa3ab58f&t=)
8. Omel'yanovskiy VV, Avksent'eva MV, Sura MV, et al. Methodological guidelines for assessing the impact on the budget as part of the implementation of the Program of state guarantees of free provision of medical care to citizens. (New edition). Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2018. Electronic resource. (In Russ.) Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (новая редакция). ФГБУ "ЦЭККМП" Минздрава России". 2018. Электронный ресурс. [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g..pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf).
9. Omel'yanovskiy VV, Avksent'eva MV, Sura MV, et al. Methodological guidelines for assessing the comparative clinical efficacy and safety of a medical product. Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2016. Electronic resource. (In Russ.) Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. ФГБУ "ЦЭККМП" Минздрава России", 2016 Электронный ресурс. <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-E%60B-23.12.2016.pdf>.
10. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1524-34. doi:10.1056/NEJMoa1908973.
11. Alekhan BG, Grigoryan AM, Staferov AV, Karapetyan NG. Roentgen-vascular diagnostics and treatment of cardiovascular diseases in Russian Federation 2018. Endovascular surgery. 2019;6(2):5-188, Special edition. (In Russ.) Алехан Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Каралетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации, 2018 год. Эндоваскулярная хирургия. 2019;6(2):5-188. Специальный выпуск.
12. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC Focused update on dual antiplatelet therapy in Coronary Artery Disease, developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
13. Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.

## Доказательные подходы к сравнению эффективности вмешательств в современной кардиологии: тенденции, ошибки и перспективы

Гиляревский С. Р.<sup>1</sup>, Беленков Ю. Н.<sup>2</sup>

В статье рассматриваются ограничения доказательной информации, основанной на результатах наблюдательных исследований. Подробно обсуждаются современные подходы к уменьшению систематических ошибок наблюдательных исследований, в частности, с помощью ставшего популярным в последние годы метода propensity score matching, основанного на формировании групп с учетом предпочтительного назначения определенного типа терапии. Рассматриваются основные отличия рандомизированных и наблюдательных исследований, а также приводятся аргументы против использования наблюдательных исследований и усовершенствованных методов анализа для сравнения эффективности методов лечения в клинической практике. Обсуждается роль наблюдательных исследований как источника доказательной информации. Указывается на обоснованность выполнения крупных проспективных наблюдательных исследований для получения информации об эффектах применения лекарственных препаратов в клинической практике в период после выхода препарата на фармацевтический рынок, а также для получения данных об использовании препаратов у пациентов, характеристики которых отличаются от таковых у участников рандомизированных клинических исследований.

**Ключевые слова:** доказательная медицина, клинические исследования, фибрилляция предсердий, антикоагулянты.

**Отношения и деятельность.** Статья подготовлена при поддержке компании АО «Байер». Номер одобрения: PP-XAR-RU-0493-1.

<sup>1</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГАУ ВО Первый Москов-

ский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

Гиляревский С. Р.\* — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, ORCID: 0000-0002-8505-1848, Беленков Ю. Н. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор Клиники госпитальной терапии им. А. А. Остроумова, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3014-6129.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
sgilarevsky@rambler.ru

ДИ — доверительный интервал, ППОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ФП — фибрилляция предсердий.

**Рукопись получена** 29.07.2020

**Рецензия получена** 06.08.2020

**Принята к публикации** 13.08.2020



**Для цитирования:** Гиляревский С. Р., Беленков Ю. Н. Доказательные подходы к сравнению эффективности вмешательств в современной кардиологии: тенденции, ошибки и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):4037. doi:10.15829/1560-4071-2020-4037

## Evidence-based approaches to comparing the effectiveness of modern cardiology interventions: trends, bias and prospects

Gilyarevsky S. R.<sup>1</sup>, Belenkov Yu. N.<sup>2</sup>

The article discusses the limitations of the evidence from observational studies. Modern approaches to reducing bias in observational studies are discussed in detail, in particular, propensity score matching, which has become popular in recent years. The main differences between randomized and observational studies are discussed. Arguments against the observational studies and improved methods of analysis to compare the treatments' effectiveness in clinical practice are presented. The role of observational studies as a source of evidence is discussed. The article points out the validity of performing large-scale prospective observational studies to assess the effects of postmarketing drug use in clinical practice, as well as to obtain data on drug use in patients that differ from those in randomized clinical trials.

**Key words:** evidence-based medicine, clinical trials, atrial fibrillation, anti-coagulants.

**Relationships and Activities.** The article was prepared with the support of JSC Bayer. Approval number: PP-XAR-RU-0493-1.

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Gilyarevsky S. R.\* ORCID: 0000-0002-8505-1848, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129.

\*Corresponding author:  
sgilarevsky@rambler.ru

**Received:** 29.07.2020 **Revision Received:** 06.08.2020 **Accepted:** 13.08.2020

**For citation:** Gilyarevsky S. R., Belenkov Yu. N. Evidence-based approaches to comparing the effectiveness of modern cardiology interventions: trends, bias and prospects. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):4037. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4037



*“Наука — это попытка привести хаотическое многообразие нашего чувственного опыта в соответствие с некоторой единой системой мышления”*

Альберт Эйнштейн

#### **Психологические предпосылки к использованию необоснованных данных в медицине**

Психолог Даниэль Канеман, лауреат Нобелевской премии, выделяет две системы головного мозга [1]: Систему 1, ядро которой составляет ассоциативная память, и Систему 2, которая выполняет контролирующие функции. Система 1 постоянно интерпретирует происходящее в окружающем мире в любой заданный момент на основе той, часто ограниченной, информации, которая ей доступна, и в отсутствие анализа ее достоверности. Задача Системы 2 состоит в проверке моделей, “наспех” построенных Системой 1.

— Система 1 срабатывает автоматически и очень быстро, не требуя или почти не требуя усилий, но не давая ощущения намеренного контроля.

— Система 2 обеспечивает внимание, необходимое для сознательных умственных усилий, в т.ч. для выполнения сложных вычислений.

Риск искажения действительности может быть особенно высок в тех областях человеческой деятельности, в которых широко распространена так называемая интуитивная экспертиза. Не будет преувеличением мнение о том, что в работе врачей многих клинических специальностей такая экспертиза занимает существенное место.

Система 1 часто используется не только в клинической работе, но также при получении и интерпретации доказательной информации, а также при ее использовании для выработки эффективной, безопасной и, по возможности, научно обоснованной тактики.

Нередко врач получает такую информацию о преимуществах применения одного препарата по сравнению с другим, особенно препаратов, относящихся к одному классу: “Вы видите результаты анализа, который включал данные о ... 100 тыс., 200 тыс. и даже 500 тыс. пациентов, которые наблюдались в условиях “реальной клинической практики”, а не рафинированных условиях клинического исследования. Результаты свидетельствуют о том, что препарат А намного безопаснее и/или эффективнее препарата В. И это прямое сравнение препарата А и препарата В”. Система 1 получает достаточную информацию для формирования мнения. Более того, нередко в последнее время в таком наблюдательном исследовании используют особые методы статистического анализа, которые позволяют сделать группы сравниваемых пациентов более сопоставимыми по определенным доступным для оценки характеристикам (подробнее об ограничениях таких методов см. далее). И тогда врач

может услышать, что используемый метод “практически не отличается от рандомизации или даже превосходит его”. То есть Система 1 врача получает следующий набор фраз, которые выстраиваются в “нужную” цепочку: “очень много пациентов — лечение в условиях реальной клинической практики — сходство групп по основным исходным характеристикам”. Этого достаточно для Системы 1, чтобы у врача не осталось сомнений в том, что именно применение препарата А намного эффективнее и/или безопаснее препарата В. К сожалению, в таких случаях редко включается Система 2, необходимая для критического анализа и проверки обоснованности полученной информации и модели, “наспех” построенной Системой 1. Какие же вопросы должна была бы задать Система 2 в таких случаях, чтобы врач мог быть уверен в научной обоснованности указанных выводов? Вот минимум вопросов, на которые следует ответить: 1) каков источник и, соответственно, клиническая точность исходной информации о пациентах. Нередко такую информацию получают из баз данных страховых компаний, в которых в большинстве случаев медицинская информация не может быть такой же точной и подробной, как информация, извлеченная из медицинской документации; 2) насколько можно быть уверенным, что группы пациентов не различаются по тем характеристикам, которые не оценивали в ходе исследования, или по показателям, которые в принципе нельзя измерить (так называемые неучитываемые характеристики). 3) насколько изменение объема выборки при использовании специальных методов анализа обеспечивает статистическую мощь анализа; 4) ну и, наконец, главный вопрос, в какой степени указанные ранее факторы могут обуславливать систематические ошибки, т.к. такие ошибки затрудняют интерпретацию полученных результатов и формулирование более или менее обоснованных выводов. Если отсутствуют подтверждения высокого методологического уровня исследований, к сожалению, его результаты становятся “информационным мусором”, а их использование — маркером научной недобросовестности эксперта.

Иногда интуитивно складывается мнение о том, что очень большая выборка будет сама по себе уменьшать систематическую ошибку наблюдательного исследования. Не оспаривая модное понятие и магию “больших данных” (big data), а также пользу анализа с использованием их для решения определенных задач, можно утверждать, что использование таких данных не позволяет получить обоснованные данные о сравнительной эффективности и/или безопасности методов лечения. Далее в статье мы постараемся объяснить, почему даже очень большой объем выборки в отсутствие соблюдения определенных методологических подходов не позволяет получить в клиниче-

ском исследовании научные основания для утверждения о преимуществах одного вмешательства по сравнению с другим.

### **Рандомизация как необходимое условие обоснованного сравнения методов лечения**

Обязательное использование рандомизации при оценке эффектов лечения относится к базовым принципам доказательной медицины [2]. Нерандомизированные, т.е. наблюдательные исследования, полезны для описательных целей, но не подходят для сравнения эффектов лечения в связи с невозможностью надежно устранить вмешивающиеся факторы (в англ. confounders), т.е. возможные источники систематических ошибок, которые обусловлены действием дополнительного неизмеренного фактора (вмешивающегося), если такой фактор связан с изучаемым воздействующим фактором (в отсутствие причинно-следственной связи с ним), но имеет причинно-следственную связь с изучаемым клиническим исходом [3]. О наличии вмешивающегося фактора говорят тогда, когда кажущаяся очевидной причинно-следственная связь между вмешательством (например, лечением) и клиническим исходом на самом деле, по крайней мере отчасти, обусловлена влиянием третьего (вмешивающегося) фактора [4]. Имеется несколько сложных методов анализа, которые используют для уменьшения различий между группами в наблюдательных исследованиях по учтенным или известным характеристикам, но ни один из таких методов не позволяет учитывать неизмеренные характеристики [1]. Следует отметить, что в целом примерно для 90% клинических рекомендаций отсутствуют подтверждения, полученные в ходе выполнения крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) с высоким качеством [5]. Так что осознание ограниченной доказательной силы наблюдательных исследований представляется очень важным.

Следует тем не менее отметить, что рандомизацию следует считать необходимым, но не достаточным условием получения обоснованной доказательной информации. В частности, недавние попытки сравнения эффективности и безопасности двух анти-тромботических препаратов в исследованиях, заведомо не имеющих достаточной статистической мощности и необходимого методологического качества, могут служить примером недобросовестной имитации использования принципов доказательной медицины. Одним из последних примеров может служить исследование ISAR-REACT 5, открытое РКИ, явно имеющее недостаточную статистическую мощность для сравнения эффективности и безопасности мощных ингибиторов P2Y<sub>12</sub>, а также ряд очевидных методологических ограничений (открытый характер исследования и отсутствие использования плацебо при сравнении препарата для приема 2 раза/сут.

с препаратом для приема 1 раз/сут., а также наблюдение за пациентами в основном по телефону, что ограничивало возможность оценки приверженности к терапии) [6]. В какой-то степени такие исследования могут стать еще большим источником формирования ложных суждений по сравнению с наблюдательными исследованиями, т.к. Система 1 воспринимает слово “рандомизация” как критерий правильного подхода к выполнению исследования, а Система 2 не “просыпается” для проверки качества такого исследования.

Почему не так много РКИ с высоким качеством? Одна из причин такой ситуации, которую отмечают эксперты, состоит в особенности “экосистем” клинических исследований, которые практически не изменились с 80-х годов XX века [1]. В тот период влияние совокупности факторов обуславливало преимущественную разработку РКИ как инструмента, направленного на “победу” нового метода лечения в соревновании за одобрение регуляторных органов. Причем планирование каждого исследования, в зависимости от его целей, было строго индивидуальным. Отбор пациентов в такие исследования как правило не был систематическим, но скорее случайным, а пациенты, которых удавалось уговорить участвовать в исследовании, в последующем в ходе наблюдения довольно часто посещали исследовательский центр, что само по себе могло повлиять на полученные результаты [1].

Более того, учитывая высокую стоимость таких исследований, большинство РКИ с оценкой клинических исходов финансировалось фармацевтическими компаниями или производителями медицинских устройств, которые получали прямую выгоду от получения одобрения регуляторными органами соответствующего вмешательства. Очевидно, что имевшиеся условия выполнения РКИ создавали существенные финансовые барьеры на пути выполнения исследований, непосредственно не направленных на установление таких эффектов вмешательства, в которых были бы заинтересованы компании-производители изучаемой медицинской продукции. Такие РКИ должны были быть посвящены сравнительной оценке новых и стандартных тактик лечения, вмешательств служб здравоохранения или оценке относительной эффективности уже одобренных к применению лекарственных препаратов или устройств. Кроме того, такие исследования могли быть посвящены оценке сочетанного использования разных тактик лечения и возможности изменения интенсивности терапии, ее продолжительности или доз лекарственных препаратов. Указанные ограничения становились причиной того, что многие важные исследования не удалось выполнить, а это, в свою очередь, оставляло существенные пробелы в доказательствах. Соответственно, отсутствие доказательств эффективности вмешательств, получен-

ных с РКИ с высоким методологическим качеством, препятствует созданию обоснованных клинических рекомендаций, что обуславливает большую вариативность подходов к лечению пациентов, а также неоптимальность терапии, которая при этом нередко бывает дорогостоящей [7]. Ну и конечно в таких условиях всегда есть искушение использовать источники информации с невысокой доказательной силой, т.е. пытаться оценивать эффекты терапии с обсервационных исследований.

Осознание важности РКИ для выработки определенной тактики лечения стало основанием для более гибкого подхода к оценке результатов крупных РКИ, которые были выполнены без грубых методологических ошибок. Подходы к использованию доказательной информации для принятия клинического решения меняются. В частности, эксперты считают, что значение  $p$  не должно быть критерием для принятия клинического решения, а только указанием того, насколько результаты могли быть случайными [8]. Причем больше внимания при анализе результатов исследования и их пригодности для клинической практики предлагается уделять анализу выраженности эффекта и доверительным интервалам.

#### **Ограниченная роль результатов обсервационных исследований для принятия клинического решения**

Важный опыт использования доказательной информации при необходимости быстрого принятия решения о тактике лечения пациентов был получен в условиях быстро распространяющейся инфекции COVID-19. Например, на основании небольших обсервационных исследований быстро было принято решение об использовании гидроксихлорохина и макролидных антибиотиков при лечении широкого круга пациентов с такой инфекцией. К сожалению, такой опыт подтвердил высокую вероятность получения необоснованных данных в ходе выполнения обсервационных исследований, причем даже в случае проспективно собранных данных. В начале июня 2020г авторы двух статей с отчетом о результатах крупных обсервационных исследований, которые в течение мая 2020г были опубликованы в двух журналах с очень высоким импакт-фактором — New England Journal of Medicine и Lancet, отзывали свои публикации [9–12]. В первой статье были представлены результаты крупного обсервационного исследования, в котором анализировали данные о 8910 пациентах, госпитализированных по поводу COVID-19 в 169 стационаров Азии, Европы и Северной Америки в период с 20 декабря по 15 марта 2020г. В ходе выполнения исследования оценивали связь между наличием определенных сердечно-сосудистых заболеваний, лекарственной терапией таких заболеваний и смертностью во время пребывания в стационаре. Результаты исследования представлялись крайне важными, т.к. подтверждали мнение о безопасности и даже преимуществах

применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и статинов у пациентов с COVID-19. Причем в соответствующем разделе статьи было указано, что “все авторы, ознакомившись с текстом статьи, поручаются за точность и полноту предоставляемых данных” [4]. Вторая статья, опубликованная в журнале Lancet, была посвящена оценке связи между приемом гидроксихлорохина или хлорохина в сочетании с макролидными антибиотиками или в их отсутствие и риском развития неблагоприятных исходов во время пребывания в стационаре пациентов с COVID-19. Данные для анализа были получены в многонациональном регистре, включавшем информацию о 96032 пациентах с подтвержденным лабораторно SARS-CoV-2. На основании выполненного анализа сделали вывод об отсутствии преимуществ приема гидроксихлорохина или хлорохина изолированно или в сочетании с макролидным антибиотиком по влиянию на смертность во время пребывания в стационаре по поводу COVID-19. Более того, было отмечено, что применение режима терапии, включавшего такие препараты, сопровождалось снижением выживаемости во время пребывания в стационаре и увеличением частоты развития желудочковых аритмий при лечении COVID-19. Полученные в этом исследовании данные стали основанием для приостановки набора пациентов в группу приема гидроксихлорохина в РКИ SOLIDARITY и ряда других РКИ по оценке эффективности и безопасности применения гидроксихлорохина при COVID-19.

Почему же были отозваны указанные статьи? Это было связано с тем, что на запрос экспертов о предоставлении подробной информации об участниках исследований, представители компании Surgisphere, которая отвечала за сбор данных, не смогли этого сделать. В основном это касалось данных, которые были получены в Африке и Австралии. Таким образом, обсервационные исследования не только в принципе не могли дать ответ на вопрос о причинно-следственной связи между применяемой терапией и клиническими исходами, но ошибки при его выполнении стали препятствием для какой-либо трактовки их результатов.

В целом полученный негативный опыт “наспех” выполненных исследований должен стать основанием как для усовершенствования подходов к рецензированию статей в медицинских журналах, так и осознанию ненадежности данных, полученных с помощью обсервационных исследований, основанных на анализе баз данных.

Следует отметить опубликование большого числа результатов ретроспективных анализов баз данных страховых компаний, включающих информацию о пациентах с фибрилляцией предсердий (ФП), в ходе выполнения которых была предпринята попытка сравнить частоту развития эмболий и/или кровотечений при применении антагонистов витамина К,

в основном, варфарина, и прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК). К неустрашимым ограничениям любого анализа баз данных страховых заявок относят обсервационный характер исследований такого типа, а также невозможность установить вмешивающиеся факторы (confounding variables), включая такие, как сопутствующий прием доступных без рецепта ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных средств, который может существенно влиять на риск развития кровотечений [13]. Несмотря на попытки сформировать группы с учетом возможных вмешивающихся факторов, в таких исследованиях практически невозможно исключить систематические ошибки, связанные с отбором, а частое отсутствие в базах данных лабораторных данных о функции почек не позволяет оценить правильность применяемой дозы ППОАК.

В качестве убедительного примера, иллюстрирующего ненадежность анализа баз данных страховых компаний для оценки риска развития кровотечений у пациентов, применяющих антитромботические препараты, можно привести результаты крупного обсервационного исследования. В ходе его выполнения сравнивали частоту развития неблагоприятных исходов у участников крупного проспективного обсервационного исследования TRANSLATE-ACS, которые были зарегистрированы не только в базе данных указанного исследования, но и базе данных страховых заявок [14]. В целом в анализ была включена информация о 12365 пациентах (71,9% мужчины; средний возраст  $60 \pm 11,6$  года), которые перенесли острый коронарный синдром и принимали антиагреганты. Кумулятивная частота развития инфаркта миокарда, инсульта и кровотечений в течение 1 года, которая основывалась на данных, содержащихся в страховых заявках, составляла 4,3, 0,9 и 5,0%, соответственно, а частота развития таких исходов по данным, подтвержденным врачами в ходе выполнения исследования TRANSLATE-ACS, достигала 4,7, 0,9 и 5,4%, соответственно. Таким образом, согласованность результатов анализа, выполненного с помощью базы данных страховых компаний и базы данных проспективного исследования, была лишь умеренной с коэффициентом  $k$  (для  $k$  статистики) для частоты развития инфаркта миокарда 0,76 (при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,73-0,79), и для частоты развития инсульта 0,55 (95% ДИ 0,41-0,68). Причем для частоты развития умеренно выраженных или тяжелых кровотечений по шкале GUSTO согласованность была очевидно плохой с коэффициентом  $k=0,24$  (при 95% ДИ 0,11-0,20).

Не менее убедительным примером ненадежности выводов ретроспективного анализа, основанного на базе данных страховых заявок, могут служить недавно опубликованные Fralick M, et al. результаты [15]. В целом анализ основывался на данных о почти 100

тыс. пациентов, которые впервые начали принимать апиксабан или ривароксабан по поводу ФП неклапанной природы. Пациенты, которым назначался апиксабан ( $n=59172$ ) по сравнению с пациентами, которым был назначен ривароксабан ( $n=40706$ ), были старше и имели более высокую вероятность наличия болезни почек или сердечно-сосудистых заболеваний и исходно получали больший объем лекарственной терапии по поводу сопутствующих заболеваний. После триминга данных с помощью метода PS matching были сформированы две группы по 39351 человек в каждой. Таким образом, из анализа были исключены данные почти о 20 тыс. пациентов, принимавших ривароксабан, и только о 1355 пациентах, принимавших апиксабан, таким образом, исходная выборка была уменьшена на 21%. Результаты анализа свидетельствовали о менее высоком риске развития ишемического инсульта или эмболий в сосуды большого круга кровообращения в группе апиксабана по сравнению с группой ривароксабана (отношение рисков 0,82 при 95% ДИ 0,68-0,98), а также менее высоком риске развития кровотечений из желудочно-кишечного тракта и внутричерепных кровоизлияний. Важно отметить, что сами авторы анализа подчеркнули, что неизмеренные вмешивающиеся факторы на 16% чаще отмечались в группе ривароксабана, что обуславливало завышение риска развития тромбоэмболических осложнений в этой группе на 16%. Кроме того, указанные факторы могли завышать риск развития тяжелых кровотечений в группе ривароксабана по сравнению с группой апиксабана на 240%. Авторы анализа отметили невозможность учета неизмеренных вмешивающихся факторов при формировании групп с помощью метода PS matching. В частности, отсутствовала информация о применении безрецептурных препаратов (например, ацетилсалициловой кислоты), а результаты лабораторных анализов невозможно было внести в шкалу PS из-за пропущенных данных. Кроме того, клинические исходы, учитываемые в анализе, основывались на информации о диагнозах в соответствии с кодами МКБ-9 и МКБ-10, а не на подтвержденных членами независимого комитета диагнозах.

#### **Для чего нужны обсервационные исследования, в которых оценивают эффекты вмешательств?**

Как указывалось ранее, существует согласованное мнение экспертов о том, что основным методом оценки эффектов лечебных вмешательств остаются РКИ [16]. Рандомизация считается единственным методом, гарантирующим одинаковое распределение пациентов в группу вмешательства и группу контроля как по известным, так и неизвестным характеристикам, и позволяет установить причинно-следственную связь между исследуемым вмешательством и риском развития определенного исхода. Однако высказыва-



ется мнение о том, что в некоторых случаях РКИ могут быть “необязательными, неприемлемыми, невозможными или несоответствующими” [17]. РКИ также критикуют за отсутствие внешней обоснованности (external validity), т.к. пациенты, включенные в РКИ, обычно моложе и имеют лучшее клиническое состояние по сравнению с большинством пациентов в клинической практике [18, 19].

Итак, для чего же нужны обсервационные исследования, в т.ч. и ретроспективные исследования, представляющие анализ крупных баз данных страховых компаний? По мнению многих экспертов, РКИ непригодны для выявления редких побочных эффектов применения препаратов и установления последствий их длительного использования. Такое мнение можно считать обоснованным. Во-первых, в связи с недостаточно большой выборкой РКИ, которая редко превышает 10 тыс. пациентов и часто <1 тыс. человек. Во-вторых, продолжительность исследований по оценке эффективности вмешательств редко превышает 5 лет и часто составляет около 1 года. Именно такие ограничения РКИ становятся основанием для выполнения обсервационных исследований для оценки эффектов применения терапии. Кроме того, целью таких исследований становится попытка выявления редких или отсроченных побочных эффектов. Обсервационные исследования выполняют также для наблюдения за действием препаратов у пациентов, которых обычно не включают в РКИ или включают редко. Еще одним основанием для выполнения таких исследований может быть описание характеристик пациентов, которым назначают препарат после его выхода на фармацевтический рынок, в частности, для ответа на вопрос, соблюдаются ли при применении препарата в клинической практике ограничения, которые были наложены регуляторными органами.

В таких случаях оптимальным подходом к получению наиболее объективной информации считается выполнение крупного проспективного обсервационного исследования, в котором возможно получение подробной информации о характеристиках пациентов и клинических исходах. В качестве примера такого исследования можно привести международное проспективное обсервационное исследование XANTUS по оценке эффектов приема ривароксабана у пациентов с ФП в условиях клинической практики [20]. В 311 исследовательских центрах Европы, Израиля и Канады в исследование было включено 6784 пациента. Важно отметить, что, в отличие от ретроспективных анализов баз данных страховых заявок, в исследовании XANTUS все изучаемые неблагоприятные клинические исходы, включая тяжелые кровотечения, инсульты и эмболии в сосуды большого круга кровообращения, подтверждались членами независимого комитета по подтверждению клинических исходов. Результаты такого исследования свидетельствовали

о низкой частоте развития инсульта и тяжелых кровотечений при использовании ривароксабана в клинической практике у пациентов с ФП неклапанной природы.

Увеличивающаяся доступность медицинской информации административных баз данных страховых компаний или организаций, предоставляющих медицинские услуги, а также усовершенствования методов анализа для обработки очень больших баз данных, существенно облегчают выполнения обсервационных исследований. Такое распространение обсервационных исследований, которые с большой вероятностью искажают истинный эффект вмешательства, стало поводом для беспокойства экспертов [21]. Такая же обеспокоенность высказывается и по поводу метаанализа обсервационных исследований. Так, Milton Packer на страницах журнала Circulation [22] напоминает, что “метаанализ во всех случаях представляет собой обсервационное исследование, в основе которого лежит использование математического метода для объединения данных, что позволяет учитывать количественные характеристики, но не качество наблюдений, выполненных в разных исследованиях”. Таким образом, выполнение метаанализа повышает точность количественных оценок, но не их истинность (вследствие методологических недостатков самих исследований, включенных в метаанализ).

Таким образом, учитывая указанные ограничения РКИ, нерандомизированные исследования могут дополнять результаты РКИ для оценки эффектов лечения. Но, с другой стороны, обсервационные исследования лишены внутренней обоснованности (internal validity), т.е. в связи с распределением пациентов в группы без рандомизации обуславливают вероятность систематических различий между группами как по известным, так и по неизвестным характеристикам пациентов. Причем различия по неустановленным или неизвестным характеристикам считаются еще более неблагоприятным фактором, повышающим вероятность систематических ошибок [10].

#### **Современные подходы к уменьшению ограничений обсервационных исследований**

Для уменьшения указанных ранее ограничений обсервационных исследований разработано несколько статистических методов для учета определенных различий между группами в ходе выполнения анализа. Стандартными процедурами для учета возможных известных вмешивающихся факторов считается применение многофакторных регрессионных моделей. Однако в последнее время все чаще для таких целей стали использовать анализ, в котором группы формируются с учетом шкал для оценки предпочтительного назначения терапии или вероятности преимуществ определенной тактики лечения, так называемый анализ propensity score (PS) [23].



Что такое propensity score — PS? Оценка по шкале PS отражает вероятность того, что пациенту назначена определенная тактика лечения, и такой показатель используется как интегральный показатель, отражающий разные известные характеристики пациента. В РКИ с распределением пациентов в группы в соотношении 1:1 вероятность назначения определенной тактики всегда точно составляет 0,5. В нерандомизированном исследовании такая вероятность для каждого пациента неизвестна и зависит от его характеристик. Использование шкалы PS облегчает формирование групп, сходных по исходным характеристикам, но только по известным или установленным характеристикам. В таких случаях использование логистических регрессионных моделей, в которых распределение пациентов в группы используется как зависимый показатель, а характеристика пациента до начала лечения как независимый показатель, помогает сформировать группы, не отличающиеся существенно по многим показателям. Используя известные (или установленные) параметры в такой модели PS значение по шкале PS может быть рассчитано для каждого пациента. Причем при выборе независимых переменных в модели PS необходим выбор тех характеристик, которые в первую очередь позволяют прогнозировать эффективность терапии (а не предпочтительное назначение определенной терапии), т.к. в таком случае ограничивается вариабельность эффекта лечения без дополнительного увеличения вероятности систематических ошибок [24]. Таким образом, результаты оценки с использованием PS могут варьировать в зависимости от выбранного подхода к учитываемым характеристикам пациентов. Еще раз следует подчеркнуть, что модель PS не может учитывать факторы, которые неизвестны или не измерялись, что существенно ограничивает обоснованность выводов, основанных на результатах такого анализа. Второй этап выполнения анализа PS включает выбор оцениваемой терапии.

В настоящее время имеется 4 метода применения PS [25]:

- **PS matching** — подбор по соответствию оценки по шкале PS;

- **Inverse probability of treatment weighting (IPTW)** — обратная вероятность применения определенного метода лечения;

- **Stratification** — стратификация;

- **Regression adjustment for the PS** — использование регрессионной модели с учетом оценки по PS.

Не вдаваясь в подробности каждого из типов анализа PS, постараемся коротко охарактеризовать каждый из них, отмечая их преимущества и ограничения.

**PS matching:** для каждого леченого пациента подбирается один нелеченый (или леченый другим препаратом) пациент (в случае распределения в группы в соотношении 1:1) или более одного такого пациента (в случае распределения в соотношении 1:n), у которого или

которых имеется такая же или сходная оценка по PS, если различия по такой оценке не выходят за пределы заранее принятых границ [10]. Очевидно, что в таких случаях не для всех пациентов удастся найти пару со сходной или близкой оценкой PS, что становится причиной исключения из анализа более или менее большого числа пациентов, ограничивая статистическую мощность анализа и отчасти увеличивая вероятность систематической ошибки, связанной с отбором.

**IPTW — обратная вероятность применения определенного метода лечения:** в случае формирования групп с помощью IPTW каждый пациент распределяется в группу реципрокно вероятности получения терапии в клинической практике, которая устанавливается с помощью оценки статистического веса. Соответственно, пациенту, у которого применяется терапия, присваивается взвешенное значение, равное  $1/PS$ , а пациенту контрольной группы —  $1/(1-PS)$ . Несмотря на математическую обоснованность такого подхода взвешивания, его интерпретация, по мнению экспертов, может быть лишь интуитивной [26]. Таким образом, леченый пациент с низкой оценкой по PS (для вероятности применения определенного лечения) получает высокий вес, т.к. такой пациент имеет сходные характеристики с пациентом контрольной группы (имеющим низкую оценку по PS), таким образом повышается обоснованность сравнения между двумя группами. В ходе выполнения анализа для оценки эффекта лечения, данные о пациентах вводят с учетом такого статистического веса. Такой подход позволяет включать в анализ данные обо всех пациентах, сохраняя статистическую мощность анализа.

**Stratification — стратификация** представляет собой упрощенную форму метода PS matching. Базу данных разделяют на несколько подгрупп одинакового размера (например, разделение на квинтили) на основании рассчитанной PS. В каждой подгруппе эффект лечения оценивают с помощью стандартных методов, а общий эффект лечения рассчитывают с помощью метааналитических методов.

Наконец, **regression adjustment for the PS** — использование регрессионной модели с учетом оценки по PS — представляет собой анализ с помощью обычной регрессионной модели с использованием интересующего клинического исхода в качестве зависимой переменной, а эффекта лечения и оценки по шкале PS в качестве независимых переменных. Таким образом, влияние лечения на клинический исход оценивается с учетом PS.

Каждый из указанных методов имеет специфичные преимущества и недостатки, но метод **PS matching** обычно считается предпочтительным в большинстве случаев [27, 28]. Основным преимуществом метода **PS matching** считают возможность представления характеристик пациентов в группе лечения и группе контроля, как это обычно отражается в таблице в отчете

Таблица 1

## Основные преимущества и ограничения определенных методов PS

| Преимущества                                                            | Метод propensity score                                           |               |                                                                             |                                            |                                  |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                         | Подбор по соответствию оценки по шкале PS ( <i>PS matching</i> ) | Стратификация | Обратная вероятность применения определенного метода лечения ( <i>IPW</i> ) | Регрессионная модель с учетом оценки по PS | Стандартный регрессионный анализ |
| Упрощение сравнения леченых и нелеченых пациентов                       | Да                                                               | Частично      | Частично                                                                    | Нет                                        | Нет                              |
| Возможность оценки сбалансированности групп по исходным характеристикам | Да                                                               | Да            | Частично                                                                    | Нет                                        | Нет                              |
| Полное использование базы данных*                                       | Нет                                                              | Да            | Да                                                                          | Да                                         | Да                               |
| Сходство с РКИ**                                                        | Да                                                               | Частично      | Частично                                                                    | Нет                                        | Нет                              |
| Устойчивость к резко выделяющимся значениям***                          | Да                                                               | Нет           | Да                                                                          | Да                                         | Да                               |
| Меньшее число статистических допущений в модели                         | Да                                                               | Да            | Частично                                                                    | Нет                                        | Нет                              |

**Примечание:** \* — меньшая вариабельность эффекта лечения, но увеличение опасности систематических ошибок, \*\* — формирование сходных групп и игнорирование предполагаемого результата, \*\*\* — пациенты с крайними значениями оценки по шкале PS.

**Сокращения:** PS — propensity score, IPW — inverse probability of treatment weighting (обратная вероятность применения определенного метода лечения), РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

тах о РКИ. Такая возможность позволяет ответить на важный вопрос о том, насколько различаются группы по известным характеристикам до формирования групп с использованием метода *PS matching*. Кроме того, подробная информация о характеристиках пациентов двух (или более) групп до применения *PS matching* необходима для того, чтобы понять в какой степени использование *PS matching* компенсирует имевшиеся исходно различия между группами.

Следует, тем не менее, отметить, что при формировании групп с использованием *PS matching* неизбежно исключение из анализа данных пациентов, для которых невозможно было найти соответствующую пару (так называемый тримминг данных). В этом заключается основной недостаток метода *PS matching*. Причем использование других методов PS подразумевает включение в анализ данных обо всех пациентах. Соответственно, исключение из анализа определенного числа пациентов из общей выборки при выполнении *PS matching* будет приводить к снижению статистической мощности анализа, но при этом сохраняется возможность оценить, данные о каких пациентах были преимущественно включены в анализ, а данные о каких пациентах, напротив, были скорее исключены из него. Однако не представляется возможным сделать убедительное заключение об эффектах терапии отдельно в каждой из таких подгрупп. Наконец, при выборе *PS matching* по сравнению с другими методами PS всегда возникает необходимость компромисса между возможностью снижения систематической ошибки за счет формирования групп, сходных по известным характеристикам, и вероятностью неточной оценки эффекта лечения вследствие неизбежного уменьшения выборки

[17]. Метод *PS matching*, в первую очередь, должен использоваться в тех случаях, когда есть необходимость сформировать группы максимально сходные по характеристикам пациентов (за этот счет уменьшаются систематические ошибки). Однако учитывая неизбежное уменьшение числа пациентов, данные о которых включены в анализ, приходится допускать более выраженную вариабельность установленного эффекта лечения. В таблице 1 представлены основные преимущества и ограничения определенных методов PS.

Оценка качества модели PS может состоять только в проверке сбалансированности групп по исходным характеристикам пациентов. Никакие другие формальные тесты для проверки пригодности модели не подходят, т.к. непригодны для выявления неустановленных вмешивающихся факторов [10, 29].

Несмотря на усовершенствование методов PS, есть несколько неустранимых проблем, определяющих ненадежность полученных с помощью таких методов результатов. К ним относят обработку пропущенных значений, определение минимальных требований к выборке, программному обеспечению, а также влияние разных алгоритмов формирования пар. Указанными недостатками, вероятно, можно объяснить получение разных результатов исследований, включающих примерно сходную популяцию пациентов с ФП.

В качестве примера можно отметить неожиданные результаты ретроспективного анализа баз данных страховых компаний, который был выполнен в Германии с использованием метода PS [30]. В ходе выполнения анализа, включавшего данные о 37439 пациентах с ФП, были получены данные о том, что прием варфарина по сравнению с ППОАК сопровождается меньшей часто-

той развития таких неблагоприятных исходов, как смертность от любых причин, ишемический инсульт, инсульт (без уточнения его природы), транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, артериальная эмболия, геморрагический инсульт и тяжелое кровотечение (относительное увеличение риска (случаи на 100 пациентолет) для таких исходов при применении ППОАК достигало 1,22, 1,90, 2,04, 1,52, 1,26, 1,75, 0,94 и 1,92%, соответственно). Причем во всех случаях различия достигали уровня статистической значимости. Такие результаты явно не соответствуют данным, полученным в ходе выполнения крупных РКИ, по сравнительной оценке применения варфарина и ППОАК у пациентов с ФП. Следует отметить, что при подборе соответствующих пар с помощью метода PS из когорты пациентов, принимавших варфарин, и когорты пациентов, принимавших ППОАК, были исключены более 91 тыс. и 14 тыс. пациентов, соответственно. Очевидно, что такой “тримминг” данных определяет высокую вероятность отклонения результата от реального.

Такие же неожиданные, можно даже сказать неправдоподобные, данные недавно были получены в ходе выполнения обсервационного исследования с использованием метода *PS matching* [31]. Полученные результаты свидетельствовали о том, что применение тикагрелора в клинической практике не имеет преимуществ по сравнению с приемом клопидогрела по влиянию на риск развития тяжелых осложнений коронарной болезни сердца в течение года после стентирования коронарной артерии по поводу острого коронарного синдрома. Причем исходная выборка была почти в 2 раза меньше ( $n=11185$ ) по сравнению с выборкой РКИ PLATO по сравнительной оценке применения тикагрелора и клопидогрела ( $n=18624$ ), а после “тримминга” исходных данных для формирования групп число пациентов в каждой группе уменьшилось до 3711 человек. Очевидно, что результаты такого исследования не могут считаться надежными по указанным ранее причинам.

Следует отметить, что источник финансирования подобных исследований также может влиять на полученные результаты и выводы, т.к. изменение условий анализа при наличии определенного конфликта интересов может влиять на полученные данные.

Например, результаты анализа, выполненного Jonasson C, et al. [32] с использованием метода PS, в который были включены данные о более чем 52 тыс. пациентов с ФП, свидетельствовали о менее высоком риске развития кровотечений при применении апиксабана и дабигатрана по сравнению с ривароксабаном. В разделе “финансирование исследования” представлена информация о финансовой поддержке проекта со стороны фармацевтических компаний, которые производят или организуют продажу апиксабана: The study received additional support through the Bristol-Myers Squibb/Pfizer-sponsored European Investigator

Initiated research Program (ERISTA) (Grant number 2016-ELI-0407). Очевидно, что такой явный конфликт интересов становится основанием для сомнений в обоснованности полученных результатов.

### **Практические подходы к интерпретации данных наблюдательных исследований**

Развитие технологий для анализа информации привело к колоссальному росту публикаций результатов исследований, выполненных с использованием медицинских баз данных. Как следствие в ежедневной работе врачу все чаще приходится сталкиваться с анализом научной информации для принятия клинических решений. Как выработать для себя упрощенную схему для оценки исследований с различным дизайном, в частности, наблюдательных и рандомизированных исследований? Учитывая целый ряд методологических ограничений, описанных ранее в статье, результаты наблюдательных исследований имеют скорее гипотетический характер и должны интерпретироваться с осторожностью. Наблюдательные исследования могут быть рассмотрены клиницистами для получения информации о редких клинических ситуациях, которые не были подробно изучены в крупных исследованиях (например, больные со специфической сопутствующей патологией). В тех же областях медицины, где имеются и данные высококачественных РКИ, и доступны результаты наблюдательных исследований (например, тактика антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной ФП) следует ориентироваться именно на РКИ, как на “золотой стандарт” доказательной медицины [33]. Только специально запланированные РКИ могут быть базой для сравнения относительной эффективности и безопасности нескольких исследуемых вмешательств, поскольку только в них рандомизация способна в значительной степени “уравнять” различающиеся характеристики пациентов в двух группах сравнения, способные повлиять на результат. Так, эксперты Европейского общества кардиологов отметили, что рандомизированные клинические исследования должны занимать центральное место в контексте предоставления высококачественной доказательной базы для оценки эффективности и безопасности терапевтических вмешательств [34]. Наконец, важно помнить, что, в отличие от РКИ, результаты наблюдательных исследований, в т.ч. крупных анализов “больших данных”, сравнивающих несколько препаратов между собой, не могут опровергать результаты РКИ, а только подтверждать или дополнять их.

### **Заключение**

Таким образом, единственно надежным и научно обоснованным подходом к оценке эффективности и безопасности лечебных вмешательств может считаться только выполнение РКИ с достаточной стати-

стической мощностью в отсутствие явных методологических недостатков. Обсервационные исследования играют важную роль как источник доказательной информации для выявления редких побочных эффектов терапии или выявления эффектов терапии в ходе длительного наблюдения или у пациентов с характеристиками, которые существенно отличаются от таковых у участников РКИ. Однако обсервационные исследования даже при использовании современных методов, позволяющих уменьшить различия между группами по известным исходным характеристикам, нельзя использовать для сравнения эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов. Это обусловлено тем, что в обсервационном исследовании никогда нельзя обеспечить отсутствие различий между группами по тем характеристикам, которые либо не измерялись, либо которые в принципе нельзя учесть. А раз так, в ходе выполнения любого обсервационного исследования

нельзя устранить систематическую ошибку, обусловленную различиями по исходным характеристикам пациентов в группах. В то же время в достаточно крупном РКИ группы не различаются как по известным, так и по неустановленным или трудно учитываемым характеристикам, т.е. исключается главный источник систематических ошибок при сравнении эффектов вмешательств. При знакомстве с любым источником доказательной информации необходимо критически оценивать ее качество, т.е. используя терминологию Даниэля Канемана, включать Систему 2, которая должна помочь уточнить первое впечатление о результатах любого исследования, которое формирует “доверчивая” Система 1.

**Отношения и деятельность.** Статья подготовлена при поддержке компании АО “Байер”. Номер одобрения: PP-XAR-RU-0493-1.

## Литература/References

- Kahneman D. Thinking, fast and slow. M:AST. 2014. 656 p. (In Russ.) Канеман Д. Думай медленно, решай быстро. пер. с англ.; Москва: АСТ, 2014. 656 с. ISBN: 978-5-17-080053-7.
- Fanaroff AC, Califf RM, Lopes RD. New Approaches to Conducting Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:556-9. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.043.
- Murray KW, Duggan A. Understanding Confounding in Research. *Pediatr Rev*. 2010;31(3):124-6. doi:10.1542/pir.31.3-124.
- Meuli L, Dick F. Understanding Confounding in Observational Studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(5):737. doi:10.1016/j.ejvs.2018.02.028.
- Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, et al. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. *JAMA*. 2019;321:1069-80. doi:10.1001/jama.2019.1122.
- Schüpke S, Neumann FJ, Menicelli M, et al; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381:1524-34. doi:10.1056/NEJMoa1908973.
- Nanna MG, Navar AM, Wang TY, et al. Practice-level variation in statin use and low-density lipoprotein cholesterol control in the United States: results from the Patient and Provider Assessment of Lipid Management (PALM) registry. *Am Heart J*. 2019;214:113-24. doi:10.1016/j.ahj.2019.05.009.
- Harrington D, D'Agostino RBSr, Gatsonis C, et al. New Guidelines for Statistical Reporting in the Journal. *N Engl J Med*. 2019;381:285-6. doi:10.1056/NEJMe1906559.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. published online May 1. doi:10.1056/NEJMoa2007621.
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020; published online May 22. doi:10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa2007621 [ahead of print, 2020 Jun 4] [retraction of: *N Engl J Med*. 2020 May 1]. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2582. doi:10.1056/NEJMc2021225.
- Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction-Hydroxychloroquine or Chloroquine With or Without a Macrolide for Treatment of COVID-19: A Multinational Registry Analysis. *Retraction of Publication Lancet*. 2020 Jun 5;S0140-6736(20)31324-6. doi:10.1016/S0140-6736(20)31324-6. Ahead of print.
- Hellenbart EL, Faulkenberg KD, Finks SW. Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:325-42. doi:10.2147/VHRM.S121661.
- Guimarães PO, Krishnamoorthy A, Kaltenbach LA, et al. Accuracy of Medical Claims for Identifying Cardiovascular and Bleeding Events After Myocardial Infarction: A Secondary Analysis of the TRANSLATE-ACS Study. *JAMA Cardiol*. 2017;2(7):750-7. doi:10.1001/jamacardio.2017.1460.
- Fralick M, Colacci M, Schneeweiss S, et al. Effectiveness and Safety of Apixaban Compared With Rivaroxaban for Patients With Atrial Fibrillation in Routine Practice: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;172(7):463-73. doi:10.7326/M19-2522.
- Kuss O, Blettner M, Börgemann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(35-36):597-603. doi:10.3238/arztebl.2016.0597.
- Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ*. 1996;312:1215-8. doi:10.1136/bmj.312.7040.1215.
- McKee M, Britton A, Black N, et al. Methods in health services research. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ*. 1999;319:312-5. doi:10.1136/bmj.319.7205.312.
- Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: „to whom do the results of this trial apply?”. *Lancet*. 2005;365:82-93. doi:10.1016/S0140-6736(04)17670-8.
- Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145-53. doi:10.1093/eurheartj/ehv466.
- Gueyffier F, Cucherat M. The limitations of observation studies for decision making regarding drugs efficacy and safety. *Therapie*. 2019;74:181-5. doi:10.1016/j.therap.2018.11.001.
- Packer M. Are Meta-Analyses a Form of Medical Fake News? Thoughts About How They Should Contribute to Medical Science and Practice. *Circulation*. 2017;136:2097-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030209.
- Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70:41-55. doi:10.1093/biomet/70.1.41.
- Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, et al. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol*. 2006;163:1149-56. doi:10.1093/aje/kwj149.
- Austin PC. The relative ability of different propensity score methods to balance measured covariates between treated and untreated subjects in observational studies. *Med Decis Making*. 2009;29:661-77. doi:10.1177/0272989X09341755.
- Stuart EA, Marcus SM, Horvitz-Lennon MV, et al. Using non-experimental data to estimate treatment effects. *Psychiatr Ann*. 2009;39:719-28. doi:10.3928/00485713-20090625-07.
- Austin PC. Propensity-score matching in the cardiovascular surgery literature from 2004 to 2006: a systematic review and suggestions for improvement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:1128-35. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.07.021.
- Morgan SL, Harding DJ. Matching estimators of causal effects: prospects and pitfalls in theory and practice. *Sociological Methods Res*. 2006;35:3-60.
- Weitzen S, Lapane KL, Toledano AY, et al. Weaknesses of goodness of fit tests for evaluating propensity score models: the case of the omitted confounder. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14:227-38. doi:10.1002/pds.986.
- Mueller S, Groth A, Spitzer SG, et al. Real-world Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulation Strategies in Atrial Fibrillation: A Cohort Study Based on a German Claims Dataset. *Pragmat Obs Res*. 2018;9:1-10. doi:10.2147/POR.S156521.
- Turgeon RD, Koshman SL, Youngson E, et al. Association of Ticagrelor vs Clopidogrel With Major Adverse Coronary Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA Intern Med*. 2020;180:420-8. doi:10.1001/jamainternmed.2019.6447.
- Jonasson C, Ghanima W, Söderdahl F, Halvorsen S. Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Effectiveness and Safety in Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6:75-85. doi:10.1093/ehjcvp/pvz086.
- Healey JS. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: What Is Real World, and What Do Real-World Data Reveal? *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):154-5. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.057.
- Bowman L, Baras A, Bombien R, et al. Understanding the use of observational and randomized data in cardiovascular medicine. *Eur Heart J*. 2020;41(27):2571-8. doi:10.1093/eurheartj/ehaa020.



<https://russjcardiol.elpub.ru>  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3819

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Целесообразность реваскуляризации для улучшения прогноза при стабильной ишемической болезни сердца после исследования ISCHEMIA

Берштейн Л. Л., Збышевская Е. В., Гумерова В. Е.

Хотя реваскуляризация миокарда является одним из наиболее изученных видов вмешательств в медицине, в кардиологическом сообществе продолжается острая дискуссия о целесообразности и показаниях к ее проведению у лиц со стабильной ишемической болезнью сердца (хроническим коронарным синдромом). Недавно завершено исследование ISCHEMIA является крупнейшим современным исследованием сравнения консервативной и инвазивной стратегии у этой категории пациентов. В статье обсуждается целесообразность реваскуляризации для улучшения прогноза в свете результатов исследования ISCHEMIA.

**Ключевые слова:** хронический коронарный синдром, реваскуляризация, исследование ISCHEMIA.

**Отношения и деятельность.** Субгрант по гранту U01HL105907 Министерства здравоохранения и социальных служб, Службы здравоохранения, Национальных институтов здравоохранения/Национального института заболеваний сердца, легких и крови США от 22.07.2011 на проведение многоцентрового, многонационального клинического исследования "Международное исследование сравнительной эффективности для здоровья при медикаментозном и инвазивном подходах" ISCHEMIA.

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Берштейн Л. Л.\* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-9444-159X, Збышевская Е. В. — к.м.н.,

доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-2565-3548, Гумерова В. Е. — аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-2805-3748.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
leonid.bershtein@szgmu.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ККТА — компьютерная коронарная томографическая ангиография, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, НС — нестабильная стенокардия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ОР — отношение рисков, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ФВ — фракция выброса, ФРК/МПК — фракционный/моментальный резерв кровотока, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, CON — группа консервативной терапии, INV — группа инвазивной терапии.

Рукопись получена 02.04.2020

Рецензия получена 05.04.2020

Принята к публикации 07.05.2020



**Для цитирования:** Берштейн Л. Л., Збышевская Е. В., Гумерова В. Е. Целесообразность реваскуляризации для улучшения прогноза при стабильной ишемической болезни сердца после исследования ISCHEMIA. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3819. doi:10.15829/1560-4071-2020-3819

## Rationale for revascularization to improve prognosis in stable coronary artery disease: the data from ISCHEMIA trial

Bershtein L. L., Zbyshevskaya E. V., Gumerova V. E.

Although myocardial revascularization is one of the most studied types of medical interventions, there is a heated discussion in cardiology about the feasibility and indications for it in patients with stable coronary artery disease (chronic coronary syndrome). The recently completed ISCHEMIA trial is the largest current study comparing conservative versus invasive strategies in this category of patients. The article discusses the rationale for revascularization to improve prognosis according to the ISCHEMIA trial.

**Key words:** chronic coronary syndrome, revascularization, ISCHEMIA trial.

**Relationships and Activities.** Subgrant under the grant U01HL105907 of the Department of Health and Human Services, Health Service, National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute of the United States of 22.07.2011 for a multicenter, multinational clinical study "International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches" — ISCHEMIA.

Реваскуляризация миокарда — один из наиболее изученных видов вмешательств в медицине. Так, при написании соответствующих Европейских рекомендаций [1] было проанализировано 100 рандомизиро-

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Bershtein L. L.\* ORCID: 0000-0002-9444-159X, Zbyshevskaya E. V. ORCID: 0000-0002-2565-3548, Gumerova V. E. ORCID: 0000-0003-2805-3748.

\*Corresponding author:  
leonid.bershtein@szgmu.ru

**Received:** 02.04.2020 **Revision Received:** 05.04.2020 **Accepted:** 07.05.2020

**For citation:** Bershtein L. L., Zbyshevskaya E. V., Gumerova V. E. Rationale for revascularization to improve prognosis in stable coronary artery disease: the data from ISCHEMIA trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3819. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3819

ванных клинических исследований с участием 93553 пациентов и 262090 человеко-лет наблюдения.

Недавно завершено исследование ISCHEMIA является крупнейшим современным исследованием

сравнения консервативной и инвазивной стратегии лечения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). В настоящей статье мы рассмотрим целесообразность реваскуляризации для улучшения прогноза в свете результатов исследования ISCHEMIA.

### Содержание действующих рекомендаций по реваскуляризации миокарда

За последние 10 лет были опубликованы многочисленные документы, посвященные роли коронарной реваскуляризации в лечении пациентов с хроническим коронарным синдромом. Наиболее значимые из них — Рекомендации по стабильной ИБС американских кардиологических сообществ (2012г) [2], а также Рекомендации по реваскуляризации миокарда и по хронической ИБС Европейского общества кардиологов (ЕОК) (последние версии от 2018 и 2019гг, соответственно) [3, 4]. Во всех перечисленных документах выделяют 2 группы показаний к реваскуляризации: улучшение ишемических симптомов и улучшение прогноза.

Согласно американским Рекомендациям, показаниями классов I и IIa к реваскуляризации при стабильной ИБС для улучшения прогноза являются:

- анатомические варианты “высокого риска” — незащищенное поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА), трехсосудистое поражение, одно- или двухсосудистое поражение с вовлечением проксимальной части передней межжелудочковой артерии (ПМЖА);
- двухсосудистое поражение без вовлечения проксимальной части ПМЖА при наличии провоцируемой ишемии большой площади;
- снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 35-50%;
- анамнез внезапной сердечной смерти при наличии желудочковой тахикардии, опосредованной ишемией.

Подразумеваются поражения  $\geq 50\%$  для общего ствола ЛКА и  $\geq 70\%$  для других локализаций. При этом речь идет, главным образом, о хирургической реваскуляризации.

Европейские рекомендации по реваскуляризации [3] практически повторяют эти положения. Можно отметить, что в них делается акцент на подтверждение физиологической значимости стеноза, выявленного при ангиографии. Значимым является стеноз  $>90\%$  по ангиографии или стеноз 50-90%, если: 1) в этом бассейне кровоснабжения с помощью стресс-теста с визуализацией спровоцирована ишемия площадью  $>10\%$  ЛЖ или 2) измерение фракционного/моментального резерва кровотока (ФРК/МРК) дает результат  $\leq 0,80$  или  $\leq 0,89$ , соответственно.

В то же время, в Рекомендациях ЕОК по хроническому коронарному синдрому [4] (табл. 1) показания к реваскуляризации расширяются: целесообразным признается вмешательство при гемодинамически значимом стенозе любой локализации.

Вместе с тем трактовка исследований, на которых базируются эти рекомендации, противоречива. Ряд рекомендаций, особенно, связанных с прогностическим преимуществом аортокоронарного шунтирования (АКШ) у лиц с коронарными поражениями высокого риска и снижением ФВ, основан на данных старых наблюдательных исследований, проводившихся до эпохи современной оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) [5]. Прогностическое преимущество чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) над ОМТ было показано, главным образом, в исследовании FAME 2, что не получило подтверждения в других исследованиях [6]. При этом достигнуто оно было за счет случаев острого коронарного синдрома (ОКС), не подтвержденных электрокардиограммой/биомаркерами, в отсутствие различий по “твердым” конечным точкам — сердечной смерти/острому инфаркту миокарда (ОИМ)/подтвержден-

Таблица 1

### Возможные показания к реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС [3]

|                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Есть симптомы ишемии                                                                                                                                                                   |                                                                                      |
| Ишемия подтверждена по стресс-тесту?                                                                                                                                                   |                                                                                      |
| Да                                                                                                                                                                                     | Нет                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• При многососудистом поражении: поражения с ФРК <math>\leq 0,80</math> или МРК <math>\leq 0,89</math></li> <li>• Поражение 1 сосуда</li> </ul> | Стеноз $>90\%$<br>ФРК $\leq 0,80$ или МРК $\leq 0,89$<br>ФВ $<35\%$ в результате ИБС |
| Нет симптомов ишемии                                                                                                                                                                   |                                                                                      |
| Ишемия подтверждена по стресс-тесту?                                                                                                                                                   |                                                                                      |
| Да                                                                                                                                                                                     | Нет                                                                                  |
| Площадь провоцируемой ишемии $>10\%$ ЛЖ                                                                                                                                                | Стеноз $>90\%$<br>ФРК $\leq 0,80$ или МРК $\leq 0,89$<br>ФВ $<35\%$ в результате ИБС |

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МРК — моментальный резерв кровотока, ФВ — фракция выброса, ФРК — фракционный резерв кровотока.

Таблица 2

## Основные критерии включения и исключения в исследовании ISCHEMIA

| Основные критерии включения                                                                                                                     | Основные критерии исключения                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Возраст $\geq 21$ года                                                                                                                          | Незащищенный стеноз $>50\%$ ствола ЛКА                                                                                           |
| Умеренная или тяжелая ишемия по стресс-тесту:                                                                                                   | Отсутствие обструктивной ИБС ( $<50\%$ стеноз во всех крупных эпикардиальных сосудах) давностью $<12$ мес.                       |
| — ОФЭКТ: $\geq 10\%$ ЛЖ                                                                                                                         | Коронарная анатомия, исключающая проведение ЧКВ или АКШ                                                                          |
| — Стресс-ЭхоКГ и кино-MPT: $\geq 3$ сегментов                                                                                                   | ФВ $<35\%$                                                                                                                       |
| — MPT-перфузия: $\geq 12\%$ ЛЖ                                                                                                                  | Неприемлемый уровень стенокардии, несмотря на максимальную медикаментозную терапию                                               |
| — ЭКГ-стресс-тест: депрессия ST $>1,5$ мм в $>2$ отведениях или $>2$ мм в одном отведении при нагрузке $<7$ MET и при развитии ангинозных болей | Недавно возникшая стенокардия III класса (CCS), или стенокардия любого класса с быстро прогрессирующим или ухудшающимся течением |
|                                                                                                                                                 | Стенокардия IV класса (CCS)                                                                                                      |
|                                                                                                                                                 | ЧКВ/АКШ в последние 12 мес.                                                                                                      |
|                                                                                                                                                 | CH NYHA III-IV при включении                                                                                                     |

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, MPT — магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиография, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, NYHA — New York Heart Association, CCS — Canadian Cardiovascular Society.

ной нестабильной стенокардии (НС) [7]. Тем не менее, в продленном (5-летнем) наблюдении за когортой FAME 2 [8] удалось показать преимущество ЧКВ в отношении срочной реваскуляризации и спонтанного ОИМ, что и послужило основой действующих Рекомендаций ЕОК. Имеющуюся неоднозначную ситуацию Stone G охарактеризовал в обзоре литературы [9].

Исследование ISCHEMIA (NCT01471522) стало крупнейшим на сегодняшний день сравнительным рандомизированным исследованием инвазивной и консервативной стратегии у пациентов с хронической ИБС. Оно было призвано показать, уступает ли применение только современной ОМТ сочетанию реваскуляризации миокарда и ОМТ в отношении сердечно-сосудистого прогноза и симптомов ишемии и разрешить имеющиеся противоречия.

## Дизайн исследования ISCHEMIA [10]

Основные критерии включения и исключения суммированы в таблице 2.

В исследование включались пациенты со стабильной ИБС и положительным стресс-тестом с умеренным или высоким риском (рис. 1). Включенным пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации  $>60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выполнялась компьютерная коронарная томографическая ангиография (ККТА). Рандомизации подлежали пациенты с обструктивными ( $>50\%$ ) поражениями хотя бы одного основного артериального бассейна, кроме ствола ЛКА (критерий исключения). Данные ККТА анализировались центральной лабораторией и не раскрывались лечащему врачу. Соответствующих критериям пациентов рандомизировали в группы консервативной (CON) или инвазивной (INV) терапии. Пациентам инвазивной группы выполнялась инвазивная коронарография и реваскуляризация методом ЧКВ или



Рис. 1. Дизайн исследования ISCHEMIA.

**Примечание:** <sup>1</sup>Если eGFR  $<60$  мл/мин, ККТА не выполняется; <sup>2</sup>Пациенты с поражением ствола ЛКА или без обструктивной ИБС исключаются из исследования; <sup>3</sup>ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ККТА — компьютерная коронарная томографическая ангиография, ЛКА — левая коронарная артерия.

АКШ. Тип реваскуляризации определялся по стандартным критериям — с учетом коронарной анатомии, операционного риска, коморбидности, предпочтений врача и пациента [1, 3]. В обеих группах

Таблица 3

## Основные исходные характеристики рандомизированных пациентов ISCHEMIA

| Параметр                                 | Всего       | INV         | CON           |
|------------------------------------------|-------------|-------------|---------------|
| Возраст при включении (лет)              | 64 (58-70)  | 64 (58-70)  | 64 (58-70)    |
| Женский пол (%)                          | 23          | 23          | 22            |
| Артериальная гипертензия (%)             | 73          | 73          | 73            |
| СД (%)                                   | 42          | 41          | 42            |
| Курение сейчас/в прошлом (%)             | 12,4/45,0   | 12,3/44,4   | 12,4/45,5     |
| Анамнез инфаркта миокарда (%)            | 19          | 19          | 19            |
| ФВ (%) (n=4637)                          | 60 (55-65)  | 60 (55-65)  | 60 (55-65)    |
| ХС ЛНП (мг/дл)                           | 83 (63-111) | 83 (63-111) | 83 (63-109,5) |
| Анамнез стенокардии                      | 90%         | 90%         | 89%           |
| Вид стресс-теста:                        |             |             |               |
| Стресс-тест с визуализацией миокарда (%) | 75          | 75          | 76            |
| ЭКГ-стресс-тест (%)                      | 25          | 25          | 24            |

**Сокращения:** СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭКГ — электрокардиография, CON — группа консервативной терапии, INV — группа инвазивной терапии.

проводилась оптимальная медикаментозная терапия согласно стандартам [1, 4].

Кумулятивная первичная конечная точка исследования — сердечно-сосудистая смерть; ОИМ; госпитализация по поводу НС, подтвержденной инструментально/лабораторно; госпитализация по поводу сердечной недостаточности или реанимированной сердечной смерти. Основные вторичные конечные точки: сердечная смерть или ОИМ; качество жизни (по выраженности стенокардии).

**Характеристики включенных пациентов [11]**

В исследование скринировано 8518 пациентов. Не включено 3339 человек. Основные причины — отсутствие достаточной ишемии по стресс тесту, отсутствие обструктивного коронарного поражения, стеноз ствола ЛКА по ККТА. В итоге было рандомизировано 5179 пациентов, медианный срок наблюдения составил 3,3 (2,2-4,3) года.

Основные исходные характеристики рандомизированных пациентов приводятся в таблице 3. Они соответствуют обычным параметрам участников исследований по ИБС: средний возраст 64 года, ~3/4 составляют мужчины. Высока была доля пациентов с сахарным диабетом >40%. Не имели стенокардии 20,1%, классы стенокардии CCS 1, 2 и 3 были, соответственно, у 26,7%, 48,8% и 4,4% пациентов рандомизированных. По данным ККТА, поражение 1, 2 и 3 сосудов имели, соответственно, 23,3, 31,4 и 45,1% пациентов, в т.ч. поражение проксимальной ПМЖА — 46,8% пациентов.

**Медикаментозная терапия и реваскуляризация**

В момент включения в исследование “истинную” ОМТ (достижение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) <1,8 ммоль/л, прием любо-

го статина, систолическое артериальное давление <140 мм рт.ст., прием аспирина или другого анти-тромбоцитарного препарата или антикоагулянта и отсутствие курения) получали 20% пациентов. В конце наблюдения этот показатель достиг 41%. Для целевого ХС ЛНП эти цифры составили 32 и 59%, соответственно (статины в высокой дозе получали в начале и конце исследования 41 и 66% пациентов, соответственно). 66% пациентов в момент включения и 70% в конце исследования получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Приверженность назначенной стратегии терапии была достаточно высокой. Реваскуляризация, согласно протоколу, была выполнена 80% пациентов группы INV. Из оставшихся 20% примерно у 2/3 не было гемодинамически значимых стенозов при коронарографии, а еще 1/3 имели диффузное поражение, не подходящее для ЧКВ и АКШ. В группе CON реваскуляризация, которой не предшествовало событие первичной конечной точки, была выполнена за период исследования у 16% пациентов.

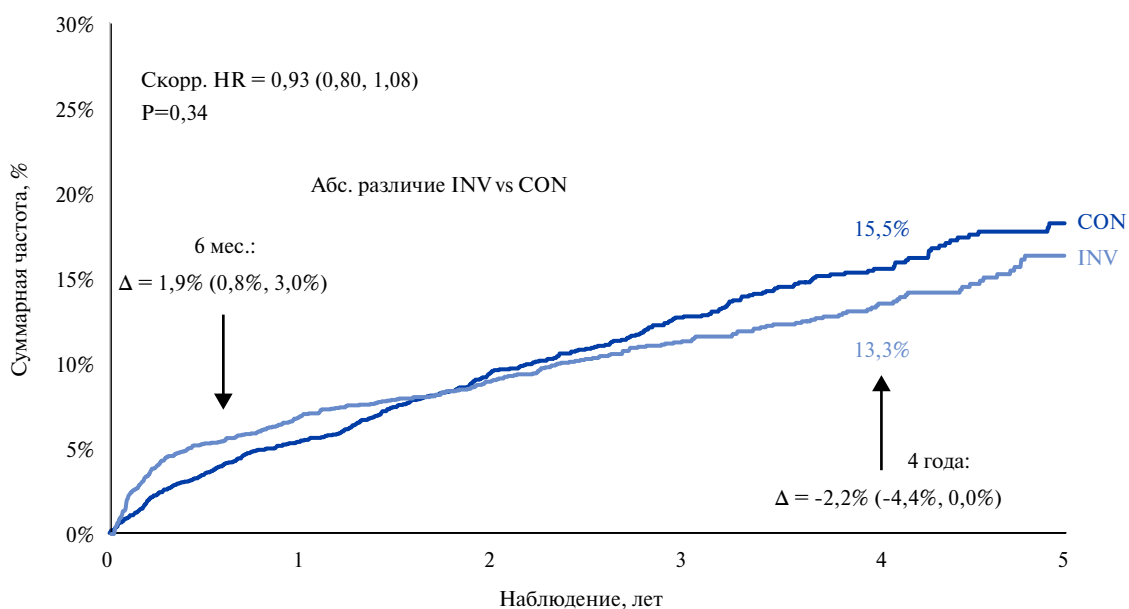
По типу реваскуляризации (ЧКВ/АКШ) пациенты распределились в соотношении 74 и 26%. ЧКВ была успешной в 93% случаев. Доля стентов с лекарственным покрытием составила 98%, использовались только эверолимус- и зотаролимус-покрытые стенты. При АКШ доля артериальных, главным образом, маммарных, графтов составила 93%.

**Результаты [11, 12]**

По окончании наблюдения было зарегистрировано 318/2588 (12,3%) событий первичной конечной точки в инвазивной группе и 352/2591 (13,6%) — в группе консервативного лечения. Таким образом, достоверных различий между группами INV и CON



## Первичная конечная точка



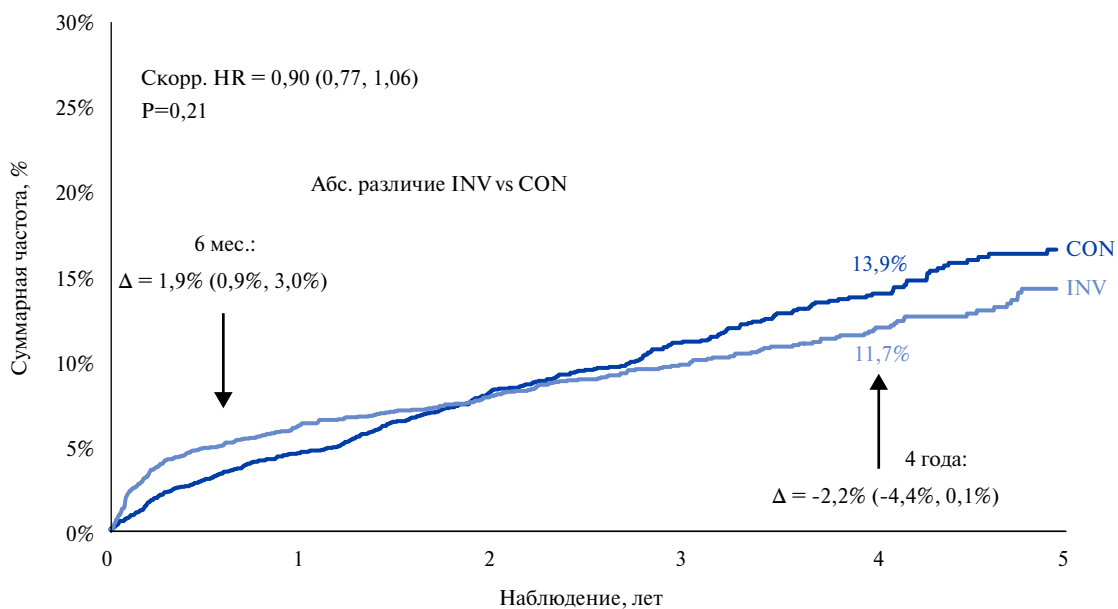
## Имеющих риск

|     |      |      |      |      |     |     |
|-----|------|------|------|------|-----|-----|
| CON | 2591 | 2431 | 1907 | 1300 | 733 | 293 |
| INV | 2588 | 2364 | 1908 | 1291 | 730 | 271 |

Рис. 2. Суммарная частота событий первичной конечной точки в инвазивной и консервативной группах.

Сокращения: HR — отношение рисков, CON — группа консервативной терапии, INV — группа инвазивной терапии.

## Основная вторичная конечная точка

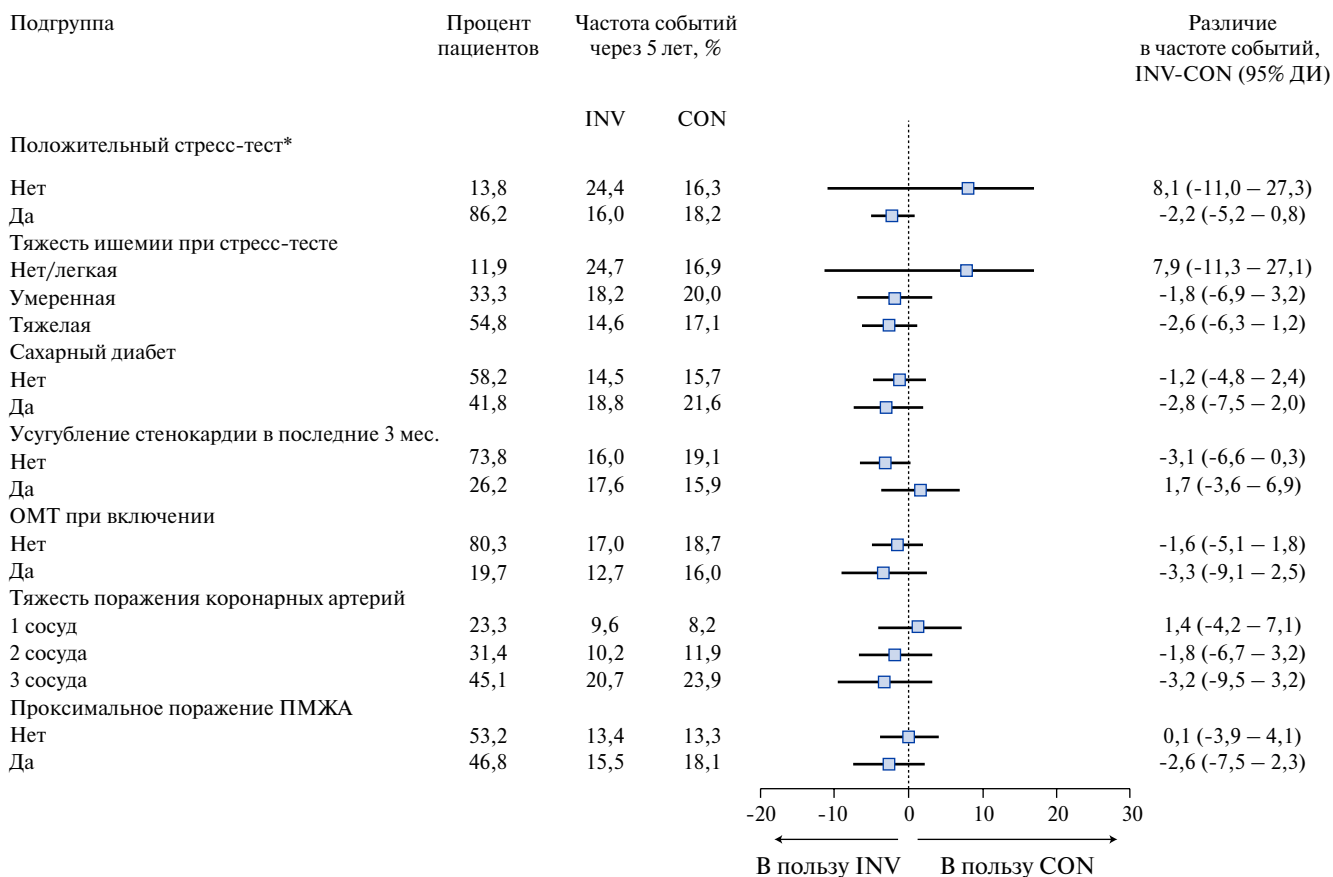


## Имеющих риск

|     |      |      |      |      |     |     |
|-----|------|------|------|------|-----|-----|
| CON | 2591 | 2453 | 1933 | 1325 | 746 | 298 |
| INV | 2588 | 2383 | 1933 | 1314 | 752 | 282 |

Рис. 3. Суммарная частота событий основной вторичной конечной точки в инвазивной и консервативной группах.

Сокращения: HR — отношение рисков, CON — группа консервативной терапии, INV — группа инвазивной терапии.



**Рис. 4.** Влияние стратегии терапии на частоту первичной конечной точки в предварительно выделенных важных подгруппах.

**Примечания:** \*По критериям протокола, оценка центральной лаборатории.

Тяжесть поражения коронарных артерий оценивалась по ККТА, которая была выполнена 3913 (76%) участникам исследования. Значимым считался 50% стеноз. "ОМТ при включении" определялась в соответствии с критериями, описанными в разделе "Медикаментозная терапия и реваскуляризация".

Небольшая часть рандомизированных пациентов не имела критериев положительного теста по данным центральной лаборатории: это причина расхождения между категориями "нет" в подгруппе "Положительный стресс-тест" (13,8%) и категорией "нет/легкая" в подгруппе "Тяжесть ишемии при стресс-тесте" (11,9%).

**Сокращения:** HR — отношение рисков, CON — группа консервативной терапии, INV — группа инвазивной терапии, ДИ — доверительный интервал, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия.

не было, скорректированное отношение рисков (ОР) для инвазивной стратегии 0,93 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,80-1,08),  $p=0,34$  (рис. 2). Необходимо отметить, что через 6 мес. наблюдения частота событий была выше в группе INV, затем, приблизительно через 2 года произошло их выравнивание, и на момент окончания наблюдения появилась тенденция к большему числу осложнений в группе CON. Событий основной вторичной конечной точки — сердечной смерти или инфаркта миокарда (рис. 3) — было 276 (10,7%) в инвазивной группе и 314 (12,1%) — в группе консервативного лечения, скорректированное ОР 0,90 (95% ДИ 0,77-1,06),  $p=0,21$ , а характер динамики кривых для событий был таким же, как для первичной конечной точки.

Частота смерти от всех причин в обеих группах была невысокой: 145 (5,6%) в INV и 144 (5,6%) в CON группе, скорректированное ОР 1,05 (95% ДИ 0,83-1,32),  $p=0,67$ . Не было различий и по суммарной частоте спонтанных и перипроцедуральных ОИМ

между группами: 210 (8,1%) и 233 (9,0%), скорректированное ОР 0,92 (95% ДИ 0,76-1,11),  $p=0,38$ . При этом спонтанных инфарктов было на 33% меньше в группе INV: скорректированное ОР 0,67 (95% ДИ 0,53-0,87),  $p<0,01$ . Госпитализаций по поводу НС также было меньше в группе INV: скорректированное ОР 0,50 (95% ДИ 0,27-0,91),  $P=0,02$ .

Кроме того, был выполнен анализ влияния стратегии терапии на частоту первичной конечной точки в предварительно выделенных важных подгруппах (рис. 4), который продемонстрировал отсутствие преимуществ инвазивной стратегии во всех подгруппах, включая пациентов с тяжелой ишемией по стресс-тесту, поражением трёх сосудов, поражением проксимальной части ПМЖА.

## Обсуждение

ISCHEMIA стала наиболее крупным рандомизированным исследованием пациентов со стабильной ИБС, в котором применялись уже современные стан-

дарты медикаментозной терапии, ЧКВ и АКШ. По сравнению с предшествующими исследованиями в этой популяции пациентов, дизайн ISCHEMIA имел ряд важных преимуществ:

- отсутствовал фактор “смещения отбора”: рандомизация происходила в отсутствии информации о результатах КАГ, которая могла влиять на решение о включении пациента в исследование. В результате было включено значительное число пациентов с поражениями высокого риска.

- критерием включения был умеренно или резко положительный стресс-тест. Напротив, в исследовании COURAGE [13], ишемия при нагрузке  $<5$  MET являлась критерием исключения, в результате включенные туда пациенты не были достаточно тяжелыми.

- использовались только стенты с лекарственным покрытием 2 поколения и проводилась оценка ФРК при пограничных поражениях.

- в качестве метода реваскуляризации применялись как ЧКВ, так и АКШ, преимущественно с использованием маммарных шунтов (в COURAGE и FAME 2 — только ЧКВ).

- для диагностики НС требовалось объективное подтверждение, отсутствие которого считается причиной искажения результатов исследования FAME 2 [7].

Таким образом, в исследовании ISCHEMIA было обеспечено включение пациентов высокого риска как по функциональным, так и по анатомическим критериям, а инвазивное лечение проводилось на оптимальном современном уровне. При этом, несмотря на благоприятные условия рандомизированных клинических исследований, к концу наблюдения лишь 41% пациентов получал “истинную” ОМТ, и лишь 59% пациентов — статин в высокой дозе.

Именно в этих условиях получен основной результат исследования: инвазивная стратегия по сравнению с консервативной не приводила в течение 3,3 лет наблюдения к снижению риска первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, ОИМ, частоты госпитализаций по поводу НС и сердечной недостаточности и реанимированной сердечной смерти), а также основной вторичной конечной точки (сердечной смерти или ОИМ). Важным результатом также является низкий уровень смертности, в т.ч. в консервативной группе —  $\sim 5,5\%$  за 3,2 года наблюдения, т.е.  $\sim 1,7\%/год$  — это примерно вдвое ниже, чем расчетный для пациентов с таким уровнем ишемии по стресс-тесту [2].

Анализ в заранее выделенных важных подгруппах показал отсутствие прогностического преимущества инвазивной стратегии среди пациентов с резко положительным стресс-тестом, пациентов с поражением трёх сосудов, а также с поражением проксимальной части ПМЖА.

Преимущество инвазивной стратегии удалось показать в предотвращении спонтанных ОИМ и случаев подтвержденной НС (последний параметр не являлся отдельной конечной точкой).

Важность этих данных для практики трудно переоценить, однако, как всегда, необходимо рассматривать их с учетом ограничений исследования.

С нашей точки зрения, важнейшим ограничением является “пересечение” кривых событий, которое имело место для всех основных конечных точек и произошло примерно через 2 года после рандомизации. В результате, через 6 мес. с начала исследования риск событий был на 2% выше в инвазивной группе, а через 4 года — на 2% выше в консервативной группе. Такой характер кривых снижает надежность вывода об отсутствии различия между группами [14]. Тенденция к увеличению числа событий в консервативной группе требует проведения дальнейшего наблюдения за пациентами исследования.

Анализ исходов в важнейших “проблемных” подгруппах (поражение трёх сосудов, проксимальное поражение ПМЖА, резко положительный стресс-тест и пр.), хотя подгруппы и были выделены заранее, носил вторичный характер, что также снижает его надежность. Анализ по исходам отдельно для типов реваскуляризации (ЧКВ и АКШ) пока не опубликован, но также будет вторичным. Наконец, согласно протоколу, в исследование не включались пациенты с поражением ствола ЛКА и ФВ  $<35\%$ .

### Заключение

Исследование ISCHEMIA продемонстрировало отсутствие существенного преимущества инвазивной стратегии для лиц со стабильной ИБС (хроническим коронарным синдромом) на фоне проведения современной ОМТ. Этот вывод вступает в противоречие с действующими рекомендациями, а с учетом масштаба проведенного исследования и высокого качества данных, его придется учитывать при формировании будущих клинических рекомендаций по этой патологии. Дальнейший анализ данных ISCHEMIA и проведение долгосрочного наблюдения за участниками исследования, которое уже планируется, позволит уточнить выводы исследования и их роль в кардиологической практике.

**Отношения и деятельность.** Субгрант по гранту U01HL105907 Министерства здравоохранения и социальных служб, Службы здравоохранения, Национальных институтов здравоохранения/Национального института заболеваний сердца, легких и крови США от 22.07.2011 на проведение многоцентрового, многонационального клинического исследования “Международное исследование сравнительной эффективности для здоровья при медикаментозном и инвазивном подходах” ISCHEMIA.

## Литература/References

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
2. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44-e164. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.013.
3. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
5. Bershtein LL, Katamadze NO, Golovina AE, Sayganov SA. Revascularization in Stable Ischemic Heart Disease: Whether to Change the Approach? *Kardiologiia*. 2016;56(4):66-74. (In Russ.) Берштейн Л.Л., Катамадзе Н.О., Головина А.Е., Сайганов С.А. Реваскуляризация при стабильной ишемической болезни сердца: следует ли изменить подход? *Кардиология*. 2016;4:66-74. doi:10.18565/cardio.2016.4.66-74.
6. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2014;174:232-40. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12855.
7. Rajkumar CA, Nijjer SS, Cole GD, et al. "Faith Healing" and "Subtraction Anxiety" in Unblinded Trials of Procedures: Lessons from DEFER and FAME-2 for End Points in the ISCHEMIA Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11:e004665. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004665.
8. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2018;379(3):250-9. doi:10.1056/NEJMoa1803538.
9. Stone GW, Hochman JS, Williams DO, et al. Medical therapy with versus without revascularization in stable patients with moderate and severe ischemia. The case for community equipoise. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:81-99. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.056.
10. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, et al. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2019;4(3):273-86.
11. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020 Mar 30. doi:10.1056/NEJMoa1915922.
12. ISCHEMIA Trial Results. <https://www.ischemiatrial.org/system/files/attachments/ISCHEMIA%20MAIN%2012.03.19%20MASTER.pptx> (01 April, 2020).
13. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16.
14. Grieve A. Adaptive designs: current status, future outlook. *Trials*. 2011; 12(Suppl 1): A137. doi:10.1186/1745-6215-12-s1-a1.



## Клинический аудит пре- и постнатальной диагностики обструктивных пороков левых отделов сердца в условиях перинатального центра третьего уровня

Шумакова О. В.<sup>1</sup>, Бокерия Е. Л.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Провести аудит пре- и постнатальной диагностики обструктивных поражений левых отделов сердца (ЛОС) для расчета точности внутриутробной диагностики в условиях перинатального центра (ПЦ) третьего уровня, для поиска возможных предикторов гипо- и гипердиагностики.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных эхокардиографии экспертного класса (в ПЦ третьего уровня), сопутствующих патологий 194 плодов и новорожденных с внутриутробным подозрением на обструктивные пороки ЛОС (коарктацию аорты (КА), перерыв дуги аорты, стеноз аортального клапана (СтАК), КА или перерыв дуги аорты в сочетании со СтАК, синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС)), а также анализ постнатальных исходов.

**Результаты.** Постнатально критический обструктивный порок ЛОС подтвердился у 59,3% новорожденных (115 из 194): при внутриутробно диагностированной КА — у 41% детей (42 из 103); СтАК — у 67% (4 из 6); КА со СтАК — у 65,9% (27 из 41); СГЛОС — у 93,9% (39 из 44); перерыва дуги аорты со СтАК и без — у 100% (11 из 11). Полное расхождение диагнозов критических врожденных пороков сердца после рождения отмечено в 2 случаях — обструктивные пороки ЛОС не подтверждены, но выявлен тотальный аномальный дренаж легочных вен. У детей с подтвержденным СГЛОС после рождения отмечалась внутриутробная гиподиагностика обструктивных форм аномального дренажа легочных вен (АДЛВ) в трех случаях.

**Заключение.** При проведении пренатальной экспертной эхокардиографии в ПЦ третьего уровня вероятность подтверждения критического обструктивного порока ЛОС после рождения тем выше, чем больше структур ЛОС гипоплазировано при внутриутробной визуализации. Получены новые данные о возможной "гемодинамической маскировке" АДЛВ под гипоплазию ЛОС при внутриутробной визуализации, а также о том, что сочетание СГЛОС с обструктивными формами АДЛВ может приводить к "гемодинамическому отягощению" СГЛОС ввиду дополнительного обкрадывания кровотока ЛОС.

**Ключевые слова:** врожденный порок сердца, коарктация аорты, перерыв дуги аорты, гипоплазия левых отделов сердца, пренатальная диагностика.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Благодарности:** Буров А. А., Подуровская Ю. Л., Гасанова Р. М.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия.

Шумакова О. В.\* — аспирант, врач-неонатолог, ORCID: 0000-0002-3627-077X, Бокерия Е. Л. — д.м.н., профессор кафедры неонатологии; советник директора, зав. отделением, врач педиатр, неонатолог, детский кардиолог ORCID: 0000-0002-8898-9612.

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

АДЛВ — аномальный дренаж легочных вен, ВПС — врожденный порок сердца, ГЛОС — гипоплазия левых отделов сердца, КА — коарктация аорты, ЛЖ — левый желудочек, ЛОС — левые отделы сердца, ПЦ — перинатальный центр, СГЛОС — синдром гипоплазии левых отделов сердца, СтАК — стеноз аортального клапана, ТАДЛВ — тотальный аномальный дренаж легочных вен, ЭхоКГ — эхокардиография.

**Рукопись получена** 12.03.2020

**Рецензия получена** 14.04.2020

**Принята к публикации** 26.05.2020



**Для цитирования:** Шумакова О. В., Бокерия Е. Л. Клинический аудит пре- и постнатальной диагностики обструктивных пороков левых отделов сердца в условиях перинатального центра третьего уровня. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3788. doi:10.15829/1560-4071-2020-3788

## Clinical audit of pre- and postnatal diagnostics of obstructive congenital left heart defects at the perinatal center (level III)

Shumakova O. V.<sup>1</sup>, Bokeria E. L.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To compare the data of pre- and postnatal expert echocardiographic diagnostics of obstructive left heart defects (LHD) to identify a possible predictors and reasons for hypo- and overdiagnosis of this.

**Material and methods.** A retrospective analysis of data from expert echocardiography of 194 fetuses and newborns with suspected obstructive LHD (coarctation of the aorta (CA), interruption of the aortic arch, aortic stenosis (AS), CA or interruption of the aortic arch with AS, hypoplastic left heart syndrome (HLHS)) was performed.

**Results.** After birth, critical obstructive LHD was confirmed in 59,3% of newborns (115 out of 194): in cases of prenatally diagnosed CA — in 41% of children (42 out of 103); AS — in 67% (4 out of 6); CA with AS — in 65,9% (27 out of 41); HLHS — in 93,9% (39 out of 44); or interruption of the aortic arch with and without AS — in 100% (11 out of 11). After birth, the discrepancy in diagnoses of critical congenital heart defects was detected in 2 cases — obstructive LHD were not confirmed, but total anomalous pulmonary venous drainage (APVD) was detected. In children with

a confirmed diagnosis of HLHS after birth, there was a hypodiagnosis of obstructive forms of APVD in three newborns.

**Conclusion.** The probability of confirming a critical obstructive LHD after birth is higher, the more LHD were hypoplasized during intrauterine imaging. APVD may be "hemodynamically masked" as HLHS when prenatal echocardiography is performed. The combination of HLHS and obstructive forms of APVD can lead to HLHS "hemodynamic aggravation" due to an additional decrease in blood flow of left heart.

**Key words:** congenital heart disease, coarctation of the aorta, interruption of aortic arch, hypoplastic left heart syndrome, prenatal diagnosis.

**Relationships and Activities:** none.

**Acknowledgements:** Burov A. A., Podurovskaya Yu. L., Gasanova R. M.

<sup>1</sup>V. I. Kulakova National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Shumakova O.V.\* ORCID: 0000-0002-3627-077X, Bokeria E.L. ORCID: 0000-0002-8898-9612.

\*Corresponding author: shumakova-ok@yandex.ru

Received: 12.03.2020 Revision Received: 14.04.2020 Accepted: 26.05.2020

**For citation:** Shumakova O.V., Bokeria E.L. Clinical audit of pre- and postnatal diagnostics of obstructive congenital left heart defects at the perinatal center (level III). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3788. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3788

Врожденные пороки развития являются основной причиной младенческой летальности, причем 30–50% причин смерти представлено врожденными пороками сердца (ВПС) как самыми распространенными аномалиями развития [1]. ВПС диагностируются у 1% живорожденных, а каждый четвертый ребенок с ВПС имеет критическую форму порока, требующую организации транспортировки, терапии и оперативного лечения в ближайшие часы и сутки после рождения, что обуславливает необходимость своевременной, т.е. внутриутробной, диагностики данной патологии [2]. Кроме того, пренатальное выявление критических форм ВПС может значительно улучшать исходы новорожденных, т.к. позволяет медицинскому персоналу организовать рациональную маршрутизацию — место родоразрешения и готовность акушерско-педиатрического и кардиохирургического звена к оказанию специализированной медицинской помощи, а родителям дает возможность:

- получить консультацию и, при необходимости, дообследование специалистами узкого профиля;
- заблаговременно ознакомиться с прогнозами и вариантами терапии (лечение после рождения или проведение фетальной терапии, если таковая необходима);
- осознанно принять решение о пролонгировании или прерывании беременности.

В структуре критических ВПС преобладают обструктивные пороки левых отделов сердца (ЛОС), к которым относятся: коарктация аорты (КА), перерыв дуги аорты, аортальный стеноз (наиболее распространенный тип — стеноз аортального клапана (СтАК)), синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС) [3].

Возможности пренатальной диагностики обструктивных пороков ЛОС разнятся в зависимости от уровня поражения и, по некоторым исследованиям, не превышают 23% (для обструктивных пороков ЛОС, исключая СГЛОС) [4]. Так, по данным зарубежных и отечественных авторов, процент внутриутробной диагностики КА составляет не более 50% [5]; перерыва дуги аорты — ~43%, причем имеются трудности дифференциации типов А и В, а также типа А и КА [6]; СтАК — 8,5% [7]; СГЛОС — 95,8% [8].

Для исключения или подтверждения критических обструктивных пороков ЛОС необходимо визуализировать ультразвуковую картину в следующих проекциях:

- 1) четырехкамерного сердца (СГЛОС);
- 2) выводных отделов желудочков (СтАК/атрезия аортального клапана, перерыв дуги аорты, тип А);
- 3) дуги и перешейка аорты (КА, перерыв дуги аорты, тип В и С) [9].

Стоит отметить, что чувствительность внутриутробной эхокардиографической (ЭхоКГ) диагностики при осмотре только четырехкамерной проекции сердца плода не превышает 48,7%, при осмотре четырехкамерной проекции сердца плода и выводных отделов желудочков — 58%, а при осмотре четырехкамерной проекции сердца плода, выводных отделов желудочков и проекции 3 сосудов составляет 77,1% [10]. Однако в России в настоящее время согласно протоколу ультразвукового осмотра плода, в скрининг 2 триместра (на 18–21 нед. беременности) входит исключительно визуализация четырехкамерного сердца [11], что определяет высокий процент диагностики СГЛОС [5] и крайне низкий уровень выявления других обструктивных пороков ЛОС до рождения [8]. Кроме того, трудности внутриутробной визуализации предуктальной КА обусловлены физиологической узостью юкстадуктальной части аорты, а также “перекрытием” функционирующим артериальным протоком данного участка аорты, что обуславливает большое количество как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов [5].

Среди изученных причин формирования СГЛОС — патология аортального и митрального клапанов, аномалии закладки и смещение межжелудочковой перегородки, рестрикция овального окна и, возможно, наличие левосторонней диафрагмальной грыжи больших размеров, однако в большинстве случаев этиология остается неизвестной [3, 12, 13]. К описанным в литературе причинам внутриутробного формирования коарктации, перерыва дуги и гипоплазии перешейка аорты относят пороки развития, приводящие к дефициту заполнения дуги аорты — дефект аортолегочной перегородки, обструкция на уровне выводного отдела левого желудочка (ЛЖ) или на уровне аортального клапана и врожденная левосторонняя диафрагмальная грыжа больших размеров [3, 13].

Сложности внутриутробной диагностики, разнящиеся статистические данные пре- и постнатальной ЭхоКГ-картины, недостаток имеющейся информации по причинам внутриутробного формирования обструктивных пороков ЛОС обуславливают необходимость проведенного исследования.

Цель исследования: провести клинический аудит пре- и постнатальной ультразвуковой картины обструктивных пороков ЛОС для расчета точности внутриутробной диагностики в условиях перинатального центра (ПЦ) третьего уровня, а также для поиска возможных предикторов развития и причин гипогипердиагностики.

### Материал и методы

На базе НМИЦ АГиП им. В. И. Кулакова был проведен ретроспективный анализ данных ЭхоКГ (размеры ЛОС, фетальных коммуникаций, сопутствующие ВПС), сопутствующих патологий 194 плодов и новорожденных с внутриутробным подозрением на обструктивные пороки ЛОС, а также анализ постнатальных исходов.

Структура пренатально диагностированных обструктивных пороков ЛОС (n=194) была представлена КА без сопутствующих обструктивных пороков ЛОС — 53,1% (n=103), СтАК — 3,1% (n=6), КА со СтАК — 21,1% (n=41), перерывом дуги аорты в сочетании с дефектом межжелудочковой перегородки — 2,6% (n=5), перерывом дуги аорты со стенозом аортального клапана — 3,1% (n=6), гипоплазией левых отделов сердца (ГЛОС) — 17,0% (n=33) (рис. 1). Группа “ГЛОС” была представлена плодами, которым был диагностирован “истинный” СГЛОС (n=20) и плодами с анатомией сердца “по типу СГЛОС” (n=13), т.е. с наличием 2 и более обструктивных пороков ЛОС и выраженной гипоплазией ЛЖ, но без стеноза митрального клапана.

Гестационный возраст плодов с обструктивными пороками ЛОС при проведении экспертной ЭхоКГ не имел существенной вариации (табл. 1). Важно отметить, что срок диагностики обструктивных пороков ЛОС у всех пациентов соответствовал сроку скрининговых исследований 2 триместра беременности, а экспертная ЭхоКГ в условиях перинатального консилиума проводилась для оценки эволюции ВПС и прогноза, а также для решения вопроса о месте и способе родоразрешения (показания со стороны плода).

После рождения дети транспортировались в реанимационное отделение НМИЦ АГиП им. В. И. Кула-

кова; всем исследуемым было проведено ЭхоКГ в первые сутки жизни, при необходимости — в динамике. При подтверждении диагноза критического обструктивного порока ЛОС была начата инфузия простагландинов группы E1 в дозе 0,005-0,01 мкг/кг/мин и осуществлен перевод в специализированный кардиохирургический стационар (при условии транспортабельности ребенка).

Структура сопутствующих врожденных пороков сердца, внутриутробно диагностированных, с обструктивными пороками ЛОС представлена в таблице 2.

Всем исследуемым плодам и новорожденным ЭхоКГ проводили на ультразвуковых аппаратах экспертного класса — GE Volution E8 и Siemens Acuson S2000, соответственно.

При сопоставлении пре- и постнатальных данных ЭхоКГ диагностика считалась достоверной, если хотя бы одна из критических форм обструктивных пороков ЛОС была подтверждена постнатально. Далее проводился анализ расхождения диагнозов (по обструктивным порокам ЛОС — в сторону ухудшения или улучшения прогноза) с поиском возможных причин гипогипердиагностики на различных уровнях ультразвукового исследования — в четырехкамерной проекции сердца, на уровне выводного отдела ЛЖ, в проекции дуги и перешейка аорты.

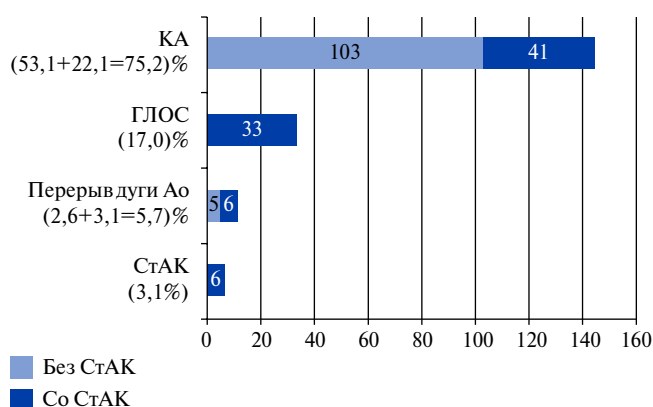


Рис. 1. Структура пренатально диагностированных обструктивных пороков ЛОС в НМИЦ АГиП им. В. И. Кулакова.

Сокращения: КА — коарктация аорты, ГЛОС — гипоплазия левых отделов сердца, Ао — аорта, СтАК — стеноз аортального клапана.

Таблица 1

Гестационный возраст плодов с обструктивными пороками ЛОС при проведении экспертной ЭхоГ

| Тип обструктивного порока левых отделов сердца     | Гестационный возраст плода при проведении экспертной ЭхоКГ, нед. |         |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------|
|                                                    | Среднее значение (±стандартное отклонение)                       | Медиана |
| Коарктация аорты                                   | 35 (±3,3)                                                        | 36      |
| Стеноз аортального клапана                         | 35 (±2,4)                                                        | 35      |
| Коарктация аорты со стенозом аортального клапана   | 35 (±3,0)                                                        | 35      |
| Перерыв дуги аорты                                 | 34 (±1,6)                                                        | 34      |
| Перерыв дуги аорты со стенозом аортального клапана | 31 (±4,0)                                                        | 31      |
| Синдром гипоплазии левых отделов сердца            | 35 (±3,2)                                                        | 35      |

Таблица 2

## Структура сопутствующих ВПС у плодов с обструктивными пороками ЛОС

| Сочетанная форма пороков сердца                      | КА<br>(n=103), n (%) | СтАК<br>(n=6), n (%) | КА+СтАК<br>(n=41), n (%) | Перерыв дуги<br>аорты<br>(n=5), n (%) | Перерыв дуги<br>аорты+СтАК<br>(n=6), n (%) | Гипоплазия левых<br>отделов сердца<br>(n=33), n (%) |
|------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Дефект межжелудочковой перегородки значимых размеров | 14 (13,6%)           | 1 (16,7%)            | 6 (14,6%)                | 4 (80%)                               | 6 (100%)                                   | 4 (12,1%)                                           |
| Дефект межпредсердной перегородки                    | 2 (1,9%)             | -                    | -                        | 1 (20%)                               | -                                          | -                                                   |
| Единственный желудочек сердца                        | 1 (1%)               | -                    | -                        | -                                     | -                                          | -                                                   |
| Частичный аномальный дренаж легочных вен             | 7 (6,8%)             | -                    | 2 (4,9%)                 | -                                     | -                                          | 2 (6,1%)                                            |
| Тотальный аномальный дренаж легочных вен             | 1 (1%)               | -                    | -                        | -                                     | -                                          | -                                                   |
| Атриовентрикулярный канал (неполная форма)           | -                    | 2 (33,3%)            | -                        | -                                     | -                                          | -                                                   |
| Двойная дуга аорты                                   | 1 (1%)               | -                    | -                        | -                                     | -                                          | -                                                   |
| Общий артериальный ствол 4 тип                       | 1 (1%)               | -                    | -                        | -                                     | -                                          | -                                                   |
| Транспозиция магистральных артерий                   | 5 (4,9%)             | -                    | 1 (2,4%)                 | -                                     | -                                          | -                                                   |
| Атриовентрикулярный канал, полная форма              | 1 (1%)               | -                    | 1 (2,4%)                 | -                                     | -                                          | 3 (9,1%)                                            |
| Двойное отхождение сосудов от правого желудочка      | -                    | -                    | 1 (2,4%)                 | -                                     | -                                          | -                                                   |

Сокращения: КА — коарктация аорты, СтАК — стеноз аортального клапана.

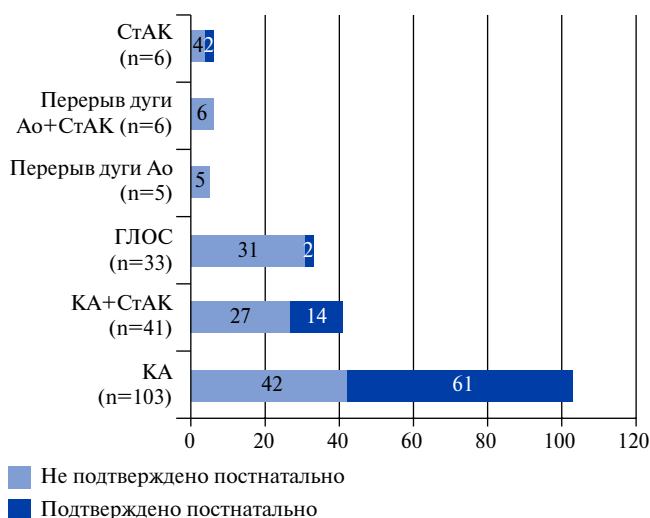


Рис. 2. Результаты сопоставления пре- и постнатальной ЭхоКГ у детей с внутриутробным подозрением на обструктивные пороки ЛОС в НИИЦ АГиП им. В. И. Кулакова.

Сокращения: СтАК — стеноз аортального клапана, Ао — аорта, ГЛОС — гипоплазия левых отделов сердца, КА — коарктация аорты.

Статистический анализ полученных данных был выполнен с помощью программы Microsoft Excel 2010.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. У всех участников было получено письменное информированное согласие на заочное участие в любых научных исследованиях с использованием материалов медицинской документации.

## Результаты и обсуждение

Постнатально по данным ЭхоКГ у исследуемых новорожденных диагноз критического обструктивного порока ЛОС подтвердился у 59,3% новорожденных (115 из 194), причем отмечена закономерность: чем больше гипоплазированных структур ЛОС визуализировалось внутриутробно, тем выше была вероятность подтверждения критического обструктивного порока ЛОС после рождения, за исключением перерыва дуги аорты, точность пренатальной диагностики которого стремится к 100% (в условиях проведения экспертной ЭхоКГ в ПЦ третьего уровня) — рисунок 2.

Однако даже при подтверждении после рождения диагноза обструктивного порока ЛОС отмечалось значительное расхождение форм данной патологии, как в сторону улучшения, так и в сторону ухудшения постнатального прогноза.

Так, при внутриутробном подозрении на СтАК после рождения диагноз обструктивного порока ЛОС был установлен у 67% (4 из 6) детей, однако СтАК без сопутствующих обструктивных пороков ЛОС был подтвержден лишь у одного ребенка; у двух новорожденных отмечалось ухудшение прогноза — был диагностирован СГЛОС, что существенно отягощало исход необходимостью многоэтапной кардиохирургической коррекции с высокой вероятностью летальности на каждом из этапов; у одного ребенка после рождения на ЭхоКГ визуализировалась КА без изменений со стороны аортального клапана; а у двух исследуемых было полное расхождение пре- и постнатальных диагнозов — после рождения был установлен ВПС — атриовентрикулярный канал, а обструктивный порок ЛОС отсутствовал. Ухудшение прогноза после рождения до СГЛОС у исследуе-

мых с пренатально выявленным СтАК может быть обусловлено тем, что аортальный стеноз может являться патогенетической причиной формирования синдрома гипоплазии ЛОС [3], а расхождение диагнозов обструктивных пороков ЛОС от аортального стеноза до КА и полное расхождение ЭхоКГ-картины от аортального стеноза внутриутробно до атриовентрикулярного канала после рождения — трудностью внутриутробной визуализации.

При внутриутробно установленном диагнозе перерыва дуги аорты, как в сочетании со СтАК ( $n=6$ ), так и без ( $n=5$ ), отмечена высокая достоверность пренатальных ультразвуковых данных — в 100% случаев критический обструктивный порок ЛОС был подтвержден после рождения. В двух случаях отмечалось ухудшение постнатального прогноза до более тяжелых форм ВПС, что обусловлено трудностью внутриутробной визуализации аортального клапана и возможностью развития СГЛОС при стенозе аортального клапана. Расхождения пре- и постнатальных данных в типах перерыва дуги аорты или в дифференциации перерыва дуги и КА соответствовали описанным в литературе сложностям их четкого разделения при выполнении ЭхоКГ плода [6] и существенно не влияли на прогноз после рождения.

В случае внутриутробно установленной КА в сочетании со СтАК после рождения диагноз обструктивного порока ЛОС был подтвержден у 65,9% (27 из 41), однако остался неизменным лишь у 15% детей (6 из 41); у 17% (7 из 41) отмечалось ухудшение постнатального прогноза до СГЛОС (у 5 новорожденных) и до перерыва дуги аорты (у 2 детей). У 32% исследуемых данной группы (13 из 41) после рождения была подтверждена только КА без аортального стеноза, а у 34% (14 из 41) детей диагноз критического ВПС отсутствовал. Возможные причины внутриутробной гипо- и гипердиагностики обструктивных пороков ЛОС в этой группе, как и в группе пренатально установленного СтАК, заключались в трудностях визуализации аортального клапана (при гипердиагностике) и в наличии аортального стеноза как возможного патогенетического звена формирования СГЛОС (при гиподиагностике). Кроме того, имеющиеся сложности визуализации дуги аорты обуславливали некоторое расхождение типов обструкции ЛОС на уровне дуги аорты, что не влияло существенно на исходы.

В группе пренатально диагностированной КА ( $n=103$ ) без сопутствующих обструктивных пороков ЛОС отмечался самый высокий процент внутриутробной гипердиагностики ВПС — 59% (62 из 103), т.е. после рождения подозрение на обструктивный порок ЛОС было подтверждено лишь в 41% случаев (у 42 из 103 детей, причем ухудшение диагнозов отмечалось у 13 новорожденных до более тяжелых

обструктивных пороков ЛОС), что сопоставимо с данными аналогичных исследований [5]. Стоит отметить, что у 23 из 62 детей с неподтвержденным критическим обструктивным пороком ЛОС после рождения сохранялась умеренная гипоплазия перешейка аорты, требующая наблюдения в динамике, однако из данных катамнестического наблюдения за этими пациентами известно, что кардиохирургического лечения они не потребовали. Среди возможных причин пренатальной гипердиагностики КА, помимо трудностей визуализации перешейка аорты, перекрытого широким артериальным протоком, возможно выделить сочетание пренатальной визуализации КА с врожденной левосторонней диафрагмальной грыжей (у одного исследуемого), которая, как известно, может быть не только причиной формирования КА, но и причиной “маскировки” нормально сформированной аорты, “поджатой” диафрагмальной грыжей, под КА [13, 14].

При внутриутробном подозрении на гипоплазию ЛОС ( $n=33$ : СГЛОС ( $n=20$ ) + ВПС “по типу СГЛОС” ( $n=13$ )) обструктивный порок ЛОС был подтвержден у 93,9% (31 из 33) детей, причем лишь в четырех случаях отмечалось постнатальное улучшение прогноза от СГЛОС до КА или КА со СтАК, что сопряжено с меньшими техническими трудностями кардиохирургического лечения и существенно меньшей летальностью на всех этапах (от родильного зала до послеоперационного периода); полученный процент диагностики СГЛОС сопоставим с данными зарубежных исследований [8]. Оба случая неподтвержденного постнатально обструктивного порока ЛОС в данной группе пациентов — с внутриутробным подозрением на ВПС “по типу СГЛОС”, при проведении пренатальной ЭхоКГ которых визуализировалась КА со СтАК и выраженной гипоплазией ЛЖ, однако была отмечена “затрудненная визуализация сердца ввиду неудобного положения плода”.

Среди новорожденных с внутриутробным подозрением на КА обращало внимание полное расхождение диагнозов критических ВПС после рождения — у одного ребенка был диагностирован тотальный аномальный дренаж легочных вен (ТАДЛВ) с обструкцией коллектора, при этом гипоплазии ЛОС постнатально не выявлено, а в 1 случае пренатального подозрения на КА со СтАК и объемной (?) гипоплазией ЛЖ — постнатально данных за обструктивный порок ЛОС нет, однако выявлен ТАДЛВ с рестриктивным овальным окном и объемной гипоплазией ЛЖ.

ТАДЛВ — врожденный порок сердца с низким уровнем внутриутробной диагностики, который имеет две “крайне критические” формы — в сочетании с обструкцией коллектора легочных вен или с рестрикцией овального окна [3]. Особенность



гемодинамики критических форм ТАДЛВ заключается в обструкции притока крови к ЛОС [3], что, возможно, могло послужить “гемодинамической маской” КА вследствие дефицита притока крови к аорте и ошибочной визуализации КА в области физиологической узости перешейка аорты.

Также примечательно, что у детей с пренатальным подозрением на ГЛОС, подтвержденным постнатально, отмечалась гиподиагностика аномального дренажа легочных вен (АДЛВ). У двух новорожденных внутриутробно не был установлен диагноз ТАДЛВ, и у одного — частичного аномального дренажа легочных вен с обструкцией коллектора. Среди не диагностированных пренатально форм ТАДЛВ были: ТАДЛВ с рестриктивным овальным окном и отсутствием четкой визуализации диаметра коллектора ( $n=1$ ), ТАДЛВ со стенозом коллектора ( $n=1$ ). Все эти описанные формы АДЛВ могли внутриутробно приводить к дефициту заполнения ЛОС, что, как известно, лежит в основе одной из теорий патогенеза формирования СГЛОС [3, 12].

Таким образом, обструктивные формы АДЛВ стоит рассматривать как одну из дополнительных причин внутриутробного “обкрадывания” кровотока ЛОС и, следовательно, как фактор формирования и, возможно, гемодинамического отягощения обструктивных пороков ЛОС. Стоит отметить, что ранее в литературе данный факт описан не был, что обуславливает научную новизну полученных результатов и необходимость дальнейших, более обширных исследований в этом направлении.

## Заключение

Из результатов исследования можно сделать следующие выводы:

1. В условиях проведения внутриутробной экспертной ЭхоКГ в ПЦ третьего уровня вероятность постнатального подтверждения критического обструктивного порока ЛОС тем выше, чем больше структур ЛОС гипоплазировано при внутриутробной визуализации, за исключением перерыва дуги аорты, точность диагностики которой стремится к 100%;

2. При внутриутробном подозрении на обструктивный порок ЛОС (особенно с гипоплазией ЛЖ) должна быть “настороженность” в отношении АДЛВ, т.к. возможна “гемодинамическая маскировка” данного порока под гипоплазию ЛОС;

3. При сочетании СГЛОС с обструктивными формами АДЛВ возможно “гемодинамическое отягощение” течения СГЛОС ввиду дополнительного обкрадывания кровотока ЛОС;

4. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение “гемодинамической маскировки” АДЛВ под гипоплазию ЛОС и на “гемодинамическое отягощение” течения СГЛОС при сочетании с обструктивными формами АДЛВ, т.к. ранее эти данные в литературе описаны не были.

**Благодарности:** Буров А.А., Подуровская Ю.Л., Гасанова Р.М.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Heron M. Deaths: Leading Causes for 2014. *Natl Vital Stat Rep.* 2016;65(5):1-96.
- Oster ME, Lee KA, Honein MA et al. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1502-8. doi:10.1542/peds.2012-3435.
- Hypoplastic left heart syndrome. Coarctation of the aorta. Interruption of the aortic arch. Hypoplasia of the aortic arch. In: *Pediatric cardiac surgery: A Guide for physicians.* Moscow, 2016. (In Russ.) Синдром гипоплазии левых отделов сердца. Коарктация аорты. Перерыв дуги аорты. Гипоплазия дуги аорты. В кн: *Детская кардиохирургия: Руководство для врачей.* М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2016: 684-699,759-784. ISBN: 978-5-7982-0356-7.
- Friedberg MK, Silverman NH, Moon-Grady AJ, et al. Prenatal detection of congenital heart disease. *J Pediatr.* 2009;155(1):26-31, 31.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2009.01.050.
- Bespalova ED, Suratova OG, Bokeriya EL, et al. Diagnosis and treatment of cardiac abnormalities in the fetus. 2015; 244p. (In Russ.) Беспалова Е.Д., Сыратова О.Г., Бокерия Е.Л. и др. Диагностика и лечение кардиальной патологии у плода. 2015; 244с. ISBN: 978-5-7982-0339-0.
- Hirano Y, Masuyama H, Hayata K, et al. Prenatal diagnosis of interrupted aortic arch: Usefulness of three-vessel and four-chamber views. *Acta Med Okayama.* 2016;70(6):485-91. doi:10.18926/AMO/54812.
- Freud LR, Moon-Grady A, Escobar-Diaz MC, et al. Low Rate of Prenatal Diagnosis among Neonates with Critical Aortic Stenosis: Insight into the Natural History In Utero (Aortic Stenosis). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):326-32. doi:10.1002/uog.14667.
- Marek J, Tomek V, Skovranek J, et al. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. *Heart.* 2011;97:124-30. doi:10.1136/hrt/2010206623.
- Sun HY, Proudfoot JA, McCandless RT. Prenatal detection of critical cardiac outflow tract anomalies remains suboptimal despite revised obstetrical imaging guidelines. *Congenit Heart Dis.* 2018;00:1-9. doi:10.1111/chd.12648.
- Li Y, Hua Y, Fang J, et al. Performance of different scan protocols of fetal echocardiography in the diagnosis of fetal congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(6):e65484. doi:10.1371/journal.pone.0065484.
- Bokeriya EL. Perinatal cardiology: the present and the future. Part I: congenital heart disease. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2019;64(3):5-10. (In Russ.) Бокерия Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(3):5-10. doi:10.21508/1027-4065-2019-64-3-5-10.
- Jonas RA. Hypoplastic left heart syndrome. In: Jonas RA, ed. *Comprehensive surgical management of congenital heart disease.* London/Hodder Arnold; 2004:341-54. ISBN: 978-0-340-80807-8.
- Cohen MS, Rychik J, Bush DM, et al. Influence of congenital heart disease on survival in children with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr.* 2002;141(1):25-30. doi:10.1067/mpd.2002.125004.
- Baryshnikova IYu, Filippova EA, Podurovskaya YuL, et al. Aortic coarctation in newborn babies with congenital diaphragmatic hernia. *Detskaya khirurgiya* (Russian Journal of Pediatric Surgery). 2017;21(2):110-11. (In Russ.) Барышникова И.Ю., Филиппова Е.А., Подуровская Ю.Л. и др. Коарктация у новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей. *Детская хирургия.* 2017;21(2):110-11. doi:10.18821/1560-9510-2017-21-2-110-111.

## Отдаленные результаты и предикторы исхода реконструктивной хирургии у детей с врожденным пороком аортального клапана

Абдурахманов З. М.<sup>1,2</sup>, Емец И. Н.<sup>1</sup>

**Цель.** Ретроспективно проанализировать отдаленные результаты первичной реконструкции аортального клапана (РекАК) у детей.

**Материал и методы.** 163 пациента, прооперированные с 2004 по 2019 гг., были включены в исследования. Средний возраст составил 9,58±9,3 года. Пациентам выполнялись следующие методики: комиссуротомия, декаркализация, резекция ложной комиссуры, пластика по Trusler, выбривание ложной комиссуры, пликация свободных краев створок, протезирование створок, аугментация створок, субкомиссуральная аннулопластика, клапансохраняющая операция и неокиспидизация. Первичная конечная точка была комбинированным исходом свободы от реопераций в сочетании с более умеренной степенью аортального стеноза (АС) и аортальной недостаточности (АН), вторичная — уровнем выживаемости.

**Результаты.** Показаниями к операции были АС, АН и смешанный порок у 80 (49,1%), 38 (23,3%) и 45 (27,6%) пациентов, соответственно. 10-летняя выживаемость составила 99,4%. Длительность послеоперационного наблюдения составила 3,6±1,8 лет. Свобода от повторной операции, >2 степени АН и АС, составила 95%, 70% и 47% через 1, 5 и 7 лет после операции, соответственно. При мультифакторном анализе, метод Trusler, аугментация створок, рафе «шейвинг», применение аутоперикарда, ретракция створки, сложность выполнения пластики аортального клапана были предикторами повторной операции.

**Заключение.** РекАК у детей является безопасным и эффективным методом оперативного вмешательства. Избежание выявленных предикторов значительным образом может улучшить отдаленные результаты данной операции.

**Ключевые слова:** аортальный клапан, аортальная недостаточность, аортальный стеноз, реконструкция аортального клапана, неокиспидизация аортального клапана.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ГУ Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии Министерства здравоохранения Украины, Киев, Украина; <sup>2</sup>Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан.

Абдурахманов З. М.\* — ассистент кафедры хирургических болезней и реанимации, ORCID: 0000-0002-0444-9791, Емец И. Н. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-1893-0164.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
z\_abdurakhmanov@yahoo.com

АК — аортальный клапан, АН — аортальная недостаточность, АС — аортальный стеноз, БВ — баллонная вальвулотомия, ВА — восходящая аорта, ВАС — вентрикуло-артериальное соединение, ДАК — двухстворчатый аортальный клапан, ИЭ — инфекционный эндокардит, ЛЖ — левый желудочек, НеоАК — неокиспидизация аортального клапана, ПАК — протезирование аортального клапана, РекАК — реконструкция аортального клапана, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов.

**Рукопись получена** 14.06.2020

**Рецензия получена** 13.07.2020

**Принята к публикации** 20.07.2020



**Для цитирования:** Абдурахманов З. М., Емец И. Н. Отдаленные результаты и предикторы исхода реконструктивной хирургии у детей с врожденным пороком аортального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3971. doi:10.15829/1560-4071-2020-3971

## Long-term outcomes of aortic valve repair in children with congenital heart disease and their predictors

Abdurakhmanov Z. M.<sup>1,2</sup>, Yemets I. N.<sup>1</sup>

**Aim.** To retrospectively analyze the long-term results of primary aortic valve repair (AVR) in children.

**Material and methods.** The study included 163 patients operated on from 2004 to 2019. The mean age was 9,58±9,3 years. The patients underwent commissurotomy, decalcification, raphe resection, Trusler technique, raphe shaving, free margin plication, leaflet replacement, leaflet extension, subcommissural annuloplasty, valve sparing aortic root replacement and neocuspidization. Primary endpoint was a composite outcome of freedom from reoperation, recurrent greater than moderate aortic regurgitation, stenosis, whereas secondary — overall survival.

**Results.** The indications for the procedure were stenotic, regurgitant or mixed defect in 80 (49,1%), 38 (23,3%), and 45 (27,6%) patients, respectively. The 10-year survival rate was 99,4%. The mean follow-up was 3,6±1,8 years. Freedom from reoperation, recurrent moderate and greater aortic regurgitation, stenosis at 1,5 and 7 years was, 95%, 70% and 47%, respectively. In multivariate analysis, Trusler technique, leaflet extension, raphe shaving, use of patch, leaflet retraction, complexity of repair were predictors for composite outcome.

**Conclusion.** Reconstruction of aortic valve in children is effective and safe. Avoidance of predictors may significantly improve the long-term results of aortic valve repair.

**Key words:** aortic valve, aortic stenosis, aortic valve repair, aortic valve reconstruction, aortic valve neocuspidization.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Ukrainian Children's Cardiac Center, Kyiv, Ukraine; <sup>2</sup>Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan.

Abdurakhmanov Z. M.\* ORCID: 0000-0002-0444-9791, Yemets I. N. ORCID: 0000-0002-1893-0164.

\*Corresponding author: z\_abdurakhmanov@yahoo.com

**Received:** 14.06.2020 **Revision Received:** 13.07.2020 **Accepted:** 20.07.2020

**For citation:** Abdurakhmanov Z. M., Yemets I. N. Long-term outcomes of aortic valve repair in children with congenital heart disease and their predictors. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3971. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3971

Врожденная валвулопатия аортального клапана (АК) составляет 4% всех врожденных пороков сердца с развитием аортальной недостаточности (АН) и аортального стеноза (АС) [1]. В настоящее время при выборе хирургического метода лечения данной патологии существуют следующие опции: реконструктивная операция либо протезирование АК (ПАК), каждый из данных методов имеет свои преимущества и недостатки. Преимущество использования механических протезов, их долговечность, но при этом они ассоциируются с высоким пожизненным риском развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений, а также инфекционным эндокардитом (ИЭ), необходимостью репротезирования, пациент-протезным несоответствием, отсутствием роста кольца АК, низкой выживаемостью и свободой от реопераций [2]. При операции Росса, преимуществами легочных аутографтов являются прекрасные гемодинамические параметры, низкий риск ИЭ, тенденция их роста, отсутствие тромбогенности и необходимости в антикоагулянтной терапии. Однако остаются нерешенные вопросы, связанные с клапаносодержащими кондуитами, которые используются при операции Росса для реконструкции выходного отдела правого желудочка и высоким процентом дилатации корня неоаорты по мере роста ребенка, с последующим развитием неоаортальной недостаточности [3].

Альтернативой ПАК являются реконструктивные оперативные вмешательства, преимуществами которых являются сохранение анатомо-физиологических особенностей нативного АК, а именно возможность его роста АК пропорционально соматическому росту ребенка, а также отсутствие тромбогенности, геморагических осложнений, связанных с антикоагулянтной терапией. Нативный АК обладает естественной резистентностью к инфекции, что снижает риск развития ИЭ [4]. Несмотря на нерешенные основные вопросы, касательно долговечности удовлетвори-

тельной функции АК после реконструктивных операций и определённых технических сложностей их выполнения, а также тщательного подбора пациентов и выбора соответствующей хирургической методики, на протяжении последнего десятилетия пластическая хирургия твердо заняла позицию первичного метода в хирургическом лечении патологии АК у детской популяции [5].

Целью нашего исследования была оценка отдаленных результатов первичной реконструкции АК (РсАК) у детей с врожденной патологией АК.

### Материал и методы

В ГУ “НПМЦДКК МЗ Украины” проанализированы 163 пациента, у которых применялись различные методики первичной реконструктивной операции на АК с 2004 по 2019гг. Критерием исключения были: неонатальный возраст (<30 дней), приобретенный аортальный порок, предшествующие операции с искусственным кровообращением и наличие конотрункального порока сердца с развитием вторичных изменений АК. Средний возраст больных к моменту операции составил  $9,58 \pm 9,3$  года. Из общего числа оперированных больных 130 (79,7%) были мужского пола, 33 (21,3%) — женского. Характер порока АК был следующим: АН 38 больных (23,33%), АС — 80 (49,1%), сочетанный аортальный порок — 43 (26,4%). У 49 больных (30,1%) было выявлено NYHA I, тогда как NYHA II — у 85 (52,1%), NYHA III — у 29 (17,8%).

Все пациенты подразделены на 4 группы по степени тяжести выполненных методик пластики АК: 1 группа (n=98) включает комиссуротомию, декальцификацию, рафе “шейвинг”, пликацию свободного края створки, методики по Trusler и Cabrol, пластику фенестрации заплаты; 2 группа (n=40) включает более сложные методики, с помощью которых выполнена бикуспидализация одностворчатого АК, а также аугментацию и протезирование створок; 3 группа (n=15) включает клапансохраняющую операцию и субаннулярную пластику кольца АК; 4 группа (n=10) включает неокуспидизацию АК (НеоАК) с применением нами разработанного (Патент Украины на изобретение № 125759) оригинального набора сайзеров (рис. 1А) и соответствующего лекала (рис. 1Б).

Номера (от 8 до 28 мм), указанные на сайзере, отражают точную длину межкомиссурального расстояния АК у определенного пациента. Каждому размеру сайзера соответствует лекало — соответствующая форма створок АК, расчеты и изготовления которых базировались на формулах, описанных Гаспаряном и соавторами в 2000г [6].

После выкраивания неостворок по лекалу производили имплантацию створок в позицию АК по описанной методике Ozaki непрерывным обвивным швом нитью Prolen 4/0, последовательно, начиная с правой коронарной, затем левой и некоронарной



Рис. 1. (А) Набор многоразовых сайзеров для измерения межкомиссуральной дистанции (мм). (Б) Лекала для выкраивания створок из аутоперикарда.

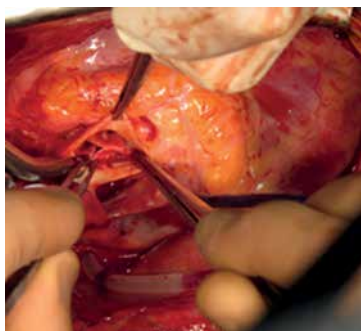


Рис. 2. Интраоперационный вид неоклапана при NeoAK.

створкой [7]. Формирование комиссур выполняли отдельными П-швами на тefлоновых прокладках нитями Prolen 4/0 (рис. 2).

Для того, чтобы более объективно оценить состояние левого желудочка (ЛЖ) и АК в отдаленном послеоперационном периоде, нами была изучена такая композитная первичная конечная точка, как свобода от реопераций в сочетании с АС (пиковый градиент  $>60$  мм рт.ст.) или АН ( $>2$  степени).

Работа одобрена к выполнению локальным независимым этическим комитетом ГУ «НПМЦДКК Минздрава Украины», все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием парного Стьюдент t-теста, точного теста Фишера для категориальных переменных и U-критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных. Количественные данные представлены в виде среднего ( $\pm$ ) и стандартного отклонения (М). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для анализа свободы от композитной конечной точки использован log-rank тест в виде графика Каплана-Майера. Однофакторный анализ выявил предикторы композитной конечной точки при помощи логрангового теста и модели Кокс, которые были включены в мультифакторный регрессионный анализ. Результат логистического регрессивного анализа выражен в виде отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Принятый уровень значимости  $p < 0,05$ . Расчет выполнен с использованием пакета программ Microsoft Excel и SPSS 22.0.

### Результаты

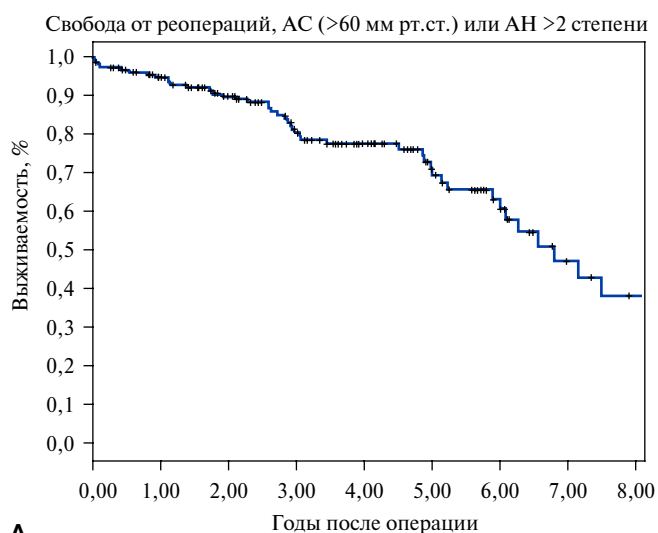
Средний возраст пациентов к моменту операции составил  $9,58 \pm 9,3$  лет.

У 130 (79,75%) пациентов преобладал двухстворчатый АК (ДАК). Согласно классификации по Sievers, первый тип с субкатегорией Л-П оказался наиболее частым у 46,1% случаев от всех ДАК, а в 34 случаях «моностворчатая» анатомия (второй тип по классификации) составила 26,1%. При этом наиболее частая

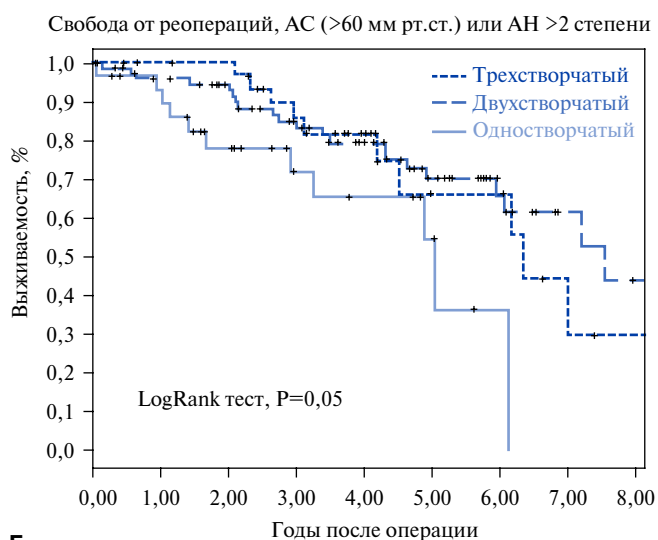
Таблица 1

Характеристики пациентов по предшествующим вмешательствам и наличию сопутствующей патологии (n=163)

| Параметры                                                  | n (%)       |
|------------------------------------------------------------|-------------|
| Предоперационные вмешательства                             |             |
| Пластика коарктации аорты                                  | 12 (7,4)    |
| Баллонная вальвулотомия                                    | 31 (19)     |
| Сопутствующие заболевания                                  |             |
| Аневризма корня или восходящей аорты/диссекция, тип А      | 20/1 (12,9) |
| Дефект межжелудочковой перегородки (Pezzi-Laubri syndrome) | 4/3 (4,3)   |
| Эндокардиальный фиброэластоз                               | 6 (3,7)     |
| Рекоарктации аорты                                         | 2 (1,2)     |
| Инфекционный эндокардит                                    | 1 (0,6)     |
| Выраженная митральная регургитация                         | 4 (2,4)     |
| Выраженный стеноз клапана легочной артерии                 | 2 (1,2)     |



А



Б

Рис. 3. (А) Свобода от реопераций и АС (пиковый градиент  $>60$  мм рт.ст.) или АН ( $>2$  степени); (Б) в зависимости от фенотипа АК по Kaplan-Meier (n=163).



встречаемая субкатегория второго типа оказалась Л-П/П-Н у 28 пациентов из 34 случаев.

Характеристики пациентов по выполнению разных хирургических методик приведены в таблице ниже (табл. 2).

Средняя продолжительность искусственного кровообращения составила  $98,4 \pm 54,7$  мин, время пережатия аорты —  $63,4 \pm 44,5$  мин.

Длительность послеоперационного наблюдения составила  $3,6 \pm 1,8$  лет.

**Смертность.** На госпитальном этапе летальных исходов не было. Непосредственный послеоперационный период у всех больных протекал без осложнений. На 9 мес. в послеоперационном периоде после повторной РеАК отмечался один летальный исход, причиной чего являлась систолическая дисфункция ЛЖ.

Таблица 2

Характеристика  
оперативных методик (n=163)

| Параметры                                                     | n (%)     |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Виды операций</b>                                          |           |
| Створки                                                       |           |
| Декальцификация                                               | 79 (48,5) |
| Пластика по методике Trusler                                  | 26 (16)   |
| Пликация свободного края створки                              | 22 (13,5) |
| Аугментация створки                                           | 15 (9,2)  |
| Протезирование створки                                        | 11 (6,7)  |
| Неокуспидизация                                               | 10 (6,1)  |
| Пластика фенестрации заплатой                                 | 6 (3,7)   |
| Триангулярная резекция                                        | 3 (1,8)   |
| Ложная комиссура                                              |           |
| Резекция ложной комиссуры                                     | 41 (25,1) |
| Выбривание ложной комиссуры                                   | 28 (17,1) |
| Комиссуры                                                     |           |
| Комиссуротомия                                                | 83 (51)   |
| Формирование неокомиссуры                                     | 3 (1,8)   |
| Субкомиссуральная аннулопластика (техника по Cabrol)          | 9 (5,5)   |
| Функциональное аортальное кольцо — клапансберегающие операции |           |
| Субаннулярная пластика полоской из сосудистого протеза        | 8 (5)     |
| Операция David                                                | 7 (4,3)   |
| Супракоронарное протезирование восходящей аорты               | 2 (1,2)   |
| Операция Yacoub с субаннулярной пластикой                     | 1 (0,6)   |
| Операция "Florida sleeve"                                     | 1 (0,6)   |
| Сопутствующие операции                                        |           |
| Устранение субаортального стеноза                             | 13 (7,9)  |
| Редукционная аортопластика                                    | 8 (5)     |
| Пластика митрального клапана                                  | 5 (3)     |
| Пластика дефекта межжелудочковой перегородки по Yacoub        | 4/3 (4,3) |
| Комиссуротомия стеноза клапана легочной артерии               | 2 (1,2)   |
| Пластика коарктации аорты                                     | 2 (1,2)   |
| Протезирование митрального клапана                            | 1 (0,6)   |
| Операция Морроу                                               | 1 (0,6)   |

#### Свобода от композитной первичной точки изучения.

Свобода от реопераций и АС (пиковый градиент  $>60$  мм рт.ст.) или АН ( $>2$  степени) составила 95%, 70% и 47% через 1, 5 и 7 лет после операции, соответственно (рис. 3А). По данным нашего исследования, моностворчатый клапан показал наихудший результат в отношении композитной первичной точки изучения (рис. 3Б).

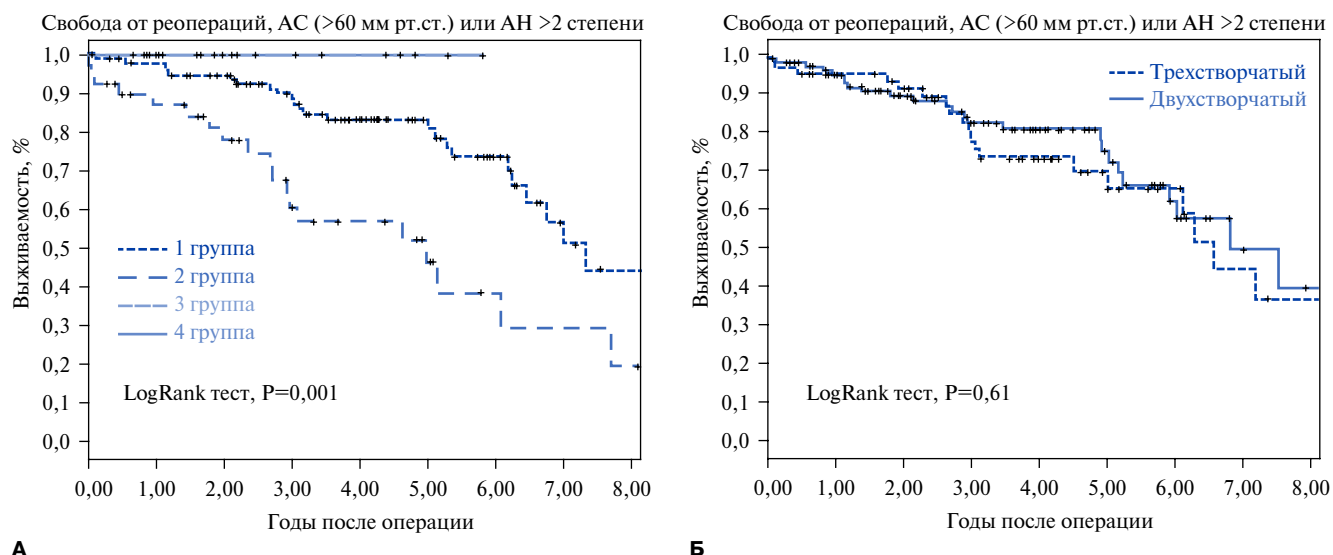
В связи с неоднородностью механизмов развития АН и АС, был проведен анализ результатов лечения в зависимости от исходных характеристик порока. Оказалось, что у пациентов с изолированной АН (n=38) в отдаленном послеоперационном периоде выраженная АН рецидивировала у 12 пациентов (31,6%), из них только 10 пациентов перенесли реоперацию. В то же время у пациентов с комбинированным пороком и преобладанием АН (n=24) результаты лечения были худшими, о чём свидетельствует выявление в отдаленном периоде АН выраженной степени у 45,83% пациентов (n=11), 8 из которых перенесли реоперацию. У больных с изолированным АС (n=80) в отдаленном послеоперационном периоде АН и АС выраженной степени рецидивировали у 19 и 1 пациентов (25,0%), соответственно, 11 из них перенесли реоперацию, тогда как у пациентов с преобладанием АС (n=21) при комбинированном пороке частота реопераций составила 28,57% (n=6).

Среди 36 пациентов с изолированной АН или комбинированной патологией с преобладанием АН и рестрикции АК, у 17 (47,2%) детей была показана реоперация, тогда как среди 18 пациентов с АН и ретракцией створок, у 11 (61,1%) детей была выполнена реоперация. Среди 21 пациента с АС и ретракцией створок и/или ложной комиссуры створок у 6 (28,6%) была выполнена реоперация.

Особое внимание вызывает статистически значимое отличие групп по сложности выполнения методики РеАК в отношении композитной первичной точки изучения. Надо отметить, что самые наилучшие результаты были получены от групп, которым были выполнены клапансохраняющие операции и НеоАК (рис. 4А). Однако послеоперационная трехстворчатая геометрия АК не была статистически значимой в отношении композитной точки изучения (рис. 4Б).

Нативный клапан был сохранен у 116 (71%) пациентов в течение среднего периода  $3,6 \pm 1,8$  года наблюдения. Как видно из таблицы 3, в дооперационном периоде показатели z-score вентрикуло-артериального соединения (ВАС), синусов Вальсальвы и синотубулярного соединения, восходящей аорты (ВА) свидетельствуют о дилатации соответствующих структур корня и ВА. Обращает на себя внимание, что выраженное расширение ВАС ( $z > 2,5$ ) встречалось у 12, 10, 17 пациентов II, III, IV группы, соответственно. В отдаленном периоде после пластики АК





**Рис. 4.** Свобода от реопераций и АС (пиковый градиент >60 мм рт.ст.) или АН >2 степени. **(А)** В зависимости от групп по тяжести выполнения методик пластики АК; **(Б)** В зависимости от послеоперационной геометрии АК по Kaplan-Meier (n=163).

**Примечание:** 1-группа — комиссуротомия, кальцификация, рафе “шейвинг”, пликация свободного края створки, методики по Trusler и Cabrol, пластика фенестрации заплатой; 2-группа — бикуспидизация одностворчатого АК, аугментация и протезирование створок; 3-группа — клапансохраняющая операция и субаннулярная пластика кольца АК; 4-группа — НеоАК.

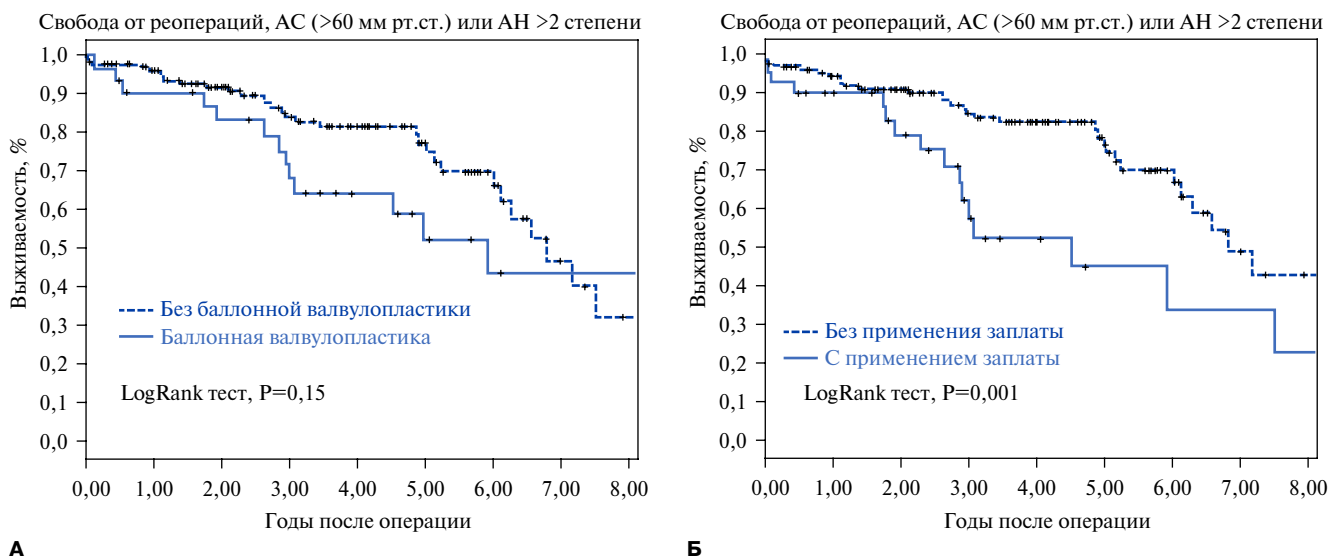
**Таблица 3**

**Сравнительная характеристика дооперационных показателей  
и в отдаленном периоде после реконструктивных операций**

| Показатели                                                       |                | Группа сравнения |                | p      |
|------------------------------------------------------------------|----------------|------------------|----------------|--------|
|                                                                  |                | До операции      | После операции |        |
| Градиент систолического давления, пиковый (мм рт.ст.)            |                | 60,53±34,38      | 25,79±16,63    | <0,001 |
| Градиент систолического давления, средний (мм рт.ст.)            |                | 30,37±18,38      | 13,11±9,41     | <0,001 |
| Регургитация, степень                                            | 1              | 11               | 64             | 0,022  |
|                                                                  | 2              | 9                | 23             |        |
|                                                                  | 3              | 54               | 43             |        |
| Фракция выброса (%)                                              |                | 68,34±10,55      | 65,22±9,10     | <0,001 |
| <b>z-score</b>                                                   |                |                  |                |        |
| Вентрикуло-артериальное соединение                               |                | 1,61±2,18        | 1,44±1,55      | 0,278  |
| Синус Вальсальвы                                                 |                | 1,23±2,52        | 0,91±1,48      | 0,075  |
| Синотубулярное соединение                                        |                | 1,93±3,2         | 1,16±1,5       | 0,006  |
| Восходящая аорта                                                 |                | 5,01±4,15        | 3,03±1,63      | <0,001 |
| Конечно-диастолический диаметр левого желудочка z-score          |                | 1,84±2,93        | 0,93±2,13      | 0,035  |
| Дилатация левого желудочка, n (%)                                | Незначительная | 18 (11,04)       | 25 (15,33)     | 0,467  |
|                                                                  | Умеренная      | 14 (8,58)        | 7 (4,3)        | 0,514  |
|                                                                  | Выраженная     | 44 (27,0)        | 29 (17,8)      | <0,001 |
| <b>Индексированные показатели корня аорты и левого желудочка</b> |                |                  |                |        |
| Вентрикуло-артериальное соединение                               |                | 17,71±11,53      | 16,67±4,45     | 0,234  |
| Синус Вальсальвы                                                 |                | 22,94±14,75      | 20,74±7,98     | 0,026  |
| Синотубулярное соединение                                        |                | 18,48±13,06      | 17,02±6,02     | 0,228  |
| Восходящая аорта                                                 |                | 19,19±13,68      | 20,46±5,76     | 0,369  |
| Индекс массы левого желудочка, гр/м <sup>2</sup>                 |                | 123,03±48,46     | 102,27±45,41   | <0,001 |

у пациентов по сравнению с дооперационным периодом снижается пиковый и средний градиент систолического давления на АК (p<0,001), индексированный показатель синусов Вальсальвы (p=0,026), также

общее количество выраженной дилатации ЛЖ с 44 случаев до 29 (p<0,001), показатели z-score конечно-диастолического размера ЛЖ (p=0,035), массы индекса ЛЖ и показателей z-score синотубулярного



**Рис. 5.** Свобода от реопераций и АС (пиковый градиент >60 мм рт.ст.) или АН (>2 степени) в зависимости от применения баллонной вальвулопластики (А) и аутоперикарда (Б) по Kaplan-Meier (n=163).

**Таблица 4**

**Мультифакторный регрессионный анализ по модели Сох для композитной первичной точки изучения**

| Параметры                                                 | Свобода от реопераций и аортального стеноза (пиковый градиент >60 мм рт.ст.) или недостаточности (>2 степени) |       |                        |        |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------|--------|
|                                                           | Однофакторный анализ                                                                                          |       | Мультифакторный анализ |        |
|                                                           | p                                                                                                             | ОР    | ДИ 95%                 | p      |
| Пластика по Trusler                                       | <0,001                                                                                                        | 50,83 | 1,61-21,03             | 0,007  |
| Аугментация створки                                       | 0,014                                                                                                         | 6,09  | 1,64-22,57             | 0,007  |
| Рафе "шейвинг"                                            | 0,025                                                                                                         | 7,39  | 3,01-18,17             | <0,001 |
| Применение аутоперикарда                                  | 0,039                                                                                                         | 7,47  | 1,00-55,70             | 0,013  |
| Ретракция створок                                         | 0,022                                                                                                         | 0,32  | 0,10-1,04              | 0,05   |
| Сложность выполнения методик пластики аортального клапана | <0,001                                                                                                        | 4,49  | 1,23-21,45             | 0,001  |

**Сокращения:** ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, УО ЛЖ — ударный объем левого желудочка.

соединения ( $p=0,006$ ), z-score ВА ( $p<0,001$ ), что свидетельствуют об улучшении внутрисердечной гемодинамики и систолической функции ЛЖ. Также определяется статистически достоверное уменьшение степени АН: до операции со степенью III — 54 пациента (33,12%), в отдаленном периоде после операции — 43 (26,38%) ( $p=0,022$ ). Однако не отмечается статистически достоверное уменьшение показателя z-score и индекса ВАС. Надо отметить, что у 34 детей до 18 лет была выявлена дилатация ВАС по значению z-score, из которых 18 (53,0%) детям выполнена реоперация. IV группе пациентов показаний к реоперации не было.

Баллонная вальвулотомия (БВ) статистически достоверно не влияла на частоту реоперации, что и отмечалось у 32,35% пациентов, которым проводилась БВ в сравнении с 17,42%, которым БВ не проводили (рис. 5).

Мультифакторный регрессионный анализ (доверительный интервал 95%;  $p=0,014$ ) выявил следующие предикторы композитной первичной точки изучения (табл. 4): пластика по Trusler, аугментация створки, выбривание ложной комиссуры, применение аутоперикарда, ретракция створок, сложность выполнения методик пластики аортального клапана.

### Обсуждение

РеАК с большой вероятностью способна уменьшить частоту ПАК у растущего ребенка. Наше исследование определило важную роль выбора методики пластики и количества/качества тканей створок.

Согласно полученным данным, у 116 (71%) пациентов были сохранены нативные клапаны без показания к реоперации. Также данное ретроспективное исследование показало, что пластика врожденных пороков АК сопровождается низким уровнем смерт-

ности и низкой частотой повторных операций. Действительно, ПАК механическим протезом у растущего ребенка связана не только с повышенным кумулятивным риском пожизненной антикоагулянтной терапии, но и с повторным ПАК из-за продолжения роста ребенка. При операции Ross у детей появляется все больше доказательств того, что дилатация и недостаточность аутотрансплантата встречаются у 40% пациентов во втором десятилетии [3]. Метод предотвращения этого недостатка (модифицированная операция Ross) разработан, но он применим только у взрослого ребенка. РеАК может способствовать дальнейшему росту корня аорты и отсрочить операцию Ross до того времени, когда данная операция может выполняться с удовлетворительным отдаленным результатом [8]. Согласно результатам нашего исследования, средний возраст 47 пациентов во время проведения первичной операции РеАК, которым в конечном итоге потребовалось ПАК, составил 6,5 лет. Таким образом, вполне возможно, что мы можем отложить операцию Ross до среднего возраста 12,0 лет, когда данная операция более выполнима с удовлетворительным отдаленным результатом [9].

Согласно полученным данным, комиссуротомия является эффективной клапан-сберегающей методикой, которая чаще даёт удовлетворительную свободу от неблагоприятных событий в отдаленном периоде у больных всех возрастных групп с АС.

Действительно, фактором, который способствовал удовлетворительным результатам группы Poncelet (свобода от протезирования через 5, 10 и 15 лет 90%, 81%, 75%, соответственно) является выбор хирургической методики: к примеру, аугментация створки автором практически не использовалась [10]. Представленные результаты говорят об эффективности реконструкции АК у детей, однако значительно отличаются от таковых, полученных другими центрами. Vacha EA, et al. демонстрируют 5- и 10-летнюю свободу от ПАК на уровне 72% и ниже 50%, соответственно [11]. Khan MS, et al. указывают на 5-летнюю свободу от реинтервенций в пределах 75% (исключая трупальные клапаны) [12]. Также d'Udekem Y, et al. опубликовали результаты в детской когорте пациентов (старше 1 года) со свободой от ПАК в пределах 90% и 50% через 5 и 10 лет, соответственно [13]. Для сравнения, группой авторов из Бостона аугментация створки использовалась у 80% детей и хирургами из Мельбурна — у 30% пациентов [11, 12]. В результате пациенты, у которых не применяли аугментацию створки АК, демонстрировали лучшую свободу от реопераций. В поддержку этой гипотезы говорят также результаты Wilder TS, et al., которые получили практически 50% реопераций у детей старше 1 года, которым применялась данная методика РеАК со средним периодом времени до повторного вмеша-

тельства 4,4 года, что перекликается с нашими данными [14].

**Качества/количества тканей створок.** Избыточная ткань створок дает возможность выполнить пликацию или ресуспензию свободного края створок с удовлетворительным отдаленным результатом, избегая применения аутоперикарда. Дефицитная ткань часто имеет предпосылку к выполнению таких методик, как комиссуротомия в сочетании со швом Trusler, рафе “шейвинг”, аугментацией створок. Согласно данным Wilder TS, et al., помимо преимущественного применения такой методики, как аугментация створок, некоторым пациентам была выполнена комиссуротомия в комбинации со швом Trusler [14]. Однако пликация свободного края створок или треугольная резекция не была применена, что свидетельствует об исходно плохом качестве, количественном дефиците створок, в результате чего получен субоптимальный результат, который перекликается с нашими данными. В нашей группе пациентов методика по Trusler тоже сочеталась с комиссуротомией, а также с выбриванием ложной комиссуры и аугментацией створок.

Учитывая наш первый опыт неокиспидизации собственным перикардом у 10 пациентов, удовлетворительные непосредственные и ранне-отдаленные результаты наблюдения, этот метод можно рассматривать как альтернативу ПАК в тех случаях, когда проведение пластических вмешательств имеет заранее ожидаемые плохие результаты (рестрикция и/или ретракция ложной комиссуры ДАК, в наличии в анамнезе БВ, одностворчатый фенотип, узкое ВАС, показание к аугментации створок) [15]. Более того, данный метод благодаря таким преимуществам, как отсутствие необходимости в постоянном приеме антикоагулянтов, создание возможности для дальнейшего роста ВАС, тем самым оптимизируя анатомию корня аорты у детей с узким аортальным кольцом для выполнения операции Росса или возможности ПАК механическим протезом на более позднем сроке, снижение градиента систолического давления на АК за счет приравнивания площади эффективного отверстия к площади аортального кольца, также можно рассматривать в качестве первичного применения в арсенале методов хирургической коррекции пороков АК, отсрочивая методы ПАК [16].

### Заключение

РеАК является временным решением, позволяющим пациенту, вырасти до возраста, когда отложенные операции (операция Ross/повторная пластика АК, по показанию НеоАК, протезирование механическим протезом) выполнимы с более удовлетворительным результатом. Комиссуротомия является эффективной клапан-сберегающей методикой больных всех возрастных групп с АС.

Причинами неудовлетворительных результатов РеАК являются комбинированный аортальный порок с преобладанием АН, также использование перечисленных риск-ассоциированных методик, состояние качества створок АК (рестрикция и/или ретракция створок, ложной комиссуры ДАК) и наличие в анамнезе БВ, дилатации ВАС. Следовательно, тщатель-

ный подбор детей с учетом вышеупомянутых предикторов значительным образом может улучшить отдаленные результаты РеАК у детей.

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

### Литература/References

1. Moons P, Sluysmans T, De Wolf D, et al. Congenital heart disease in 111225 births in Belgium: birth prevalence, treatment and survival in the 21st century. *Acta Paediatr.* 2009;98:472-9. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.01152.x.
2. Alsoufi B, Al-Halees Z, Manliot C, et al. Mechanical valves versus the Ross procedure for aortic valve replacement in children: propensity-adjusted comparison of long-term outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:362-70. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.10.010.
3. Nelson JS, Pasquali SK, Pratt CN, et al. Long-term survival and reintervention after the Ross procedure across the pediatric age spectrum. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:2086-94. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.02.068.
4. Alsoufi B, d'Udekem Y. Aortic valve repair and replacement in children. *Future Cardiology.* 2014;10(1):105-115. doi:10.2217/fca.13.88.
5. Vergnat M, Asfour B, Arenz C, et al. Contemporary results of aortic valve repair for congenital disease: lessons for management and staged strategy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(3):581-7. doi:10.1093/ejcts/ezx172.
6. Gasparyan VC. Method of determination of aortic valve parameters for its reconstruction with autopericardium: an experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(2):386-7. doi:10.1016/S0022-5223(00)70200-5.
7. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:301-6. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.11.012.
8. Juthier F, Banfi C, Vincentelli A, et al. Modified Ross operation with reinforcement of the pulmonary autograft: six-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:1420-3. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.01.032.
9. Bansal N, Kumar SR, Baker CJ, et al. Age-related outcomes of the Ross procedure over 20 years. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:2077-83. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.02.066.
10. Poncelet AJ, El Khoury G, de Kerchove L, et al. Aortic valve repair in the paediatric population: insights from a 38-year single-centre experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017;51(1):43-9. doi:10.1093/ejcts/ezw259.
11. Bacha EA, McElhinney DB, Guleserian KJ, et al. Surgical aortic valvuloplasty in children and adolescents with aortic regurgitation: acute and intermediate effects on aortic valve function and left ventricular dimensions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:552-9. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.09.057.
12. Khan MS, Samayoa AX, Chen DW, et al. Contemporary experience with surgical treatment of aortic valve disease in children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(3):512-20. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.04.014.
13. d'Udekem Y, Siddiqui J, Seamen CS, et al. Long-term results of a strategy of aortic valve repair in the pediatric population. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(2):461-7. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.11.033.
14. Wilder TJ, Caldarone CA, Van Arsdell GS, et al. Aortic valve repair for insufficiency in older children offers unpredictable durability that may not be advantageous over a primary Ross operation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(23):883-92. doi:10.1093/ejcts/ezv185.
15. Baird CW, Marathe SP, del Nido PJ. Aortic valve neo-cuspidation using the Ozaki technique for acquired and congenital disease: where does this procedure currently stand? *Ind J of Thorac and Cardiovasc Surg.* 2020;36:113-22. doi:10.1007/s12055-019-00917-9.
16. Akiyama S, Iida Y, Shimura K, et al. Midterm outcome of aortic valve neocuspidization for aortic valve stenosis with small annulus. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020. doi:10.1007/s11748-020-01299-1.

## Паттерн элиминации углекислого газа в оценке риска неблагоприятного исхода кардиохирургических вмешательств

Каменская О. В., Логинова И. Ю., Климова А. С., Пономарев Д. Н., Альсов С. А., Ломиворотов В. Н., Чернявский А. М.

**Цель.** Целью данной работы являлась оценка влияния уровня парциального давления углекислого газа в конечной порции выдоха ( $P_{et}CO_2$ ) в покое на отдаленные результаты кардиохирургических вмешательств.

**Материал и методы.** В проспективном когортном исследовании участвовали 454 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесшие плановое кардиохирургическое вмешательство в объеме коронарного шунтирования пораженных артерий. Накануне хирургического вмешательства всем пациентам проведены легочные функциональные тесты, включающие бодиплетизмографию, оценку диффузионной способности легких и кардиопульмональное нагрузочное тестирование с определением параметров легочной вентиляции и газообмена, в т.ч. оценку  $P_{et}CO_2$  в покое. В качестве конечной точки наблюдения анализировали выживаемость пациентов через 2 года после хирургического лечения.

**Результаты.** Среди параметров легочной вентиляции и газообмена предикторную значимость в отношении выживаемости в отдаленные сроки после кардиохирургического вмешательства показали параметры, характеризующие наличие обструктивного паттерна дыхания, диффузионная способность легких и уровень  $P_{et}CO_2$  в покое. Среди исходных клинико-функциональных характеристик значимое влияние на отдаленные результаты показало значение шкалы EuroSCORE II (отношение шансов (ОШ) 1,69 (1,26-2,27),  $p=0,001$ ). Наибольшую чувствительность и специфичность в отношении риска летальности в отдаленном периоде наблюдения после коронарного шунтирования показало значение  $P_{et}CO_2$  в покое, равное 31 мм рт.ст. (площадь под ROC-кривой 0,74 (0,64-0,86),  $p<0,001$ ).

**Заключение.** Уровень  $P_{et}CO_2$  в покое ниже 31 мм рт.ст. у пациентов с ИБС показал значимое влияние на повышение риска летальности в отдаленном периоде наблюдения после кардиохирургических вмешательств, что имеет важное значение для пациентов не толерантных к выполнению нагрузочных тестов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха,  $P_{et}CO_2$ .

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина, Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Каменская О. В. — д.м.н., в.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-8488-0858, Логино-

ва И. Ю.\* — к.б.н., с.н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-3219-0107, Климова А. С. — к.м.н., н.с. группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0003-2845-930X, Пономарев Д. Н. — к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, ORCID: 0000-0003-3639-7444, Альсов С. А. — д.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий, ORCID: 0000-0002-3427-8137, Ломиворотов В. Н. — д.м.н., профессор, профессор Учебного отдела, ORCID: 0000-0003-2399-563X, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0001-9818-8678.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
i\_loginova@meshalkin.ru

DLCO — диффузионная способность легких, EuroSCORE — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, FEV<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду, FRC — функциональная остаточная емкость, FVC — форсированная жизненная емкость легких, ITGV — внутригрудной объем, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца (New York Heart Association),  $P_{et}CO_2$  — парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха, RER — дыхательный коэффициент, RV — остаточный объем легких, TLC — общая емкость легких, VC — жизненная емкость легких, Vd/Vt — отношение объема мертвого пространства легких к дыхательному объему, VE — минутный объем дыхания, VE/VCO<sub>2</sub> — вентиляторный эквивалент по углекислому газу, VO<sub>2</sub> — потребление кислорода, DI — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВЛ — искусственной вентиляции легких, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ОШ — отношение шансов, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Рукопись получена 21.10.2019

Рецензия получена 16.12.2019

Принята к публикации 23.12.2019



**Для цитирования:** Каменская О. В., Логинова И. Ю., Климова А. С., Пономарев Д. Н., Альсов С. А., Ломиворотов В. Н., Чернявский А. М. Паттерн элиминации углекислого газа в оценке риска неблагоприятного исхода кардиохирургических вмешательств. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3566. doi:10.15829/1560-4071-2020-3566

## Carbon dioxide elimination pattern in assessing the risk of an unfavorable outcome in cardiac surgery

Kamenskaya O. V., Loginova I. Yu., Klinkova A. S., Ponomarev D. N., Alsov S. A., Lomivorotov V. N., Chernyavskiy A. M.

**Aim.** To assess the influence of resting partial pressure of end-tidal carbon dioxide ( $P_{et}CO_2$ ) levels on the long-term results of cardiac surgery.

**Materials and methods.** This prospective cohort study included 454 patients with coronary artery disease who underwent elective coronary artery bypass graft surgery. Before surgery, all patients underwent pulmonary function tests, including body plethysmography, lung diffusion capacity assessment and cardiopulmonary exercise testing with the determination of ventilatory and gas exchange parameters, including  $P_{et}CO_2$  at rest. The endpoint was the 2-year survival rate after surgery.

**Results.** Parameters characterizing the obstructive breathing pattern, the lung diffusion capacity, and resting  $P_{et}CO_2$  levels had a significant predictor value in relation to long-term survival after cardiac surgery. Among the baseline clinical and

functional characteristics, a significant influence on long-term results was shown by the EuroSCORE II (OR 1,69 (1,26-2,27),  $p=0,001$ ). The highest sensitivity and specificity in relation to long-term mortality risk after coronary artery bypass grafting was shown by resting  $P_{et}CO_2$  value equal to 31 mm Hg (area under the ROC curve 0,74 (0,64-0,86),  $p<0,001$ ).

**Conclusion.** The resting  $P_{et}CO_2$  level below 31 mm Hg in patients with coronary artery disease showed a significant effect on the increased long-term mortality risk after cardiac surgery, which is important for patients with exercise intolerance.

**Key words:** coronary artery disease, partial pressure of end-tidal carbon dioxide,  $P_{et}CO_2$ .



Relationships and Activities: none.

\*Corresponding author: i\_loginova@meshalkin.ru

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Received: 21.10.2019 Revision Received: 16.12.2019 Accepted: 23.12.2019

Kamenskaya O. V. ORCID: 0000-0001-8488-0858, Loginova I. Yu.\* ORCID: 0000-0002-3219-0107, Klinkova A. S. ORCID: 0000-0003-2845-930X, Ponomarev D. N. ORCID: 0000-0003-3639-7444, Alsov S. A. ORCID: 0000-0002-3427-8137, Lomivorotov V. N. ORCID: 0000-0003-2399-563X, Chernyavskiy A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678.

**For citation:** Kamenskaya O. V., Loginova I. Yu., Klinkova A. S., Ponomarev D. N., Alsov S. A., Lomivorotov V. N., Chernyavskiy A. M. Carbon dioxide elimination pattern in assessing the risk of an unfavorable outcome in cardiac surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3566. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3566

Тесная взаимосвязь физиологических механизмов сердечно-сосудистой и респираторной систем в поддержании гомеостаза организма обуславливает высокую значимость параметров легочной вентиляции и газообмена при кардиальной патологии, в т.ч. при определении риска хирургического вмешательства. Причинами изменений функции внешнего дыхания при кардиальной патологии традиционно считаются хроническая легочная гипертензия с ремоделированием легочных сосудов, нарушение кислородного баланса и баланса жидкости, нарушение рецепторной функции, увеличение камер сердца, приводящее к смещению легких [1, 2].

Параметры легочного газообмена, такие как пиковое потребление кислорода, вентиляторный эквивалент по углекислому газу ( $VE/VCO_2$ ) в покое, уровень парциального давления углекислого газа в конечной порции выдоха ( $P_{et}CO_2$ ) при пиковой нагрузке, диффузионная способность легких, показали свою прогностическую значимость в оценке риска неблагоприятного исхода при сердечно-сосудистых заболеваниях [3, 4]. Определение  $P_{et}CO_2$  является неотъемлемой частью кардиопульмонального нагрузочного тестирования и используется для неинвазивной диагностики парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови ( $P_aCO_2$ ) — одного из основных показателей гомеостаза организма [5]. Снижение  $P_{et}CO_2$  при провокации физической нагрузкой зарегистрировано при многих патофизиологических процессах, связанных с нарушением вентиляционно-перфузионного соотношения [6, 7]. Однако параметры, определяемые в состоянии покоя, имеют ряд преимуществ. После публикации результатов крупного исследования, в котором на большой когорте добровольцев были показаны значения параметров легочной вентиляции и газообмена в покое и их вариабельность у здоровых лиц, стало закономерным изучение отклонений данных параметров при сердечно-сосудистой патологии и их роли в стратификации риска неблагоприятного исхода [8].

Целью данной работы явилась оценка влияния уровня  $P_{et}CO_2$  в покое на отдаленные результаты кардиохирургических вмешательств.

### Материал и методы

В настоящее проспективное когортное исследование было включено 454 пациента с ишемической

болезнью сердца (ИБС), которым планировалось хирургическое лечение в объеме коронарного шунтирования (КШ). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, перед включением все пациенты предоставляли письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерием включения являлась планируемая операция КШ. Критериями исключения являлись отказ от участия, противопоказания к оценке функции внешнего дыхания, экстренный характер операции, острый период инфаркта миокарда (ИМ) и прогрессирующая стенокардия.

Функция внешнего дыхания исследовалась за день до предполагаемого хирургического вмешательства с применением методов бодиплетизмографии и оценки диффузионной способности легких (Master Screen, Jaeger, Германия). При наличии показаний выполнялся тест на обратимость обструкции дыхательных путей с применением 400 мкг сальбутамола и ингалятора с дозирующим устройством. Исследовались абсолютные и отнесенные к должным величинам (с учетом антропометрических параметров и возраста) показатели внешнего дыхания. Параметры легочного газообмена в состоянии покоя оценивались с помощью системы Oxycon Pro (Jaeger, Германия). Кроме того, измерялась артериальная сатурация (%) с применением пульсоксиметрии. Среди параметров легочной вентиляции и газообмена в последующий анализ включены следующие показатели: жизненная емкость легких (VC, л), форсированная жизненная емкость легких (FVC, л), объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV<sub>1</sub>, л), индекс Тиффно (%), остаточный объем легких (RV, л), общая емкость легких (TLC, л), функциональная остаточная емкость (FRC, л), внутригрудной объем (ITGV, л), минутный объем дыхания (VE, л/мин), диффузионная способность легких (DLCO, ммоль/л/кПа), потребление кислорода ( $VO_2$ , мл/мин/кг) в покое, дыхательный коэффициент (RER),  $VE/VCO_2$ ,  $P_{et}CO_2$  (мм рт.ст. в покое), отношение объема мертвого пространства легких к дыхательному объему ( $V_d/V_t$ ), определенное неинвазивно. Всем пациентам выполнен общий анализ крови с определением концентрации гемоглобина (г/л) для корректировки параметров легочной диффузии.

В анализ также были включены демографические, антропометрические параметры, показатели, характеризующие тяжесть основного заболевания (функ-

Таблица 1

## Клинико-функциональная характеристика пациентов

| Параметр                                                            | Значение для исследуемой группы (n=454) |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Возраст, годы                                                       | 63,2±7,9                                |
| Пол: мужчины/женщины, n (%)                                         | 367 (81%)/87 (19%)                      |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                                | 29,5±4,9                                |
| Функциональный класс по классификации NYHA                          |                                         |
| I, n (%)                                                            | 13 (3%)                                 |
| II, n (%)                                                           | 165 (36%)                               |
| III, n (%)                                                          | 276 (61%)                               |
| Острый инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)                           | 288 (63%)                               |
| Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)         | 36 (8%)                                 |
| Сахарный диабет, n (%)                                              | 110 (24%)                               |
| Нарушения ритма сердца                                              |                                         |
| Фибрилляция предсердий, n (%)                                       | 62 (14%)                                |
| Желудочковая экстрасистолия, n (%)                                  | 15 (3%)                                 |
| Атриовентрикулярная блокада, n (%)                                  | 2 (0,4%)                                |
| Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)                     | 66 (14,5%)                              |
| Курящие, n (%)                                                      | 233 (51%)                               |
| Хроническая болезнь почек (по критериям KDIGO 2012)                 |                                         |
| C1, n (%)                                                           | 363 (80%)                               |
| C2, n (%)                                                           | 38 (8%)                                 |
| C3a, n (%)                                                          | 53 (12%)                                |
| Предшествующие кардиоторакальные хирургические вмешательства, n (%) | 96 (21%)                                |
| Logistic EuroSCORE II, баллы                                        | 1,33 (0,94-1,99)                        |
| Фракция выброса левого желудочка, %                                 | 58±9,9                                  |
| Фракционное изменение площади правого желудочка, %                  | 45±4,7                                  |

**Сокращение:** NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца (New York Heart Association).

циональный класс стенокардии по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA), наличие в анамнезе перенесенных ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения, предшествующих кардиохирургических операций; показатели сократительной способности миокарда), наличие сопутствующей патологии (нарушения ритма сердца, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек), баллы по шкале EUROscore II. Интраоперационные показатели включали характер операции (изолированное КШ или с выполнением дополнительных вмешательств), использование искусственного кровообращения, количество выполненных дистальных анастомозов, длительность искусственного кровообращения (если использовалось), окклюзии аорты (если применялась), использование баллона для внутриаортальной контрпульсации или других методов вспомогательного кровообращения. Кроме того, были собраны послеоперационные характеристики: длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в часах, продолжительность нахождения в реанимации (в днях), продолжительность госпитализации (в днях), госпитальная летальность.

Отдаленные результаты оценивали через 2 года после хирургического лечения. Анализировали вы-

живаемость, случаи сердечно-сосудистых катастроф, повторные кардиохирургические вмешательства. Клинический статус устанавливался посредством телефонного звонка пациенту либо лицу, указанному в информированном согласии.

Статистический анализ проведен с использованием пакета статистических программ SPSS 18.0 (SPSS Inc., США). Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ( $Me (Q_{25}-Q_{75})$ ), качественные переменные — в виде частоты встречаемости и/или процентного отношения. Предикторную ценность показателей определяли с помощью логистической регрессии. Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Результаты ROC-анализа представлены в виде значения площади под ROC-кривой и 95% ДИ. Кривые выживаемости построены по методу Каплан-Майера с оценкой достоверности различий по критерию log-rank. Значение  $p < 0,05$  считали статистически значимым для всех видов анализа.

### Результаты

Исходная клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Большинство пациентов соответствовали III функциональ-

Таблица 2

## Параметры легочной вентиляции и газообмена у пациентов кардиохирургического профиля

| Параметр                                           | Значение для исследуемой группы (n=454) |                      |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|
|                                                    | Абсолютное значение                     | % от должных величин |
| VC, л                                              | 3,57 (2,91-4,09)                        | 95 (85-105)          |
| FVC, л                                             | 3,43 (2,85-4,00)                        | 97 (83-102)          |
| FEV <sub>1</sub> , л                               | 2,71 (2,16-3,21)                        | 97 (84-107)          |
| Индекс Тиффно, %                                   | 78 (71-83)                              | -                    |
| Индекс Тиффно <70%, n (%)                          | 89 (20%)                                | -                    |
| RV, л                                              | 2,46 (2,08-2,89)                        | 105 (92-129)         |
| TLC, л                                             | 5,66 (4,85-6,41)                        | 91 (85-99)           |
| FRC, л                                             | 2,79 (2,36-3,41)                        | 89 (78-102)          |
| ITGV, л                                            | 3,68 (2,94-4,33)                        | 109 (93-128)         |
| VE, л/мин                                          | 10,65 (9,44-12,70)                      | 106 (87-133)         |
| DLCO, ммоль/л/кПа                                  | 6,02 (4,95-7,21)                        | 72 (61-83)           |
| VO <sub>2</sub> в покое, мл/мин/кг                 | 2,85 (2,49-3,29)                        | -                    |
| RER                                                | 0,89 (0,80-1,02)                        | -                    |
| VE/VCO <sub>2</sub>                                | 34,5 (31,8-41,8)                        | -                    |
| P <sub>et</sub> CO <sub>2</sub> в покое, мм рт.ст. | 33,4 (30,9-36,2)                        | -                    |
| Vd/Vt                                              | 23 (20-26)                              | -                    |
| Артериальная сатурация, %                          | 95,5 (95,0-96,0)                        | -                    |

**Сокращения:** VC — жизненная емкость легких, FVC — форсированная жизненная емкость легких, FEV<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду, RV — остаточный объем легких, TLC — общая емкость легких, FRC — функциональная остаточная емкость, ITGV — внутригрудной объем, VE — минутный объем дыхания, DLCO — диффузионная способность легких, VO<sub>2</sub> — потребление кислорода, RER — дыхательный коэффициент, VE/VCO<sub>2</sub> — вентиляционный эквивалент по углекислому газу, P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub> — парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха, Vd/Vt — отношение объема мертвого пространства легких к дыхательному объему.

ному классу хронической сердечной недостаточности. В 19% случаев (у 86 пациентов) операции КШ предшествовала чрескожная транскатетерная баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий, 4 пациента имели в анамнезе КШ, 2 пациента — протезирование клапана сердца. Кроме того, 4 пациента ранее перенесли резекцию доли легкого.

До хирургического лечения 14,5% пациентов имели установленный диагноз ХОБЛ. Однако по результатам проведенных легочных функциональных тестов (табл. 2) частота встречаемости обструктивных нарушений была выше. Среди изучаемых параметров обращает на себя внимание снижение показателя легочной диффузии до 72 (61-83)% от должных величин.

Всем пациентам было выполнено КШ пораженных артерий, в 83% с применением искусственного кровообращения. Изолированное КШ было выполнено в 397 (87%) случаев, КШ с пластикой аневризмы левого желудочка — в 19 (4%) случаях, КШ и радиочастотная абляция предсердий — в 17 (4%) случаях, КШ с пластикой или протезированием митрального клапана — в 7 (1,5%) случаях, КШ в сочетании с прочими вмешательствами — в 14 случаях. Количество дистальных анастомозов 3 (2-3). Баллон для внутриартериальной контрпульсации применялся в 9 (2%) случаях. Длительность искусственного кровообращения

в общей группе составила 55 (44-68) мин, время окклюзии аорты 31 (25-42) мин. Время пребывания в палате реанимации составило 1 (1-2) сут., длительность ИВЛ 6 (4-8) ч, продленная вентиляция (>24 ч) применялась в 10 случаях (2,2%).

Основными послеоперационными осложнениями на госпитальном этапе явились сердечная недостаточность — у 59 пациентов (13%), фибрилляция предсердий — в 94 (21%) случаях, плеврит — в 38 (8%). Кровотечение, потребовавшее повторного вмешательства, возникло у 9 пациентов (2%). Длительность госпитализации в исследуемой группе составила 10 (9-13) сут. Госпитальная летальность составила 1,3%.

Отдаленный период наблюдения составил 2 года. Потери для дальнейшего наблюдения были 18 пациентов. За период наблюдения 2 пациента (0,4%) перенесли повторное КШ, 47 пациентов (11%) — другие хирургические вмешательства. Случаи сердечно-сосудистых катастроф зарегистрированы в 19 случаях (4%), из них острый ИМ — у 10 пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения — у 9 пациентов. Летальность в отдаленном периоде наблюдения составила 5%, смертность в результате сердечно-сосудистых причин — 3%. Другими причинами летальности преимущественно явилось прогрессирование онкологического процесса.

Анализ взаимосвязи параметров легочных функциональных тестов и других исходных клиничес-

**Таблица 3**  
**Предикторное значение параметров легочной вентиляции и газообмена в оценке риска неблагоприятного исхода в отдаленные сроки после КШ**

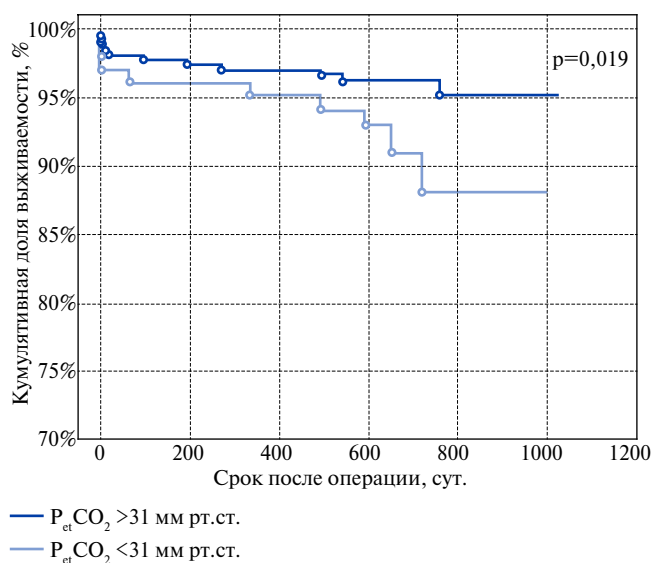
| Параметр                                           | Отношение шансов | 95% ДИ    | p     |
|----------------------------------------------------|------------------|-----------|-------|
| VC, л                                              | 0,98             | 0,95-1,00 | 0,159 |
| FVC, л                                             | 0,98             | 0,94-1,01 | 0,238 |
| FEV <sub>1</sub> , л                               | 0,96             | 0,94-0,98 | 0,002 |
| Индекс Тиффно, %                                   | 0,93             | 0,89-0,97 | 0,001 |
| RV, л                                              | 1,01             | 0,99-1,03 | 0,074 |
| TLC, л                                             | 0,99             | 0,96-1,03 | 0,853 |
| FRC, л                                             | 1,02             | 0,99-1,04 | 0,069 |
| ITGV, л                                            | 1,00             | 0,99-1,02 | 0,173 |
| VE, л/мин                                          | 1,00             | 0,99-1,02 | 0,625 |
| DLCO, ммоль/л/кПа                                  | 0,96             | 0,94-0,99 | 0,015 |
| VO <sub>2</sub> в покое, мл/мин/кг                 | 1,67             | 0,80-3,49 | 0,174 |
| RER                                                | 0,13             | 0,02-9,02 | 0,334 |
| VE/VCO <sub>2</sub>                                | 0,95             | 0,93-1,06 | 0,358 |
| P <sub>et</sub> CO <sub>2</sub> в покое, мм рт.ст. | 0,92             | 0,93-0,99 | 0,001 |
| Vd/Vt                                              | 1,04             | 0,99-1,09 | 0,102 |

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, VC — жизненная емкость легких, FVC — форсированная жизненная емкость легких, FEV<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду, RV — остаточный объем легких, TLC — общая емкость легких, FRC — функциональная остаточная емкость, ITGV — внутригрудной объем, VE — минутный объем дыхания, DLCO — диффузионная способность легких, VO<sub>2</sub> — потребление кислорода, RER — дыхательный коэффициент, VE/VCO<sub>2</sub> — вентиляционный эквивалент по углекислому газу, P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub> — парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха, Vd/Vt — отношение объема мертвого пространства легких к дыхательному объему.

функциональных характеристик с клиническими исходами в отдаленном периоде наблюдения после КШ позволил выявить предикторы неблагоприятного прогноза — таблица 3.

Среди параметров легочной вентиляции и газообмена значимое предикторное значение в отношении выживаемости в отдаленные сроки после КШ показали параметры, характеризующие наличие обструктивного паттерна дыхания, диффузионная способность легких и уровень P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub> в покое. Среди исходных клиничко-функциональных характеристик значимое влияние на отдаленные результаты КШ показали значение шкалы EuroSCORE II (ОШ 1,69 (1,26-2,27), p=0,001) и длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОШ 1,29 (1,07-1,55), p<0,001).

По данным ROC-анализа, оптимальной чувствительностью и специфичностью в отношении риска летальности в отдаленном периоде наблюдения после КШ обладает значение P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub> в покое, равное 31 мм рт.ст. (площадь под ROC-кривой 0,74 (0,64-0,86), p<0,001). Выживаемость в отдаленные сроки после КШ в зависимости от уровня P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub> представлена на рисунке 1.



**Рис. 1.** Выживаемость пациентов после кардиохирургического вмешательства в зависимости от уровня P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub> в покое.

**Сокращение:** P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub> — парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха.

## Обсуждение

В настоящее время в мировой научной литературе возрос интерес к изучению функции легких при кардиохирургической патологии [9-11]. Многочисленными исследованиями показано, что состояние оксигенирующей функции легких до и во время хирургического вмешательства оказывает значимое влияние на клинический исход в раннем и отдаленном периодах наблюдения, что определяет целесообразность оценки исходной функции дыхания [12].

Проведенное исследование продемонстрировало значимое влияние вентиляционно-диффузионных нарушений функции внешнего дыхания на клинический исход кардиохирургических вмешательств в отдаленном периоде наблюдения. Преимуществами работы явилось большое количество наблюдений, комплексная оценка функции внешнего дыхания и газообмена, а также оценка прогностической значимости параметров газообмена, измеренных в состоянии покоя, без использования провокации физической нагрузкой.

Согласно полученным данным, патологический обструктивный паттерн дыхания встречался у пациентов с ИБС изучаемой группы в 20% случаев, эффективность легочной вентиляции у пациентов была снижена, о чем свидетельствует значение VE/VCO<sub>2</sub> slope >34 и низкий уровень диффузионной способности легких.

Значение P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub> в состоянии покоя у здоровых лиц составляет 36-42 мм рт.ст. и при выполнении физической нагрузки возрастает [3]. В исследуемой группе значение P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub> составило 33,4 (30,9-36,2) мм рт.ст.

В исследовании показаны значимые ассоциации между параметрами легочного газообмена и риском развития неблагоприятного исхода — летальности в течение двух лет наблюдения после КШ. Помимо наличия у пациентов обструктивного патологического паттерна дыхания и снижения диффузионной способности легких, предикторное значение показал параметр  $P_{et}CO_2$ , измеренный в состоянии покоя. Так, уровень  $P_{et}CO_2$  в покое ниже 31 мм рт.ст. у пациентов кардиохирургического профиля был взаимосвязан с высоким риском летальности в отдаленном периоде наблюдения после КШ, что имеет важное значение для пациентов не толерантных к выполнению нагрузочных тестов.

Биомеханика дыхания и газообмен при кардиохирургической патологии, в частности при хирургически значимом поражении сосудов коронарного русла, имеют серьезные нарушения. Снижение сердечного выброса и застой в системе малого круга кровообращения вызывают дисбаланс в соотношении вентиляции и перфузии легких (вентиляционно-перфузионное несоответствие), что приводит к увеличению отношения физиологического мертвого пространства к дыхательному объему. Компенсаторно у больных ИБС повышается частота дыхания, что приводит к увеличению работы дыхания [5, 13]. Другим ключевым моментом является наличие недиагностированных сопутствующих заболеваний респираторной системы у пациентов кардиохирургического профиля, среди которых наиболее часто встречается ХОБЛ.

В предшествующих исследованиях нами уже были показаны распространенность нарушений легочной вентиляции при сердечно-сосудистых заболеваниях и их влияние на ранний послеоперационный период [14]. Следует отметить и интраоперационные факторы нарушения функции легких, включающие неблагоприятные эффекты ИВЛ и искусственного кровообращения, длительное вынужденное положение на операционном столе, что в результате приводит к гипероксическому повреждению и микроателектазированию легочной ткани [15].

Полученные в нашем исследовании данные соотносятся с результатами других исследований [6], в которых также показаны снижение уровня  $P_{et}CO_2$  в покое у пациентов с сердечно-сосудистой патологией по сравнению со здоровыми лицами и значимые ассоциации уровня  $P_{et}CO_2$  с параметрами резервных возможностей кардиореспираторной системы, а также со смертностью от сердечно-сосудистых причин [6].

Таким образом, оценка легочной вентиляции и газообмена, в т.ч. паттерна элиминации углекислого газа в состоянии покоя, являются перспективными для дальнейшего изучения, стратификации рисков, оптимизации стратегий лечения и профилактики осложнений у кардиохирургических пациентов.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Snyder EM, Turner ST, Johnson BD. Beta2-adrenergic receptor genotype and pulmonary function in patients with heart failure. *Chest*. 2006;130:1527-34. doi:10.1378/chest.130.5.1527.
2. Olson TP, Beck KC, Johnson BD. Pulmonary function changes associated with cardiomegaly in chronic heart failure. *J Card Fail*. 2007;13:100-7. doi:10.1016/j.cardfail.2006.10.018.
3. Guazzi M, Arena R, Halle M, et al. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2016;133:e694-e711. doi:10.1161/cir.0000000000000406.
4. Wagner J, Agostoni P, Arena R, et al. The Role of Gas Exchange Variables in Cardiopulmonary Exercise Testing for Risk Stratification and Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Am Heart J*. 2018;202:116-26. doi:10.1016/j.ahj.2018.05.009.
5. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. *Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications*, 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
6. Arena R, Peberdy MA, Myers J, et al. Prognostic value of resting end-tidal carbon dioxide in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2006;109(3):351-8. doi:10.1016/j.ijcard.2005.06.0329.
7. Myers J, Gujja P, Neelaguru S, et al. End-Tidal CO2 Pressure and Cardiac Performance during Exercise in Heart Failure. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(1):19-25. doi:10.1249/mss.0b013e318184c945.
8. Coffman KE, Cheuvront SN, Salgado RM, Kenefick RW. Biological variation of resting measures of ventilation and gas exchange in a large healthy cohort. *Eur J Appl Physiol*. 2019;119(9):2033-40. doi:10.1007/s00421-019-04190-x.
9. Apostolakis E, Filos KS, Koletsis E, Dougenis D. Lung Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass. *J Card Surg*. 2010;25:47-55. doi:10.1111/j.1540-8191.2009.00823.x.
10. Gologorsky E, Gologorsky A, Salerno TA. Lung-Centered Open Heart Surgery: A Call for a Paradigm Change. *Front Cardiovasc Med*. 2016;12(3). doi:10.3389/fcvm.2016.00012.
11. Zhang M-Q, Liao Y-Q, Yu H, et al. Ventilation strategies with different inhaled Oxygen concentration during Cardiopulmonary Bypass in cardiac surgery (VONTCPB): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019;20(1). doi:10.1186/s13063-019-3335-2.
12. Badenes R, Lozano A, Belda FJ. Postoperative pulmonary dysfunction and mechanical ventilation in cardiac surgery. *Crit Care Res Pract*. 2015;2015:1-8. doi:10.1155/2015/420513.
13. Wynne R, Botti M, Tatoulis J. The trajectory of postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery. *Chest*. 2011;140(4):507A. doi:10.1378/chest.1119031.
14. Ponomarev D, Kamenskaya O, Klinkova A, et al. Chronic Lung Disease and Mortality after Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(5):2241-5. doi:10.1053/j.jvca.2017.12.016.
15. Groeneveld ABJ, Jansen EK, Verheij J. Mechanisms of pulmonary dysfunction after on-pump and off-pump cardiac surgery: a prospective cohort study. *J Cardiothorac Surg*. 2007;2(1):11-7. doi:10.1186/1749-8090-2-11.



<https://russjcardiol.elpub.ru>  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3684

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Коронарное шунтирование на работающем сердце у больного с декстрокардией при транспозиции внутренних органов

Козьмин Д. Ю.<sup>1</sup>, Энгиноев С. Т.<sup>1,2</sup>, Магомедов Г. М.<sup>1</sup>, Чернов И. И.<sup>1</sup>

В статье обсуждается редкий клинический случай успешного коронарного шунтирования на работающем сердце у пациента с декстрокардией при транспозиции внутренних органов (*Situs Inversus Totalis* — SIT). SIT представляет собой редкий вариант нормальной анатомии, в которой основные внутренние органы имеют зеркальное отражение по сравнению с обычным нормальным положением.

**Ключевые слова:** транспозиция внутренних органов, коронарное шунтирование.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань; <sup>2</sup>ФГБУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, Россия.

Козьмин Д. Ю. — зав. отделением кардиохирургического отделения № 3, ORCID: 0000-0002-6999-9671, Энгиноев С. Т.\* — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-8376-3104, Магомедов Г. М. — сердечно-сосудистый

хирург, ORCID: 0000-0002-1278-9278, Чернов И. И. — к.м.н., зам. главного врача по хирургии, ORCID: 0000-0002-9924-5125.

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

КШ — коронарное шунтирование, ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия, ПВГА — правая внутренняя грудная артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ОА — огибающая артерия, ЛЖ — левый желудочек, SIT — транспозиция внутренних органов.

**Рукопись получена** 23.12.2019

**Рецензия получена** 30.12.2019

**Принята к публикации** 19.03.2020



**Для цитирования:** Козьмин Д. Ю., Энгиноев С. Т., Магомедов Г. М., Чернов И. И. Коронарное шунтирование на работающем сердце у больного с декстрокардией при транспозиции внутренних органов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3684. doi:10.15829/1560-4071-2020-3684

## Off-pump coronary artery bypass surgery in a patient with dextrocardia and situs inversus totalis: a case report

Kozmin D. Yu.<sup>1</sup>, Enginiev S. T.<sup>1,2</sup>, Magomedov G. M.<sup>1</sup>, Chernov I. I.<sup>1</sup>

The article discusses a rare clinical case of successful off-pump coronary artery bypass surgery in a patient with dextrocardia and *situs inversus totalis* (SIT). SIT is a rare condition in which the arrangement of the internal organs is a mirror image of normal anatomy.

**Key words:** transposition of internal organs, coronary artery bypass grafting.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan; <sup>2</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

Kozmin D. Yu. ORCID: 0000-0002-6999-9671, Enginiev S. T.\* ORCID: 0000-0002-8376-3104, Magomedov G. M. ORCID: 0000-0002-1278-9278, Chernov I. I. ORCID: 0000-0002-9924-5125.

\*Corresponding author:  
Soslan.Enginiev@gmail.com

**Received:** 23.12.2019 **Revision Received:** 30.12.2019 **Accepted:** 19.03.2020

**For citation:** Kozmin D. Yu., Enginiev S. T., Magomedov G. M., Chernov I. I. Off-pump coronary artery bypass surgery in a patient with dextrocardia and *situs inversus totalis*: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3684. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3684

Транспозиция внутренних органов (SIT) представляет собой редкий вариант нормальной анатомии, в которой основные внутренние органы имеют зеркальное отражение по сравнению с обычным нормальным положением. Положение сердца определяется локализацией предсердий — морфологически правое предсердие находится слева, а морфологически левое — справа [1]. Декстрокардия в сочета-

нии с транспозицией внутренних органов является редкой врожденной аномалией с частотой 1:10000 [2]. Нарушения сердечной деятельности редко встречаются у пациентов с SIT, тогда как нарушения, связанные с изолированной декстрокардией, встречаются чаще. Частота возникновения ишемической болезни сердца у этих пациентов аналогична распространенности среди населения в целом. Опе-

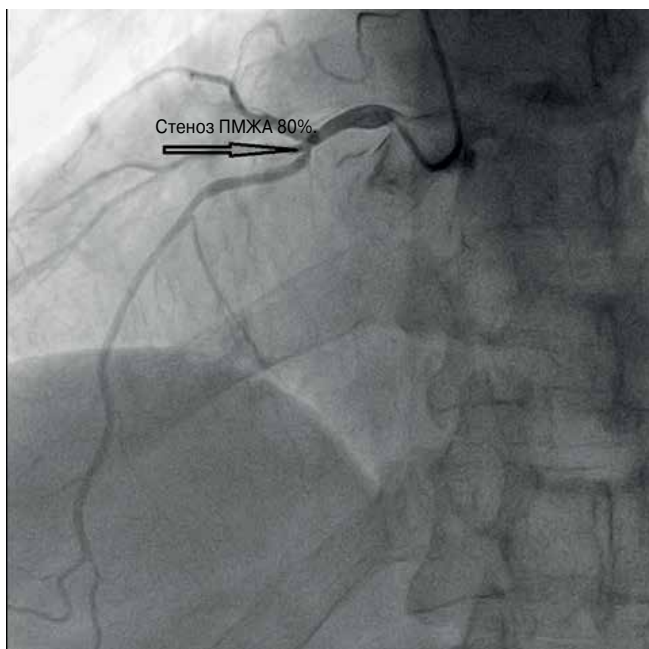


Рис. 1. Коронарография: декстрапозиция сердца, стеноз ПМЖА 80%.  
Сокращение: ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия.



Рис. 2. Рентгенография грудной клетки: декстрапозиция сердца.

рации по шунтированию коронарных артерий в этой группе пациентов связаны с определенными трудностями и особенностями. Аномальное расположение сердца в грудной клетке впервые было научно описано в 1606г итальянским анатомом и хирургом Джеромом Фабрициусом. Марко Аурелио Северино использовал термин “декстрокардия” в 1643г при описании зеркального расположения внутренних органов пациента. Первая операция по шунтированию коронарной артерии у пациента с декстрокардией была проведена в 1980г [3].

### Клинический случай

Пациент 65 лет поступил в клинику с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III ФК. Жалобы на момент осмотра (октябрь 2019г) на загрудинные боли сжимающего характера при незначительной физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что в феврале 2019г перенес инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, осложнившийся фибрилляцией желудочков. При коронарографии выяснилось, что у пациента имеется окклюзия правой коронарной артерии (ПКА), проксимальный стеноз передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) и СИТ. Были имплантированы 5 стентов с лекарственным покрытием в правую коронарную артерию (Coflexus 3,0\*18 мм, 3,5\*18 мм, 3,5\*25 мм, 3,5\*22 мм, Biomatrix 3,0\*24 мм). В течение последних месяцев — снижение толерантности к физическим нагрузкам.

### Данные обследования

Коронарография: стеноз устья ствола левой коронарной артерии — 60%, стеноз в проксимальном отделе ПМЖА до 80%, стеноз огибающей артерии (ОА) до 70%, ОА мелкого калибра, рестеноз в стенте ПКА — 90%, в дистальном отделе окклюзирована (рис. 1). Трансторакальная эхокардиография: камеры сердца не расширены, гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), глобальная сократительная способность миокарда снижена (фракция выброса ЛЖ по Simpson — 51%), нарушения локальной сократимости сегментов ЛЖ: базальный нижнеперегородочный — акинезия, базальный нижний — акинезия, средний нижний — гипокинезия. Замедление релаксации ЛЖ. Регургитации на клапанах нет. Систолическое давление в легочной артерии 24 мм рт.ст.

Общее состояние и лабораторные показатели были в норме.

Рентгенография органов грудной клетки: декстрапозиция сердца (рис. 2).

17.10.2019г выполнено коронарное шунтирование (КШ) на работающем сердце, используя один конduit — правую внутреннюю грудную артерию (ПВГА). После срединной стернотомии (рис. 3) забор скелетизированной ПВГА. ПВГА была анастомозирована *in situ* к ПМЖА (рис. 4). Ветви ПКА небольшого диаметра (<1 мм) диффузно поражены, признаны нешунтабельными. Время операции составило 1 ч 55 мин. Данные интраоперационной флоуметрии: ПВГА с ПМЖА — объемный кровоток — 55 мл/мин, PI 3,2, DF 85% (рис. 5). Больной экстубирован через 6 ч после операции. Послеоперационная кровопотеря составила 260 мл. В первый послеоперационный день пациент был переведен в профильное отделение. В раннем послеоперационном периоде гидроторакс

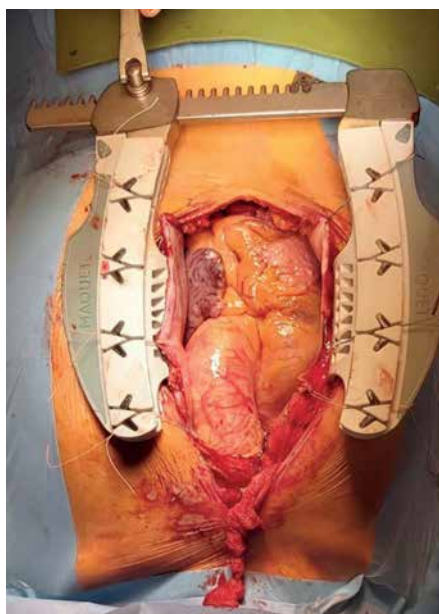


Рис. 3. Интраоперационное состояние после стернотомии и забора ПВГА.

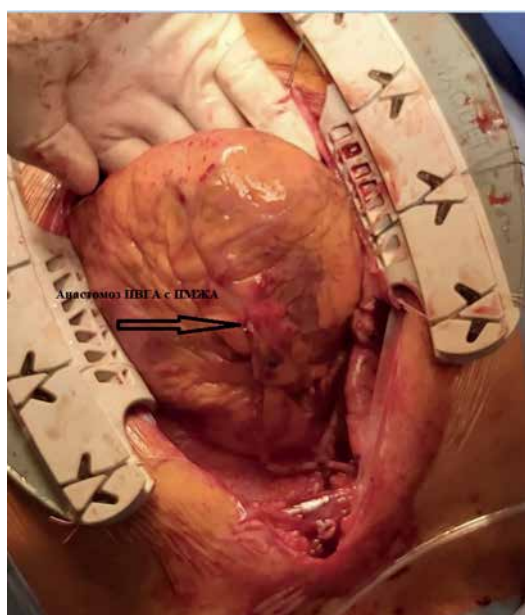


Рис. 4. Интраоперационная фотография: анастомоз ПВГА с ПМЖА.  
**Сокращения:** ПВГА — правая внутренняя грудная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия.

справа, выполнено дренирование правой плевральной полости. Перед выпиской больному выполнена коронарошунтография — шунт проходим (рис. 6). На тринадцатые сутки выписан в реабилитационную клинику. Послеоперационная терапия: аторвастатин 80 мг 1 раз/сут., бисопролол 5 мг 1 раз/сут., ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут., клопидогрел 75 мг 1 раз/сут. (до 20.02.2020г), спиронолактон 50 мг утром (2 нед.).

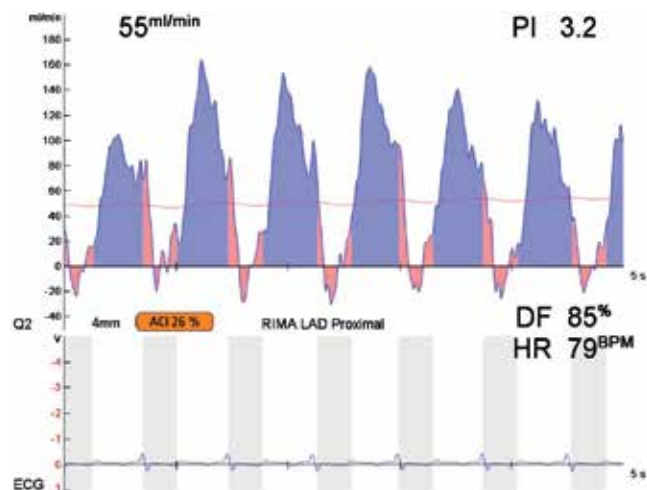


Рис. 5. Интраоперационная флоуметрия ПВГА с ПМЖА.

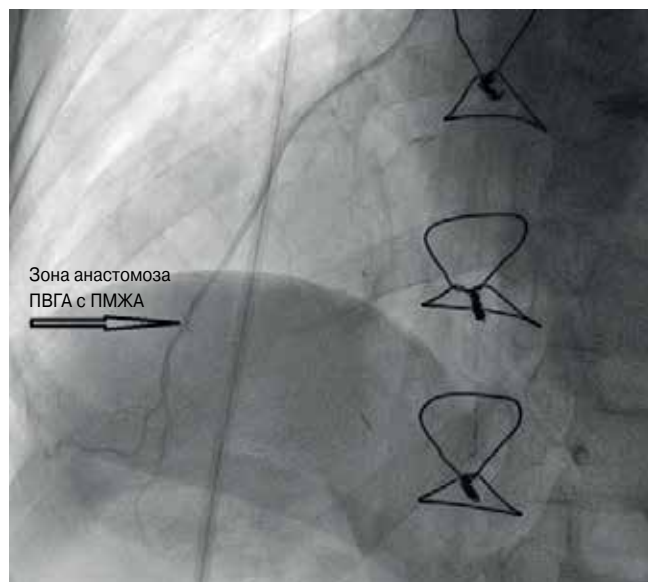


Рис. 6. Коронарошунтография: зона анастомоза без особенностей, шунт проходим.

**Сокращения:** ПВГА — правая внутренняя грудная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия.

## Обсуждение

Декстрокардия — редкий врожденный порок развития сердечно-сосудистой системы, при котором сердце располагается в грудной клетке справа, симметрично нормальному расположению. В существующей литературе приводятся отдельные описания хирургического лечения ишемической болезни сердца у пациентов с СИТ. Большинство хирургов при этих операциях стоят на левой стороне пациента [4]. Выполнение этой операции возможно либо на работающем сердце, либо на остановленном сердце. Murtuza B, et al. проанализировали 32 случая пациентов с СИТ, которым была выполнена операция КШ в период с 1981 по 2009гг. В общей сложности 20

пациентов перенесли КШ на остановленном сердце, 11 — на работающем сердце (у одного пациента произошла конверсия, т.е. переход на аппарат искусственного кровообращения во время операции) и в одном случае не сообщается. Большие подкожные вены использовались в качестве кондуитов в 6 случаях, артериальные трансплантаты в 7 случаях, и оба типа трансплантатов использовались в 19 случаях [5]. Макальский П. Д. и др. также описали случай успешного КШ трех коронарных артерий (ПМЖА, ВТК и ЗМЖВ ПКА) на работающем сердце у больного с декстрокардией при SIT, в качестве кондуитов были выбраны: ПВГА и большая подкожная вена, хирургическая бригада имела контралатеральное расположение [6]. При декстрокардии выбор трансплантата является серьезной проблемой для хирурга из-за неправильного положения сердца в грудной полости. Большинство хирургов предпочитают выполнять анастомоз с ПМЖА с помощью ПВГА. В нашем случае была поражена ПМЖА. Следовательно, левая внутренняя грудная артерия (ЛВГА) не была выбрана в качестве трансплантата, т.к. имеет недостаток,

поскольку ЛВГА пересекает грудину слева направо, повторное вмешательство создаст дополнительные риски повреждения ЛВГА. Поэтому в качестве трансплантата мы выбрали ПВГА *in situ*. Этот выбор имеет преимущества, т.к. физиологический кровоток поддерживается с помощью ПВГА в ПМЖА, и она не будет повреждена при необходимости повторного оперативного вмешательства на сердце.

### Заключение

Выполнение КШ у пациентов с декстрокардией и SIT является сложной задачей и требует от операционной бригады определенных навыков. Хирурги сталкиваются с рядом проблем и вопросов: предоперационной подготовкой пациентов, положение хирурга слева или справа во время операции, выбора кондуита для анастомоза. КШ может быть успешно выполнено у таких пациентов.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Deuse T, Reitz BA. Heart-lung transplantation in situs inversus totalis. Ann Thorac Surg. 2009;88(3):1002-3. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.01.060.
2. Pattakos G, Chrissoheris M, Halapas A, et al. Transcatheter aortic valve replacement in a patient with dextrocardia and situs inversus totalis. Ann Thorac Surg. 2019;107(1):e33-e35. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.05.041.
3. Subash S, Simha PP, Manjunatha N. Off-pump coronary artery bypass surgery in a patient with dextrocardia and situs inversus: Anesthetic, surgical consideration and role of transesophageal echocardiography. Heart Views. 2017;18(3):100-103. doi:10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS\_5\_17.
4. Saad RA, Badr A, Goodwin AT, et al. Should you stand on the left or the right of a patient with dextrocardia who needs coronary surgery? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009;9(4):698-702. doi:10.1510/icvts.2009.216317.
5. Murtuza B, Gupta P, Goli G, et al. Coronary revascularization in adults with dextrocardia: Surgical implications of the anatomic variants. Texas Hear Inst J. 2010;37(6):633-40.
6. Makalskiy PD, Vitsukaev VV, Zavgorodniy VN, Yusupov AI. Off-pump coronary artery bypass grafting in a patient with dextrocardia with situs inversus. Russ. Jour. Card. and Cardiovasc. Surg. Kard. i serd.-sosud. khir. 2019;12(3):247-50. (In Russ.) Макальский П. Д., Вицукаев В. В., Завгородний В. Н., Юсупов А. И. Коронарное шунтирование на работающем сердце у больного с декстрокардией при тотальной транспозиции внутренних органов. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019;12(3):247-50. doi:10.17116/kardio201912031247.



<https://russjcardiol.elpub.ru>  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3790

ISSN 1560-4071 (print)  
ISSN 2618-7620 (online)

## Bilateral injury of deep peroneal nerve in the patient after heart transplant

Adam Śmiechowski, Małgorzata Sobieszczańska-Małek

In March 2015, a 62-year-old patient with advanced heart failure underwent a failed radiofrequency ablation, followed by paresis of muscles in the anterior compartment of the leg. After rehabilitation, partial recovery of the paresis was achieved. Orthotopic heart transplantation was performed 9 months after ablation at the Institute of Cardiology, followed by a bilateral paresis of muscles in the anterior leg compartment. Rehabilitation was implemented. The possible cause of paresis is most likely to be due to food shortages, mainly related to a folic acid deficiency.

**Key words:** heart transplantation, bilateral peroneal nerve paralysis.

**Relationships and Activities:** none.

Institute of Cardiology, Warsaw, Poland.

Adam Śmiechowski\* — physiotherapist, ORCID: 0000-0001-7552-9767, Małgorzata Sobieszczańska-Małek — Dr hab.n. med., Prof inst., ORCID: 0000-0002-6977-4173.

\*Corresponding author: [asmiechowski@gmail.com](mailto:asmiechowski@gmail.com)

**Received:** 13.03.2020

**Revision Received:** 26.03.2020

**Accepted:** 20.05.2020



**For citation:** Adam Śmiechowski, Małgorzata Sobieszczańska-Małek. Bilateral injury of deep peroneal nerve in the patient after heart transplant. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3790. doi:10.15829/1560-4071-2020-3790

## Двустороннее поражение глубокой ветви малоберцового нерва у пациента после трансплантации сердца

Адам Шмеховски, Małgorzata Sobieszczańska-Małek

Пациент 62-х лет с выраженной сердечной недостаточностью. В марте 2015г была выполнена неудачная радиочастотная абляция сердца, после которой развился парез передней группы мышц голени. После реабилитации удалось добиться снижения выраженности пареза. Через 9 месяцев после абляции в НИИ кардиологии была проведена ортотопическая трансплантация сердца, осложнившаяся парезом передней группы мышц голени с двух сторон. Были проведены реабилитационные мероприятия. Причина пареза может носить алиментарный характер. В частности, дефицит фолиевой кислоты может приводить к подобным явлениям.

**Ключевые слова:** трансплантация сердца, двусторонний паралич малоберцового нерва.

**Отношения и деятельность:** нет.

Национальный институт кардиологии им. кардинала Стефана Вышинского, Варшава, Польша.

Адам Шмеховски\* — физиотерапевт, ORCID: 0000-0001-7552-9767, Małgorzata Sobieszczańska-Małek — доцент, ORCID: 0000-0002-6977-4173.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [asmiechowski@gmail.com](mailto:asmiechowski@gmail.com)

**Рукопись получена** 13.03.2020

**Рецензия получена** 26.03.2020

**Принята к публикации** 20.05.2020

**Для цитирования:** Адам Шмеховски, Małgorzata Sobieszczańska-Małek. Двустороннее поражение глубокой ветви малоберцового нерва у пациента после трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3790. (In Engl.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3790

### Clinical situation

In September 2015, a 62-year-old patient with dilated cardiomyopathy, NYHA class III heart failure (HF), left ventricular ejection fraction (LVEF) of 44%, severe mitral regurgitation, history of asystole in 2012, followed by implantation of a cardioverter-defibrillator was admitted to the National Institute of Cardiology. Since 2010, ventricular tachycardia is observed. There was a failed radiofrequency ablation in March 2015, followed by palsy of lower limb extensor muscles (Fig. 1A, B, C). Physiotherapy was carried out, after which the muscle function gradually recovered. Later, a thrombus on the cardioverter lead was detected, which required the administration of oral anticoagulants.

In mid-November 2015, HF exacerbation was recorded.

On December 23, 2015, a heart transplant was performed at the National Institute of Cardiology.

On the 5<sup>th</sup> day after surgery, palsy of muscles in anterior compartment of the leg was recorded. On day 13, the patient was examined by a neurologist, who revealed normal, symmetrical reflexes in the lower extremities without sensory disturbances. Hypotrophy of the lower limb muscles was noted. Neurologist supposed that a possible cause of palsy is fibular nerve compression at the fibula head. Electrical stimulation of the fibular nerves was ordered.

In parallel with postoperative rehabilitation, physiotherapy was carried out aimed at recovering the





A



C



B

**Figure 1 (A, B, C).** Bilateral injury of deep peroneal nerve. Falling feet.

fibular nerve function. Despite the improvement of neuromuscular transmission, the full restoration of the feet functional activity was not achieved.

The ability to walk with walkers became possible only on the 52<sup>nd</sup> day after treatment. The patient's gait had typical features of fibular nerve palsy, which was also

characterized by forward inclination of body while walking with walkers.

This type of gait did not appear immediately, but during walking.

On the 57<sup>th</sup> day after heart transplant, levels of vitamin B12 and folic acid were determined due to persistent high-colour-index anemia. According to results, vitamin B12 levels were normal, but folic acid values were reduced (2,58 ng/ml with acceptable values of 4,6-18,7 ng/ml).

On the 125<sup>th</sup> day after heart transplant, the patient was discharged with recommendations to continue rehabilitation at home. On October 17, 2017, the patient was rehospitalized for a second postoperative examination, control of laboratory and instrumental tests. The patient was cachectic and moved with walkers or elbow crutches. There was a permanent paresis of mentioned muscles of both lower limbs. According to the patient, a full course of rehabilitation was performed, including kinesiotherapy and physiotherapy.

## Discussion

Bilateral peroneal nerve paralysis after cardiac surgery is a very rare case described in the literature [1]. The dysfunction is occurred due to a partial or complete nerve impairment, followed by leg muscle dysfunction. Paresis is the result of deep peroneal nerve injury. The compensating gait was typical: in order not to touch the ground with the toe, the patient raises his leg high, and when lowering it, first touches the ground with the toe, then the outer edge of the foot and finally the sole. In addition, there was a forward inclination of body while walking with walkers.

On the lower extremity, unilateral paralysis of branches of the common peroneal nerve is most often observed, the most common cause of which is the compression of it by the fibula head. According to literature data, there is a description of one case with similar characteristics obtained by us [2].

One of the possible reasons for paresis after heart transplant could be mechanical compression during

surgical positioning, as well as low body and limb weight, which is associated with more superficial location of the common peroneal nerve and its branches. However, it should be remembered that compression by fibula head often leads to injury of the common peroneal nerve, which will cause clinical symptoms related to both the superficial and deep branches [3]. But in this patient, the symptoms of deep branch injury were determined.

The second cause of paresis can be an ischemic stroke. However, strokes and vascular disorders of the central nervous system most often is associated with unilateral symptoms. Clinical manifestations in this patient indicates peripheral nerve injury, but not central.

Also, intervertebral disc disease can be considered the cause of paresis of deep peroneal nerve. But the given patient did not have this pathology, and such a disorder is often manifested by unilateral symptoms.

Nerve injury due to metabolic diseases (diabetes) can also often occur. But this patient was not diagnosed with metabolic diseases (diabetes) [4].

The injury of peripheral nerves as a result of vitamin or mineral deficiency is of great clinical importance for the formation of bilateral peroneal nerve paresis. In favor of this opinion, folic acid levels are indicated.

Folic acid is an indispensable vitamin for the synthesis of nucleic acids (DNA), the deficiency of which can cause nerve injury. Long duration of HF and cachexia could lead to changes in cell membranes, and folic acid deficiency could aggravate this process, which could also cause peroneal nerve paresis. The only argument against this is the absence of data on folic acid levels before surgery and there is no detection of nerve injury before cardiac ablation.

### Conclusion

There are many possible causes that can lead to nerve injury. One of the most likely causes is folic acid deficiency. Despite the treatment and rehabilitation measures, the condition of the presented patient did not improve. One of the ways to prevent such a complication is the enhanced laboratory tests at the admission and preparation for surgery, as well as systematic monitoring after surgery, systematic rehabilitation and high compliance of patient are the only factors that are necessary for the rapid recovering.

Perhaps, due to the difficulties of postoperative complications, the use of immunosuppressive drugs, including tacrolimus, and the too short observation and treatment period did not lead to positive dynamics.

**Relationships and Activities:** none.

### References

1. Durmaz, B. Atamaz, F. On, A, Bilateral common peroneal nerve palsy following cardiac surgery. *Anadolu Kardiyo Derg.* 2008;8(4):313-4.
2. Wawrzyniak A, Romanowski L. The most common compression neuropathies within the lower limb. *Practical Orthopaedics and Traumatology.* 2016 March No (3).
3. Bochenek A, Reicher M, Human Anatomy Volume 5 of the Textbook for Medical Students and Doctors. Publisher: PZWL The year of release: Warsaw 2010. print 2015, Edition: VI. ISBN: 978-83-200-3258-1.
4. Tatoń J, Czech A, Bernas M. Somatic neuropathy of the peripheral nervous system. *Clinical Diabetology.* Chapter 40. Warsaw 2008. PZWL. Edition: I. ISBN: 978-83-200-3370-0.

**Первый опыт имплантации отечественного транскатетерного протеза “МедЛаб КТ” пациенту с дисфункцией биологического протеза митрального клапана**

Богачев-Прокофьев А. В., Шарифулин Р. М., Овчаров М. А., Пивкин А. Н., Крестьянинов О. В., Антропова Т. В., Овчинникова М. А., Астапов Д. А., Сапегин А. В., Афанасьев А. В., Будагаев С. А., Железнев С. И.

Приводим случай успешной имплантации отечественного транскатетерного протеза (ТП) пациенту с дисфункцией биологического протеза митрального клапана (клапан-в-клапан). Пациенту с высоким хирургическим риском 78 лет, с выраженной сердечной недостаточностью вследствие дисфункции биопротеза митрального клапана, транскапальным доступом был имплантирован ТП “МедЛаб КТ” 23 мм. Под контролем рентгеноскопии и чреспищеводной эхокардиографии ТП был позиционирован в проекции протеза митрального клапана. При наведении ритма с частотой 180 уд./мин выполнена имплантация стент-протеза. Транскаатетерный клапан функционировал должным образом после операции. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

**Ключевые слова:** митральный клапан, транскаатетерная имплантация клапана, клапан-в-кольцо, клапан-в-клапан.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (16-15-10315).

ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Богачев-Прокофьев А. В. — д.м.н., руководитель центра новых хирургических технологий, ORCID: 0000-0003-4625-4631, Шарифулин Р. М. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-8832-2447, Овчаров М. А.\* — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-4134-796X, Пивкин А. Н. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-5257-7474, Крестьянинов О. В. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-5214-8996, Антропова Т. В. — к.м.н., врач кардиолог, ORCID: 0000-0001-7693-668X, Овчинникова М. А. — врач ультразвуковой и функциональной

диагностики, ORCID: 0000-0002-0811-0699, Астапов Д. А. — д.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-1130-7772, Сапегин А. В. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-2575-037X, Афанасьев А. В. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-7373-6308, Будагаев С. А. — стажер-исследователь центра новых хирургических технологий, ORCID: 0000-0002-4696-4548, Железнев С. И. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-6523-2609.

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

ВОЛЖ — выходной отдел левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, ТП — транскаатетерный протез, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, TAVI — транскаатетерное протезирование аортального клапана.

**Рукопись получена** 18.04.2020

**Рецензия получена** 21.05.2020

**Принята к публикации** 27.07.2020



**Для цитирования:** Богачев-Прокофьев А. В., Шарифулин Р. М., Овчаров М. А., Пивкин А. Н., Крестьянинов О. В., Антропова Т. В., Овчинникова М. А., Астапов Д. А., Сапегин А. В., Афанасьев А. В., Будагаев С. А., Железнев С. И. Первый опыт имплантации отечественного транскаатетерного протеза “МедЛаб КТ” пациенту с дисфункцией биологического протеза митрального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3847. doi:10.15829/1560-4071-2020-3847

**First experience of transcatheter implantation of a Russian-made MedLab-CT prosthesis in a patient with dysfunction of biological mitral valve prosthesis**

Bogachev-Prokofiev A. V., Sharifulin R. M., Ovcharov M. A., Pivkin A. N., Kretyaninov O. V., Antropova T. V., Ovchinnikova M. A., Astapov D. A., Sapegin A. V., Afanasyev A. V., Budagaev S. A., Zheleznev S. I.

We present a case report of successful transcatheter implantation of a Russian-made cardiac valve prosthesis in a patient with dysfunction of biological mitral valve prosthesis (valve-in-valve). A patient aged 78 years with a high surgical risk and severe heart failure due to mitral valve bioprosthesis dysfunction is described. Fluoroscopy- and transesophageal echocardiography-guided transapical implantation of a MedLab-CT prosthesis (23 mm) was made. When a heart rate of 180 beats per minute, a stent prosthesis was implanted. Transcatheter implant valve functioned properly after surgery. The patient was discharged in satisfactory condition.

**Key words:** mitral valve, transcatheter valve implantation, valve-in-ring, valve-in-valve.

**Relationships and Activities.** This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (16-15-10315).

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Bogachev-Prokofiev A. V. ORCID: 0000-0003-4625-4631, Sharifulin R. M. ORCID: 0000-0002-8832-2447, Ovcharov M. A.\* ORCID: 0000-0003-4134-796X, Piv-

kin A. N. ORCID: 0000-0002-5257-7474, Kretyaninov O. V. ORCID: 0000-0001-5214-8996, Antropova T. V. ORCID: 0000-0001-7693-668X, Ovchinnikova M. A. ORCID: 0000-0002-0811-0699, Astapov D. A. ORCID: 0000-0003-1130-7772, Sapegin A. V. ORCID: 0000-0003-2575-037X, Afanasyev A. V. ORCID: 0000-0001-7373-6308, Budagaev S. A. ORCID: 0000-0002-4696-4548, Zheleznev S. I. ORCID: 0000-0002-6523-2609.

\*Corresponding author:  
mihail.ovcharoff@gmail.com

**Received:** 18.04.2020 **Revision Received:** 21.05.2020 **Accepted:** 27.05.2020

**For citation:** Bogachev-Prokofiev A. V., Sharifulin R. M., Ovcharov M. A., Pivkin A. N., Kretyaninov O. V., Antropova T. V., Ovchinnikova M. A., Astapov D. A., Sapegin A. V., Afanasyev A. V., Budagaev S. A., Zheleznev S. I. First experience of transcatheter implantation of a Russian-made MedLab-CT prosthesis in a patient with dysfunction of biological mitral valve prosthesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3847. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3847

Пороки митрального клапана (МК) являются одними из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Традиционными методами лечения данной патологии являются протезирование или пластика клапана в условиях искусственного кровообращения. В течение последнего десятилетия в России отмечено увеличение количества выполняемых операций по поводу клапанных пороков сердца, в т.ч. и на МК [1]. По-прежнему протезирование доминирует в структуре вмешательств на МК. В настоящее время в мировой практике отмечается тенденция к использованию биологических протезов у более молодых пациентов. Учитывая широкое использование биологических клапанов, обладающих меньшей долговечностью по сравнению с механическими, закономерным является ежегодное увеличение количества повторных операций по поводу дисфункции протезов [2]. Так как основной категорией при этом являются пациенты пожилого возраста, все чаще возникают ситуации, когда репротезирование МК с использованием искусственного кровообращения невозможно в силу тяжести состояния пациента, обусловленной как самим пороком сердца, так и сопутствующей патологией [3]. Для лечения данной группы пациентов были предложены транскатетерные методики. В настоящий момент транскатетерное протезирование нативного МК не внедрено в рутинную клиническую практику, однако целый ряд устройств проходит клинические испытания [4]. За рубежом достаточно широко применяются методики имплантации в митральную позицию клапанов, изначально предназначенных для транскатетерного протезирования аортального клапана (TAVI) [4], при дисфункции биологических протезов (методика “клапан в клапан”) и митральной недостаточности после ранее выполненной аннулопластики (методика “клапан в кольцо”). В нашей стране данные технологии практически не применяются, что в т.ч. объясняется отсутствием до недавнего времени отечественных разработок в области транскатетерного протезирования клапанов сердца.

Приводим случай успешного протезирования МК у пациентки со структурной дисфункцией митрального биологического протеза с использованием отечественного транскатетерного протеза (ТП).

Женщина 78 лет поступила с жалобами на выраженную одышку при минимальной физической нагрузке, в положении лежа, отеки нижних конечностей. Из анамнеза известно, что с детства страдает ревматизмом. Длительное время наблюдалась у кардиолога по поводу митрального стеноза. В 2008г выполнено протезирование МК биологическим протезом “ПериКор” № 26, шовная пластика трикуспидального клапана, аортокоронарное аутовенозное шунтирование ветви тупого края. Долгое время чувствовала себя удовлетворительно. В 2017г по поводу

синдрома Фредерика пациентке имплантирован однокамерный электрокардиостимулятор в режиме VVI. Ухудшение самочувствия с весны 2018г, когда появились жалобы на одышку и загрудинные боли давящего характера при нагрузках. По данным коронарографии, выполненной в декабре 2018г, выявлено многососудистое поражение коронарного русла: стеноз правой коронарной артерии в дистальной трети до 80%, огибающей артерии в устье — до 80%, передней нисходящей артерии в средней трети — до 70%. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), обнаружена умеренная митральная недостаточность. В январе 2019г выполнено стентирование правой коронарной артерии (стент коронарный Калипсо 2,75×15 мм). В дальнейшем отмечено прогрессирование явлений сердечной недостаточности, пациентка неоднократно госпитализировалась в стационары по месту жительства по поводу декомпенсации кровообращения. При обследовании, по данным трансторакальной ЭхоКГ, выявлена структурная дисфункция протеза МК: выраженная митральная регургитация вследствие отрыва одной из створок протеза.

При поступлении в отделение состояние пациентки тяжелое, обусловленное декомпенсацией кровообращения: ортопноэ, периферические отеки до средней трети голени. При аускультации выявлен выраженный дующий систолический шум над всей областью сердца и широкой зоной иррадиации.

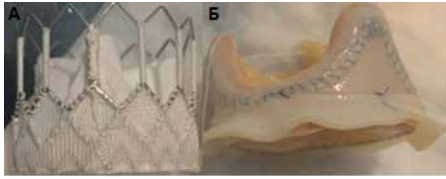
Выполнена чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) (рис. 1). Размеры левого предсердия (ЛП) 5,2×6,2 см; площадь — 30,6 см<sup>2</sup>. В митральной позиции биологический протез: выявлен флотирующий сигнал 0,5-0,8 см — фрагмент оторванной створки; митральная регургитация 3 степени, субтотальная (80% от площади ЛП). Площадь митрального отверстия составила 1,9-2,1 см<sup>2</sup>; пиковый градиент давления — 34 мм рт.ст.; средний — 15 мм рт.ст. Отмечено снижение глобальной сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса 49%) и правого желудочка (фракционное изменение площади 32%). Трикуспидальная регургитация эксцентрического характера 2 степени по распространению, умеренная по объему. Легочная гипертензия (расчетное систолическое давление 72 мм рт.ст.).



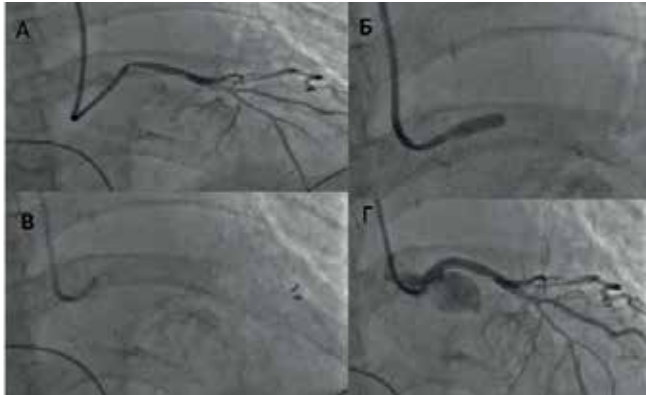
**Рис. 1.** ЧПЭхоКГ. **А.** Пролабирование одной из створок протеза в ЛП (указана стрелкой); **Б.** Выраженная митральная регургитация.

**Сокращения:** ЛП — левое предсердие, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.





**Рис. 2.** Сопоставление диаметра каркасного биопротеза с диаметром транскатетерного клапана. **А** — баллон-расширяемый стент-протез "МедЛаб КТ" № 23 (НПП "МедИнж"); **Б** — каркасный ксеноаортальный протез "ПериКор" № 26 (ЗАО "НеоКор").



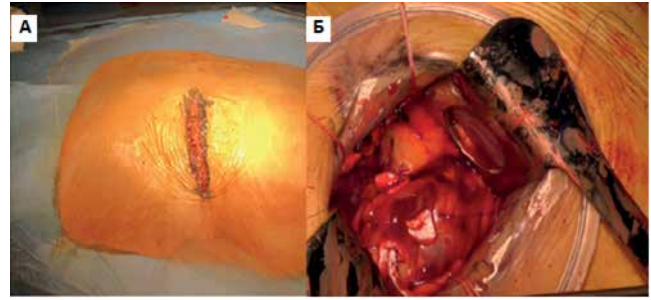
**Рис. 3.** Стентирование ствола левой коронарной артерии. **А** — селективная коронарография; **Б** — ангиопластика ствола левой коронарной артерии; **В** — стент, имплантированный в ствол левой коронарной артерии; **Г** — контрольная коронарография.

По данным селективной коронарографии выявлены стенозы ствола левой коронарной артерии в устье до 70%, передней нисходящей артерии в средней трети — до 70%, устья огибающей артерии — до 80%. Стентированный сегмент правой коронарной артерии без признаков рестеноза. Шунт к ветви тупого края не функционирует.

Учитывая крайне высокий риск повторного кардиохирургического вмешательства в условиях искусственного кровообращения (EuroSCORE II — 27,3%), принято решение выполнить транскатетерную имплантацию протеза в митральную позицию (по методике "клапан в клапан") с одномоментным стентированием ствола левой коронарной артерии.

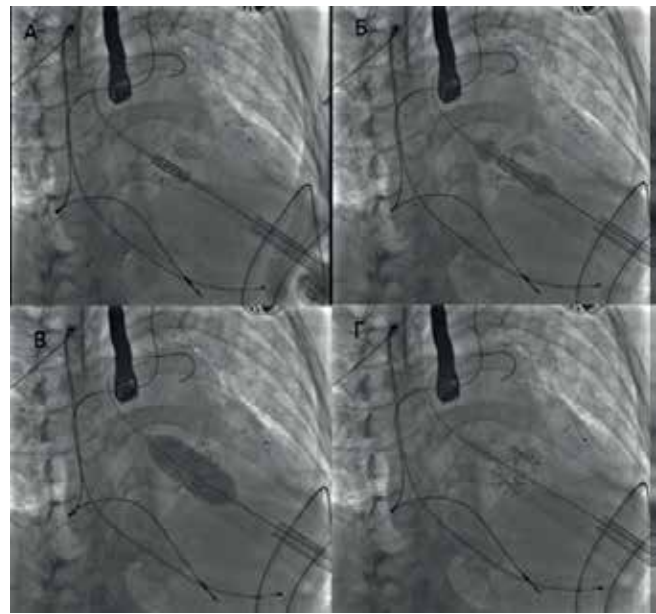
С целью выбора необходимого размера ТП проведено измерение истинного внутреннего диаметра протеза "ПериКор" 26 мм (внутренний диаметр каркаса с вычетом толщины створчатого аппарата), запрошенного у производителя (ЗАО "НеоКор", г. Кемерово, Россия) (рис. 2). В соответствии с полученным истинным внутренним диаметром 19,5 мм, был выбран баллон-расширяемый стент-протез "МедЛаб КТ" (НПП "МедИнж", г. Пенза, Россия) диаметром 23 мм.

Операция выполнялась в гибридной операционной. На этапе вводного наркоза отмечено нарастание признаков сердечной недостаточности, гипотонии, что потребовало инфузии двух вазопрессорных препаратов (адреналина и норадреналина) в средних



**Рис. 4.** Доступ к верхушке ЛЖ. **А** — переднебоковая торакотомия по V межреберью слева. **Б** — кисетные швы на верхушке ЛЖ.

**Сокращение:** ЛЖ — левый желудочек.



**Рис. 5.** Имплантация ТП. **А, Б** — позиционирование протеза под контролем рентгеноскопии и ЧПЭхоКГ; **В** — имплантация протеза "МедЛаб КТ" № 23; **Г** — окончательный вид.

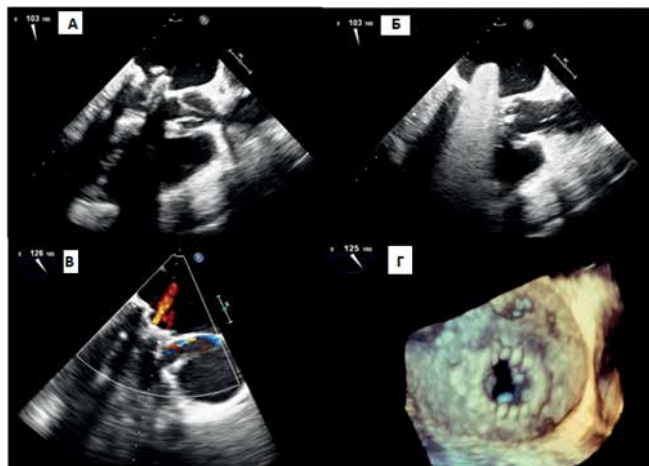
**Сокращение:** ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

дозировках. Трансрадиальным доступом справа выполнено стентирование ствола левой коронарной артерии (коронарным стентом Калипсо 4,0×8 мм, ООО "Ангиолайн интервенционал девайс", г. Новосибирск) с хорошим ангиографическим результатом (рис. 3).

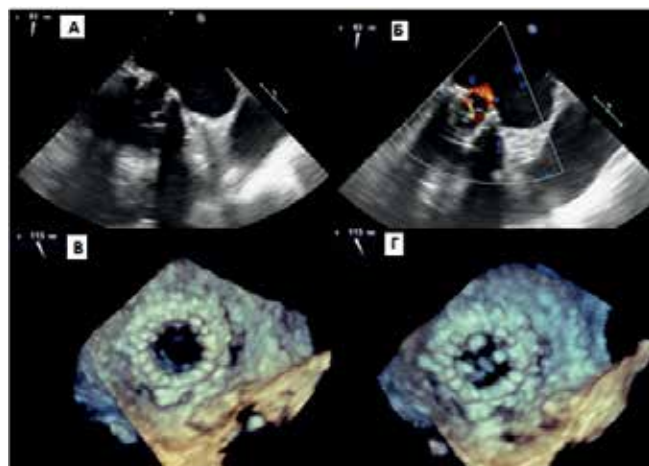
Вторым этапом выполнена переднебоковая торакотомия по V межреберью слева, выделена верхушка ЛЖ. Наложены два кисетных шва нитью полипропилен 3/0 с использованием фетровых прокладок (рис. 4).

Электрод для временной стимуляции установлен через яремный доступ в область верхушки правого желудочка (рис. 5). Далее выполнена пункция верхушки ЛЖ, установлен интродьюсер 10 Fr (Terumo, Бельгия), через который в полость ЛП, а затем в левую верхнюю легочную вену заведен гидрофильный проводник ZIPwire 0.035"×180 см (Boston Scientific,





**Рис. 6.** ЧПЭхоКГ во время имплантации стент-протеза. **А** — позиционирование протеза под контролем ЧПЭхоКГ; **Б** — имплантация протеза “МедЛаб КТ” (раздувание баллона); **В** — незначительная транспротезная регургитация; **Г** — стент-протез в митральной позиции, вид со стороны ЛП (3D реконструкция).  
**Сокращения:** ЛП — левое предсердие, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.



**Рис. 7.** ЭхоКГ-исследование при выписке. **А** — раскрытие створок протеза МК; **Б** — митральная регургитация 1 степени; **В** — трехмерная реконструкция с раскрытием створок; **Г** — трехмерная реконструкция с коаптацией створок.  
**Сокращения:** МК — митральный клапан, ЭхоКГ — эхокардиография.

США). Затем проведен катетер Pigtail Optitorque 6 Fr (Terumo, Бельгия), по которому в ЛП был заведен супержесткий проводник Amplatz Super-stiff 0.035”×260 см (Boston Scientific, США). Следующим этапом вместо интродьюсера в полость ЛЖ установлен порт. Через порт заведен протез “МедЛаб КТ” 23 мм, который под контролем рентгеноскопии и ЧПЭхоКГ был позиционирован в проекции протеза МК (рис. 5). При навязывании ритма с частотой 180 уд./мин выполнена имплантация стент-протеза. По данным контрольной ЧПЭхоКГ: в позицию МК стент-протез. Створки протеза хорошо подвижны. Пиковый градиент 8 мм рт.ст., средний 5 мм рт.ст., площадь отверстия протеза 2,1 см<sup>2</sup>. Регургитация 1 степени, 2-3 узкими потоками (с уровня створок), по объему незначительная (15% от площади ЛП, рис. 6).

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Искусственная вентиляция легких в течение 8 ч, кардиотоническая поддержка прекращена через 25 ч. Пациентка переведена из палаты интенсивной терапии на третьи сутки после операции. В качестве антитромботической терапии назначены варфарин с целевыми значениями международного нормализованного отношения 2,5-3,5 и кардиомагнил 75 мг/сут. В послеоперационном периоде отмечено значительное улучшение клинического состояния пациентки: купирование ортопноэ и одышки в покое. Наблюдались эпизоды фебрильной лихорадки без лабораторных и инструментальных признаков инфекционного процесса. Проведен курс антибактериальной терапии (линезолид, имипенем в комбинации с циластатином), в результате чего достигнута нормализация температуры. По данным контрольной ЭхоКГ: фракция выброса ЛЖ составила 45%,

в митральной позиции стент-протез: пиковый диастолический градиент — 18 мм рт.ст., средний — 9 мм рт.ст., площадь митрального отверстия по доплерографии — 1,8 см<sup>2</sup>. Митральная регургитация 1 степени по распространению, незначительная по объему. Трикуспидальная недостаточность 1 степени, незначительная по объему (рис. 7).

Пациентка выписана на 21 сут. после операции.

### Обсуждение

При использовании биологических протезов чаще по сравнению с механическими возникает необходимость в повторном вмешательстве в связи с их дисфункцией [5, 6]. Даже при соблюдении современных рекомендаций при выборе варианта протезирования клапанов сердца полностью не исключается риск повторной операции: у пациента 65 лет с биологическим протезом в митральной позиции существует 15% вероятность реоперации через 12 лет [7]. Репротезирование МК в условиях искусственного кровообращения сопровождается большим риском жизнеугрожающих осложнений в сравнении с первичным вмешательством [8]. В ряде исследований пациенты с биологическими клапанами в митральной позиции имели более низкую отдаленную выживаемость, чем с механическими протезами, что в т.ч. объяснялось большей частотой реопераций в данной группе [9].

Повторные вмешательства у пожилых пациентов часто несут высокий риск в связи с наличием тяжелой сопутствующей патологии, скомпрометированной сократительной функцией сердца и т.д. [10, 11]. Поиск решений проблемы лечения данной группы пациентов привел к развитию транскатетерных технологий. Первая имплантация ТП в биологический протез МК

была выполнена в 2009г (процедура “клапан-в-клапан”) [12]. Кроме того, ТП находят все больше применения у пациентов с ранее имплантированными аннулопластическими кольцами (процедура “клапан-в-кольцо”), а также при кальцинозе нативного МК (“клапан-в кальцинированный МК”). В настоящее время при дисфункциях биологических протезов МК применяются ТП, изначально разработанные для аортальной позиции (процедуры TAVI). В июне 2017г FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов — агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США) одобрило использование ТП Edwards SAPIEN 3 для процедуры “клапан-в-клапан”.

Результаты применения ТП в митральной позиции были оценены в двух крупных международных регистрах: Международном реестре процедур клапан-в-клапан (Valve-in-Valve International Data registry, 660 пациентов) [13] и Международном многоцентровом регистре транскатетерного протезирования МК (International multicentre registry of TMVR, 322 пациента).

По данным регистра TMVR, технология “клапан-в-клапан” является более безопасной по сравнению с процедурами “клапан-в-кольцо” и “клапан-в кальцинированный МК” [14]. Так, показатели летальности были значительно ниже при процедуре “клапан-в-клапан”: 30-дневная смертность составила 6,2%, 9,9% и 34,5% ( $p<0,001$ ), а 12-месячная — 14,0%, 30,6% и 62,8% ( $p<0,001$ ) для процедур “клапан-в-клапан”, “клапан-в-кольцо” и “клапан-в кальцинированный МК”, соответственно. Кроме того, процедура “клапан-в-клапан” продемонстрировала более высокий уровень технического успеха: 94,4%, 80,9% и 62,1%, соответственно ( $p<0,001$ ).

Обструкция выходного отдела ЛЖ (ВОЛЖ) является жизнеугрожающим осложнением транскатетерного протезирования МК [15]. Наиболее часто обструкция наблюдается в случае выполнения процедур “клапан-в кальцинированный МК” (в 7,4-17,0% случаев) и “клапан-в-кольцо” (13,3-20,0%), тогда как при процедуре “клапан-в-клапан” частота данного осложнения достаточно низкая [14]. Вероятность развития обструкции увеличивается при небольшом размере ЛЖ, остром митрально-аортальном угле, выраженной гипертрофии межжелудочковой перегородки. Риск обструкции ВОЛЖ возможно прогнозировать с помощью мультиспиральной компьютерной томографии с реконструкцией выходного отдела. По данным ряда авторов, площадь ВОЛЖ  $<170 \text{ мм}^2$ , а также длинная передняя створка нативного МК ( $>30 \text{ мм}$ ) являются предикторами развития обструкции [16].

При транскатетерном протезировании МК резидуальная трансклапанная регургитация встречается редко, чаще наблюдаются парапротезные фистулы.

В регистре VIVID [13] митральная недостаточность умеренной степени или более имела место только в 2,6% случаях при процедуре “клапан-в-клапан”. Чаще регургитация наблюдалась при выполнении методики “клапан-в-кольцо” ( $>15\%$  случаев), что требовало проведения постдилатации или имплантации второго ТП.

Одним из важных моментов, от которого зависит успех процедуры, является правильный выбор размера ТП, который определяется внутренним диаметром ранее имплантированного биологического клапана. Подбор ТП может усложняться тем, что различные производители биопротезов неодинаково маркируют свою продукцию, кроме того, внутренние диаметры двух различных моделей с одинаковым посадочным размером не всегда совпадают за счет разной толщины каркаса и биологического материала. В настоящее время для наиболее популярных импортных биопротезов созданы базы данных, реализованные в виде компьютерных программ, в которых для каждого типоразмера представлены рекомендуемые модель и размер стент-протеза [13]. Для отечественных биологических протезов такие систематизированные данные отсутствуют, что объясняется единичными имплантациями “клапан-в-клапан”. В представленном клиническом случае мы использовали прямую оценку образца биологического протеза, идентичного ранее имплантированному. Данный подход на практике в большинстве случаев невозможен. В такой ситуации выполнение мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием является важным методом планирования процедуры “клапан-в-клапан”, позволяющим рассчитать диаметр имплантированного биологического протеза, а также выявить дополнительные факторы (паннус, кальциноз и т.д.), которые могут повлиять на выбор размера ТП. Дальнейшие исследования в данной области, накопление опыта имплантаций позволят систематизировать данные об отечественных митральных биологических протезах и оптимизировать процесс подбора ТП.

Трансапикальный доступ является наиболее часто используемым при имплантации “клапан-в-клапан”. Более редкое применение транссосудистых доступов объясняется их технической сложностью и необходимостью более совершенной системы доставки малого диаметра и большей гибкости. Тем не менее, с каждым годом они используются все чаще.

По данным регистра VIVID, транссептальные доступы применяли в 15% случаев в 2013г. В 2014-2016гг их применение достигло в 25,4% [13]. Недостатком трансапикального доступа является травма ЛЖ, что может негативно отразиться на его сократительной функции в послеоперационном периоде и, возможно, на отдаленных результатах. Тем не менее, имеющиеся в настоящее время данные говорят об

отсутствии различий в непосредственных и ранних результатах (до 1 года) при использовании обоих доступов [14]. Наш выбор транспикального доступа был обусловлен тем, что в настоящее время в Российской Федерации нет протезов с трансфemorальной системой доставки.

Наличие рентгенконтрастных меток на каркасе ранее имплантированного биопротеза значительно облегчает процесс правильного позиционирования ТП [17]. Однако при отсутствии подобных меток помогает ориентация на кальциноз биологического протеза, а также ЧПЭхоКГ. В нашем случае митральный протез не имел рентгенконтрастных меток, но ориентация на кальциноз и ЭхоКГ-навигация позволили выбрать оптимальную позицию для имплантации ТП и предотвратить развитие парапротезной регургитации и обструкции ВОЛЖ.

Одним из ограничений применения методики “клапан-в-клапан” является риск развития несоответствия протеза пациенту [15]. По данным регистра VIVID, у значительной доли пациентов (27%) средний транспротезный градиент превышал 10 мм рт.ст. [13]. Тем не менее, не было выявлено влияния на непосредственные и ранние результаты. Клиническая значимость этих неоптимальных результатов и их потенциальное влияние на продолжительность функционирования ТП подлежит дальнейшему изучению. В данном клиническом случае после имплантации отмечены признаки умеренного митрального стеноза (средний транспротезный градиент 9 мм рт.ст., площадь 1,8 см<sup>2</sup>), что, в первую очередь, связано с исходно небольшим диаметром биоло-

гического протеза. Тем не менее, учитывая тяжесть состояния пациента, крайне высокий риск повторного “открытого” оперативного вмешательства, отчетливый положительный клинический эффект от операции, считаем выбранную хирургическую тактику правильной.

Следует также сказать, что в настоящее время проводятся испытания ряда устройств, предназначенных для транскатетерной имплантации в позицию нативного МК. В нашем центре также ведутся разработки в этой области. Ранее мы представляли данные испытаний *in vitro* прототипа митрального биопротеза для транскатетерной имплантации по методике “клапан-в-клапан” [18].

### Заключение

Имплантация ТП при дисфункции биологического протеза МК может быть рассмотрена в качестве альтернативного метода лечения у пациентов высокого хирургического риска. Данный клинический случай демонстрирует возможность успешного использования отечественного аортального транскатетерного протеза для имплантации в митральную позицию по методике “клапан-в-клапан”. Тщательный отбор пациентов, оценка анатомических особенностей и характеристик имплантатов являются ключевыми условиями для достижения оптимальных результатов.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (16-15-10315).

### Литература/References

1. Bockeria LA, Klimchuk JI. Insufficiency of the mitral valve in patients with atrial fibrillation. Current state of the problem, approach to diagnostics and complex surgical treatment. *Annals of Arrhythmology*. 2015;12:4. (In Russ.) Бокерия Л.А., Климчук И.Я. Недостаточность митрального клапана у пациентов с фибрилляцией предсердий. Современное состояние проблемы, подход к диагностике и комплексному хирургическому лечению. *Анналы аритмологии*. 2015;12:4. doi:10.15275/annaritm.2015.4.2.
2. Chan V, Malas T, Lapiere H, et al. Reoperation of left heart valve bioprostheses according to age at implantation. *Circulation*. 2011;124(11 Suppl):S75-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011973.
3. Gammie JS, Sheng S, Griffith BP, et al. Trends in mitral valve surgery in the United States: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Database. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(5):1431-7; discussion 1437-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.01.064.
4. Testa L, Popolo Rubbio A, Casenghi M, et al. Transcatheter Mitral Valve Replacement in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(22):e013352. doi:10.1161/JAHA.119.013352.
5. Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, et al. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *Jama*. 2014;312(13):1323-9. doi:10.1001/jama.2014.12679.
6. Kaneko T, Aranki S, Javed Q, et al. Mechanical versus bioprosthetic mitral valve replacement in patients <65 years old. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(1):117-26. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.08.028.
7. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Loardi C, et al. Very late outcomes for mitral valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: 25-year follow-up of 450 implantations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(5):2004-11.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.02.050.
8. Mehaffey HJ, Hawkins RB, Schubert S, et al. Contemporary outcomes in reoperative mitral valve surgery. *Heart*. 2018;104(8):652-6. doi:10.1136/heartjnl-2017-312047.
9. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, et al. Mechanical or biologic prostheses for aortic-valve and mitral-valve replacement. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1847-57. doi:10.1056/NEJMoa1613792.
10. Jones JM, O'Kane H, Gladstone DJ, et al. Repeat heart valve surgery: risk factors for operative mortality. *The J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(5):913-8. doi:10.1067/mtc.2001.116470.
11. Maganti M, Rao V, Armstrong S, et al. Redo valvular surgery in elderly patients. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(2):521-5. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.09.030.
12. Cheung A, Webb JG, Wong DR, et al. Transapical transcatheter mitral valve-in-valve implantation in a human. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(3):e18-20. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.10.016.
13. Gallo M, Dvir D, Demertzis S, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation for degenerated bioprosthetic aortic and mitral valves. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(8):749-58. doi:10.1080/17434440.2016.1207521.
14. Yoon SH, Whisenant BK, Bleiziffer S, et al. Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *Eur Heart J*. 2019;40(5):441-51. doi:10.1093/eurheartj/ehy590.
15. Dvir D, Webb J. Mitral valve-in-valve and valve-in-ring: technical aspects and procedural outcomes. *EuroIntervention*. 2016;12(Y):Y93-6. doi:10.4244/EIJV12SYA25.
16. Wang DD, Eng MH, Greenbaum AB, et al. Validating a prediction modeling tool for left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction after transcatheter mitral valve replacement (TMVR). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(2):379-87. doi:10.1002/ccd.27447.
17. Guerrero M, Salinger M, Pursnani A, et al. Transseptal transcatheter mitral valve-in-valve: A step by step guide from preprocedural planning to postprocedural care. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(3):E185-E196. doi:10.1002/ccd.27128.
18. Bogachev-Prokofiev AV, Zhuravleva IYu, Sharifulin RM, et al. *In vitro* implantation of the first domestic transcatheter prosthesis in the native mitral valve. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 22(1):22-8. (In Russ.) Богачев-Прокофьев А. В., Журавлева И. Ю., Шарифулин Р. М. и др. Имплантация *in vitro* первого отечественного транскатетерного протеза в нативный митральный клапан. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 22(1):22-8. doi:10.21688/1681-3472-2018-1-22- 28.

## Транссептальное эндоваскулярное протезирование митрального клапана

Ганюков В. И., Тарасов Р. С., Ганюков И. В.

В обзоре представлены данные о современном направлении в транскатетерном лечении структурной патологии сердца — транссептальное эндоваскулярное протезирование митрального клапана (ТЭМК), которое становится альтернативным методом лечения у больных митральным пороком сердца. Несмотря на то, что транскапальный транскатетерный доступ технически более простой, транссептальный подход менее инвазивный, подтверждает свою эффективность и прогнозируется как наиболее перспективный. В обзоре описаны актуальность, показания, методология подбора необходимого эндопротеза, этапы вмешательства, осложнения, порядок послеоперационного наблюдения пациентов после ТЭМК. Анализируются результаты публикаций, представляющих ТЭМК. Приводится клинический пример ТЭМК.

**Ключевые слова:** транссептальное эндоваскулярное протезирование митрального клапана, эндопротез.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Ганюков В. И.\* — д.м.н., зав. отделом хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-9704-7678, Тарасов Р. С. — д.м.н., зав. лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-3882-709X, Ганюков И. В. — врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-7660-4730.

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

ВОЛЖ — выходной отдел левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, МПП — межпредсердная перегородка, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОБВ — общая бедренная вена, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ТЭМК — транссептальное эндоваскулярное протезирование митрального клапана, ФВ — фракция выброса, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография, ViMAC — эндоваскулярное протезирование «клапан-в-кальциноз» или «valve-in-mitral annular calcification», ViR — эндоваскулярное протезирование «клапан-в-кольцо» или «valve-in-ring» ViV — эндоваскулярное протезирование «клапан-в-клапан» или «valve-in-valve».

**Рукопись получена** 15.04.2020

**Рецензия получена** 17.04.2020

**Принята к публикации** 19.05.2020



**Для цитирования:** Ганюков В. И., Тарасов Р. С., Ганюков И. В. Транссептальное эндоваскулярное протезирование митрального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3842. doi:10.15829/1560-4071-2020-3842

## Transseptal transcatheter mitral valve replacement

Ganyukov V. I., Tarasov R. S., Ganyukov I. V.

The review presents current data transseptal transcatheter mitral valve replacement, which is becoming an alternative method of managing mitral valve disease. Despite the fact that the transapical transcatheter approach is technically simpler, the transseptal method is less invasive. It has confirmed effectiveness and is predicted to be the most promising. The review describes the relevance, indications, methodology for selecting the required endoprosthesis, stages of procedure, complications, and the postoperative follow-up of patients. The results of publications on transseptal transcatheter mitral valve replacement are analyzed. A case report is given.

**Key words:** transseptal transcatheter mitral valve replacement, endoprosthesis.

**Relationships and Activities:** none.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Ganyukov V. I.\* ORCID: 0000-0002-9704-7678, Tarasov R. S. ORCID: 0000-0003-3882-709X, Ganyukov I. V. ORCID: 0000-0001-7660-4730.

\*Corresponding author: ganyukov@mail.ru

**Received:** 15.04.2020 **Revision Received:** 17.04.2020 **Accepted:** 19.05.2020

**For citation:** Ganyukov V. I., Tarasov R. S., Ganyukov I. V. Transseptal transcatheter mitral valve replacement. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3842. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3842

Митральная регургитация встречается более чем в 1% случаев в популяции лиц старше 70 лет [1] и в 10% случаев в возрасте старше 75 лет [2, 3]. У 50% больных в этой группе стандартное хирургическое пособие не может быть выполнено в связи с высоким риском развития неблагоприятных исходов [4]. Повторная операция на митральном клапане (МК) требуется у 20-35% пациентов через 10 лет после

хирургического биопротезирования, и до 50% через 15 лет [5-7]. Открытое репротезирование биологического МК ассоциируется с высокой летальностью, особенно, при наличии значимой коморбидной патологии. Неревматический митральный стеноз обусловленный кальцинозом МК, при хирургическом лечении сопровождается тридцатидневной смертностью, равной 8,7% [8]. С учетом риска неблагоприятного



исхода открытой хирургии у определенной категории больных митральным пороком сердца продолжатся поиск дополнительных лечебных опций.

Эндоваскулярное (транскатетерное) протезирование МК является альтернативным методом лечения больных высоким хирургическим риском и применяется для следующих трех подгрупп пациентов: 1) подгруппа больных с ранее выполненным открытым протезированием МК и дисфункцией биопротеза (при эндоваскулярном подходе в этой подгруппе используется технология “клапан-в-клапан” или “valve-in-valve” (ViV)); 2) подгруппа больных с ранее выполненной аннулопластикой МК и рецидивирующей митральной недостаточностью (при эндоваскулярном подходе в этой подгруппе используется технология “клапан-в-кольцо” или “valve-in-ring” (ViR)); 3) подгруппа больных с неревматическим митральным пороком, обусловленным кальцинозом (при эндоваскулярном подходе в этой подгруппе используется технология “клапан-в-кальциноз” или “valve-in-mitral annular calcification” (ViMAC)) [9-11].

Методология транссептального эндоваскулярного протезирования МК (ТЭМК) валидна в настоящее время в двух подходах: 1) применении транскатетерных клапанов, разработанных для аортальной позиции (off label методология); и 2) применении специально разработанных клапанов.

Накоплен определенный опыт в использовании эндоваскулярных конструкций для протезирования аортального клапана в митральную позицию (off label методология) с заведением инструментария через межпредсердную перегородку (МПП) [9-11].

Первые системы эндоваскулярного (транскатетерного) протезирования МК используют системы доставки диаметром 32-45F [12], что делает их применение возможным только через трансапикальный доступ. Таким образом, адаптация технологии для транссептальной имплантации является серьезной инженерной проблемой и ограничивает широкое внедрение транссептального доступа несмотря на меньшую инвазивность такого подхода. Тем не менее, прогресс в разработке и использовании методологии ТЭМК подтверждается появлением сообщений о применении первых конструкций специально разработанных клапанов для транссептального использования у человека [13-15].

Первые процедуры ТЭМК выполнены в 2013г (использовалась технология ViV) [16] и 2014г (использовалась технология ViMAC) [17].

#### Доказательная база

Доказательная база применения технологии ТЭМК базируется на регистровых сообщениях применения off label методологии [9-11] и первых сообщениях о использовании специально разработанных конструкций клапанов [13-15].

Таблица 1

Описание групп пациентов и результаты регистра транскатетерного протезирования МК, сбор данных из 40 центров Северной Америки и Европы, 2009-2018гг [11]

|                                                       | Всего (n=521) | ViV (n=322) | ViR (n=141) | ViMAC (n=58) | p           |
|-------------------------------------------------------|---------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| Характеристика последовательно включенных пациентов   |               |             |             |              |             |
| Возраст (лет)                                         | 72,6±11,9     | 72,6±12,9   | 71,7±9,7    | 74,7±10,8    | 0,28        |
| STS score                                             | 9,0±7,0       | 9,2±7,2     | 8,1±6,4     | 10,1±6,9     | 0,12        |
| Показания к протезированию: недостаточность МК, n (%) | 238 (45,7)    | 118 (36,6)  | 109 (77,3)  | 11 (19,0)    | <0,001a,b,c |
| Показания к протезированию: стеноз МК, n (%)          | 173 (33,2)    | 131 (40,7)  | 9 (6,4)     | 33 (56,9)    |             |
| Результат процедуры                                   |               |             |             |              |             |
| Транссептальный доступ, n (%)                         | 206 (39,5)    | 125 (38,8)  | 50 (35,5)   | 31 (53,4)    | 0,09        |
| Клапан Sapien, n (%)                                  | 469 (90,0)    | 302 (93,8)  | 120 (85,1)  | 47 (81,0)    | <0,001a,b   |
| Клапан Lotus, n (%)                                   | 30 (5,8)      | 12 (3,7)    | 9 (6,4)     | 9 (15,5)     | <0,001a,b   |
| Технический успех, n (%)                              | 454 (87,1)    | 304 (94,4)  | 114 (80,9)  | 36 (62,1)    | <0,001a,b,c |
| Конверсия в хирургию, n (%)                           | 12 (2,3)      | 3 (0,9)     | 4 (2,8)     | 5 (8,6)      | 0,004b      |
| Обструкция ВОЛЖ, n (%)                                | 37 (7,1)      | 7 (2,2)     | 7 (5,0)     | 23 (39,7)    | <0,001b,c   |
| Закрытие дефекта МПП, n (%)                           | 36 (6,9)      | 23 (7,1)    | 7 (5,0)     | 6 (10,3)     | 0,38        |
| Этаноловая септальная абляция, n (%)                  | 10 (1,9)      | 2 (0,6)     | 1 (0,7)     | 7 (12,1)     | <0,001b,c   |
| Результат 30 дней                                     |               |             |             |              |             |
| Смертность от всех причин, n (%)                      | 54 (10,4)     | 20 (6,2)    | 14 (9,9)    | 20 (34,5)    | <0,001b,c   |
| Инсульт, n (%)                                        | 9 (1,9)       | 7 (2,3)     | 0 (0,0)     | 2 (3,9)      | 0,10        |
| Жизнеугрожающие или фатальные кровотечения, n (%)     | 18 (3,7)      | 7 (2,3)     | 9 (6,7)     | 2 (4,5)      | 0,07        |
| Закрытие паравальвулярного дефекта, n (%)             | 18 (3,5)      | 7 (2,2)     | 11 (7,8)    | 0 (0,0)      | 0,006a,c    |
| Регургитация на МК умеренная и выше, n (%)            | 31 (6,6)      | 10 (3,3)    | 16 (12,6)   | 5 (13,2)     | <0,001a,b   |

Примечание: aP<0,05 для ViV vs ViR, bP<0,05 для ViV vs ViMAC, cP<0,05 для ViR vs ViMAC.

Сокращения: ВОЛЖ — выходной отдел левого желудочка, МК — митральный клапан, МПП — межпредсердная перегородка, ViV — “клапан-в-клапан” или “valve-in-valve”, ViR — “клапан-в-кольцо” или “valve-in-ring”, ViMAC — “клапан-в-кальциноз” или “valve-in-mitral annular calcification”.



Таблица 2

**Описание групп пациентов и результаты регистра  
транссептального транскатетерного протезирования МК, сбор данных 2014-2017гг [10]**

|                            | Всего (n=87) | ViV (n=60) | ViR (n=15) | ViMAC (n=12) | p    |
|----------------------------|--------------|------------|------------|--------------|------|
| Перипроцедурная смертность | 5 (5)        | 2 (3)      | 0 (0)      | 2 (17)       | 0,09 |
| Технический успех          | 78 (90)      | 58 (97)    | 11 (73)    | 9 (75)       | 0,03 |
| Конверсия в хирургию       | 5 (5)        | 1 (2)      | 3 (20)     | 1 (8)        | 0,03 |
| Обструкция ВОЛЖ            | 8 (9)        | 3 (5)      | 3 (20)     | 2 (17)       | 0,2  |
| Тромбоз клапана            | 2 (2)        | 1 (2)      | 1 (7)      | 0 (0)        | 0,31 |
| Выживаемость через 30 дней | 82 (94)      | 57 (95)    | 15 (100)   | 10 (83)      | 0,19 |
| Выживаемость через 1 год   | 75 (86)      | 54 (86)    | 12 (82)    | 9 (57)       | 0,08 |

**Сокращения:** ВОЛЖ — выходной отдел левого желудочка, ViV — “клапан-в-клапан” или “valve-in-valve”, ViR — “клапан-в-кольцо” или “valve-in-ring”, ViMAC — “клапан-в-кальциноз” или “valve-in-mitral annular calcification”.

В работе Yoon SH, et al. 2019 [11] авторы представили результаты 521 случая транскатетерного протезирования МК (табл. 1). В регистр включались пациенты с 2009 по 2018гг из 40 центров Северной Америки и Европы. Имплантация ViV выполнена в 322 случаях, ViR в 141, ViMAC — 58. Группа пациентов в целом характеризовалась тяжелым прогнозом при хирургическом вмешательстве — STS score  $9,0 \pm 7,0$ . Показаниями для протезирования были в большей степени стеноз МК при процедурах ViMAC, недостаточность МК для вмешательств ViR. При имплантации ViV в равной степени показанием к протезированию являлись стеноз и недостаточность МК. Все транскатетерные операции использовали методологию off label, при этом транссептальным доступом выполнено 39,5% вмешательств. Клапан SAPIEN применялся в 90% случаев. Обструкция выводного тракта чаще осложняла операции ViMAC, чем ViR и ViV (39,7% vs 5,0% vs 2,2%, соответственно;  $P < 0,001$ ). Имплантация второго клапана требовалась чаще при ViR, чем ViV и ViMAC процедурах (12,1% vs 5,2% vs 2,5%, соответственно;  $P < 0,001$ ). Технический успех вмешательств при ViV процедурах был наилучшим (94,4%), а в группе ViMAC имел неудовлетворительные результаты (62,1%). Протезирование ViR чаще ассоциировалось с умеренной и выше степенью митральной регургитации и чаще в этой группе выполнялась процедура закрытия паравальвулярного дефекта. В общей группе при сравнении больных, получавших антикоагулянты, с теми, кто лечился без них, отмечено достоверно меньшее число случаев тромбоза биопротеза к 12 мес. наблюдения (1,6% vs 6,6%, соответственно,  $p = 0,19$ ). Смертность от всех причин к 30 дню наблюдения была выше в группе ViMAC, чем ViR и ViV (34,5% vs 9,9% vs 6,2%, соответственно;  $P < 0,001$ ), аналогичная ситуация сохранялась к концу первого года наблюдения (62,8% vs 30,6% vs 14,0%, соответственно;  $P < 0,001$ ). Авторы заключили, что несмотря на высокий хирургический риск, транскатетерное протезирование МК имеет превосходный результат у больных с дегенеративно

измененным биопротезом (группа ViV). В то же время ViR и ViMAC ассоциируется с более выраженной частотой неблагоприятных исходов и средне отдаленной смертностью, чем ViV. Тромбоз клапана чаще встречался после ТЭМК, где антикоагулянтная терапия не проводилась.

Результаты регистра изолированных транссептальных последовательных вмешательств ТЭМК в американских и одной канадской клиниках представлены Eleid MF, et al. 2016 [9], 2017 [10]. Публикация 2017г объединила большее число наблюдений и продемонстрировала результаты, оцененные через 1 год после вмешательства, в отличие от работы 2016г. В регистр включено 87 пациентов: протезирование ViV выполнено в 60 случаях, ViR в 15, ViMAC — 12 (табл. 2). Материал набран в течение 2014-2017гг. Во всех случаях использовались баллон-расширяемые клапаны SAPIEN, SAPIEN XT, или SAPIEN 3 THV (Edwards Lifesciences, Irvine, California), которые имплантировались по методологии off label. Общая группа представлена тяжелой категорией больных со средним возрастом  $75 \pm 11$  лет, 56% из них были женщины. STS score равный  $13 \pm 8$  подчеркивал очень высокий риск оперативного вмешательства.

Представленные данные являются самым большим регистром, демонстрирующим результаты транссептальной имплантации транскатетерного клапана в митральную позицию. Авторы отмечают несколько принципиальных находок: 1) ТЭМК ViV ассоциировалась с 97% техническим успехом вмешательства, выживаемостью в течение 30 дней на уровне 95% и через 1 год 86%; 2) применение ТЭМК ViR или ViMAC возможно, но имеет выраженный риск обструкции выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ), повторной имплантации транскатетерного клапана или последующего открытого вмешательства; 3) все выжившие сохранили удовлетворительное функциональное состояние клапана через 1 год, без протезной и парапротезной регургитации; 4) 2 случая протезного тромбоза поддерживают современные рекомендации по рутинному использованию антикоагулянтной

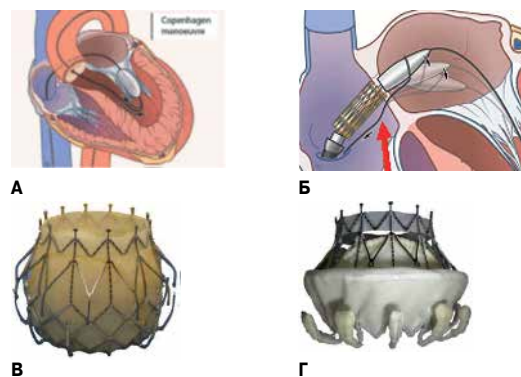
терапии у всех пациентов подвергшихся ТЭМК; 5) более высокая фракция выброса (ФВ) и связанные с этим меньшие размеры полости левого желудочка (ЛЖ) ассоциируются с риском обструкции ВОЛЖ.

Søndergaard L, et al. в 2015г [15] публикуют описание первой в мире операции ТЭМК с использованием специально разработанного транскатетерного клапана для митральной позиции CardiaQ valve (Edwards Lifesciences), которая состоялась 12 июня 2012г в Копенгагене. Пациентом был 86-летний мужчина с недостаточностью нативного митрального клапана. Было отмечено несколько особенностей первой процедуры: 1) операция выполнялась на проводнике, проведенном из венозной системы через МПП в левые отделы сердца, затем в аорту и выведенном наружу чрез интродюсер бедренной артерии (рис. 1А); 2) “Копенгагенский маневр” — для исключения захвата проводником подклапанного митрального аппарата раздутый баллон 14 мм Tyshak (NuMED, Inc., Norpington, MA) проводился из левого предсердия (ЛП) в ВОЛЖ, свободное скольжение говорило о невовлеченности хорд (рис. 1А); 3) после прохождения МПП кончик системы доставки загибался в проекцию ЛП при помощи специальной петли, надетой на него (рис. 1Б); 4) использовалась первая генерация клапана (рис. 1В), а уже вторая (рис. 1Г), более усовершенствованная в 2014г, была имплантирована 3 пациентами трансапикально [18], а первый опыт трансептальной имплантации клапана второй генерации с размером дистальной части 33F был опубликован в 2016г [19]. Из 4 случаев, представленных в статье Søndergaard L, et al. в 2015г [15], госпитальная летальность зарегистрирована у двух пациентов, включая первого больного, у которого имплантация проводилась трансептально. Авторами подчеркивается техническая возможность трансептального протезирования.

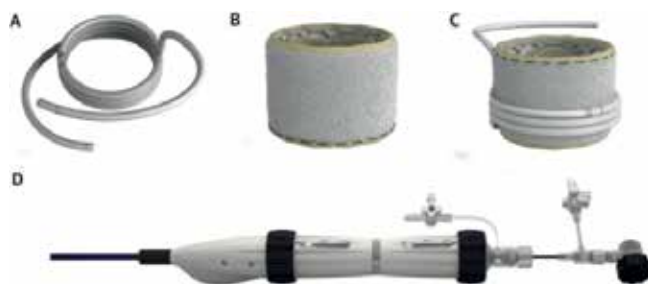
В 2019г вышли две статьи с описанием первого использования у человека двух других конструкций эндоваскулярного митрального клапана для трансептальной имплантации: Edwards Sapien M3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California) [13] и Cephea Valve Technologies (Santa Clara, CA) [14].

Webb JG, et al. в 2019г [13] представили 10 клинических случаев трансептальной имплантации специально разработанного клапана Edwards Sapien M3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California). Оригинальность конструкции клапана заключается в том, что вначале в подклапанное пространство с захватом уровня створок МК имплантируется специальная укрепляющая место имплантации протеза конструкция — “dock”, в которой вторым этапом устанавливается баллон-расширяемый клапан.

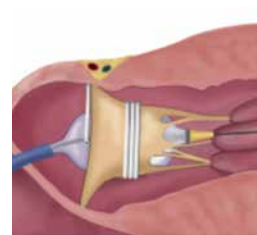
Рисунок 3 демонстрирует схематически процесс имплантации. Все 10 пациентов имели нативный МК, показанием к протезированию была выражен-



**Рис. 1.** Первый клапан, имплантированный в митральную позицию трансептально. **А** — на проводнике, введенном из венозного русла в артериальное, выполняется “Копенгагенский маневр”. **Б** — после прохождения МПП кончик системы доставки загибался в проекцию ЛП при помощи специальной петли (красная стрелка) надетой на него; **В** — первая генерация клапана CardiaQ valve (Edwards Lifesciences); **Г** — вторая генерация клапана CardiaQ valve (Edwards Lifesciences) [15].

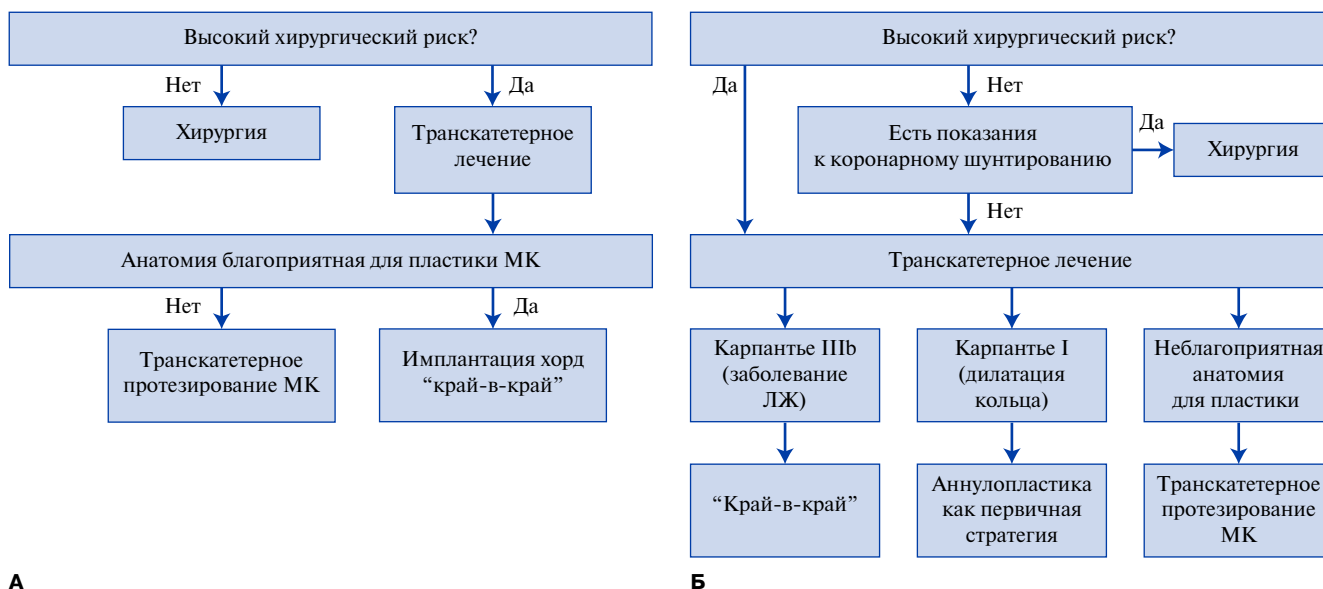


**Рис. 2.** Трансептальный МК Edwards Sapien M3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California). **А** — “dock” — специальное устройство укрепляющее место имплантации МК; **Б** — баллонрасширяемый клапан со специальной оболочкой, уменьшающей степень парапротезной регургитации; **С** — “dock” и клапан, макет конечной конструкции; **Д** — система доставки [13].



**Рис. 3.** Принципиальная схема трансептальной имплантации клапана Edwards Sapien M3 (Edwards Lifesciences, Irvine, California) [13].

ная митральная регургитация и отказ в открытом хирургическом вмешательстве. Имплантация выполнена успешно у 9 из 10 пациентов. У одного больного при имплантации “dock” произошла перфорация миокарда, потребовавшая прекращения процедуры, дренажа перикарда и последующего медикаментозного лечения. К 30 дню наблюдения все пациенты живы, без инсульта, инфаркта миокарда, без обструкции ВОЛЖ, без миграции устройства, без конверсии в открытое кардиохирургическое вмешательство.



**Рис. 4.** Алгоритм выбора наиболее подходящей стратегии лечения больных дегенеративной митральной недостаточностью (А) и функциональной митральной недостаточностью (Б) [20].

**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан.

В одном случае парапротезную регургитацию устранили эндоваскулярно при помощи плага (устройства для эндоваскулярной окклюзии). Остальные больные имели митральную регургитацию  $\leq 1$  степени. Авторы заключили: ТЭМК клапаном Edwards Sapien M3 возможно и безопасно для пациентов с тяжелой митральной недостаточностью, в группе крайне высокого риска открытой хирургии. Необходимы дальнейшие исследования.

Modine T, et al. в 2019г [14] опубликовали еще один первый случай транссептальной имплантации специально разработанного клапана Cephea Valve Technologies (Santa Clara, CA). Больная с нативным МК, тяжелой недостаточностью кровообращения, выраженным кальцинозом, ФВ 70%, малой полостью ЛЖ и высокой вероятностью обструкции ВОЛЖ. Процедура имплантации прошла успешно, имеется семи-месячный период наблюдения с функционированием клапана без признаков значимой регургитации. Материалы о конструкции клапана и системы доставки достаточно скудные, понятно, что клапан крепится двумя дисками в ЛЖ и ЛП, имеет малый профиль в раскрытом положении и то, что система доставки имеет конструкцию, позволяющую путем изгиба в ЛП располагать имплантируемый протез коаксиально нативному клапану. Авторы отмечают, что успешная имплантация у человека открывает пути для дальнейшего развития технологии через транссептальный доступ. Малоинвазивный транссептальный подход позволяет избегать осложнений, характерных для транспикальных устройств и открытого протезирования. Малый профиль расправ-

ленного клапана Cephea Valve Technologies (Santa Clara, CA) имеет преимущества для больных с малыми размерами полости ЛЖ и, соответственно, способен снизить риск обструкции ВОЛЖ, который характерен для этих пациентов.

Таким образом, по вопросу ТЭМК в литературных источниках к настоящему времени можно найти результаты регистровых наблюдений, в основном построенные на off label применении клапанов SAPIEN. Использование серии конструкций SAPIEN, предназначенных для аортальных клапанов при вмешательствах на дегенеративно измененных биопротезах демонстрирует хорошие результаты, а у лиц с дисфункцией МК после аннулопластики или при выраженном кальцинозе нативного МК, ассоциируется с высокой смертностью и осложнениями. В то же время подчеркивается возможность проведения таких процедур с хорошим клиническим результатом при скрупулезном планировании процедуры. Специально разработанные клапаны для митральной позиции, использующие транссептальный доступ, находятся в стадии активных разработок. Начальные конструкции представлены в ряде первых сообщений о их применении у человека.

#### Показания к ТЭМК

Taramasso M, et al. в 2019г [20] предложили алгоритм выбора хирургического лечения митральной недостаточности отдельно для дегенеративного варианта и функционального (рис. 4).

Золотой стандарт лечения дегенеративной митральной недостаточности — хирургическая пластика, которая обычно выполняется при помощи

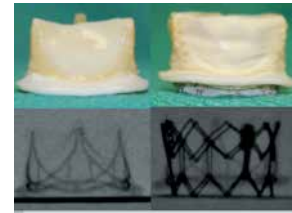
миниинвазивного доступа [3]. Когда хирургический риск высокий, следует рассмотреть возможность транскатетерного лечения. Доступными опциями могут быть различные варианты пластики МК “край-в-край” и имплантация хорд. При неподходящей анатомии для пластики транскатетерное протезирование МК может быть альтернативным методом лечения.

Результаты хирургии при изолированной функциональной митральной недостаточности являются субоптимальными, и в настоящий момент нет доказательств лучших результатов пластики над протезированием из-за высокого уровня рецидивов митральной недостаточности после пластики [21–23]. В связи с этим транскатетерные стратегии играют доминирующую роль при функциональной митральной недостаточности [20]. Различия, полученные в результатах MITRA-FR [24] и COAPT [25], могут говорить о влиянии факторов отбора на успех процедуры “край-в-край”.

Taramasso M, et al. [20] подчеркивают, что “хорошо выполненная транскатетерная пластика лучше, чем протезирование” т.к. транскатетерное протезирование имеет ряд негативных факторов: 30 дневная смертность достигает 13% [26], необходимость в терапии антикоагулянтами несет за собой дополнительный риск тромботических и/или геморрагических осложнений, большинство транскатетерных протезирований на сегодняшний день выполняется более инвазивно (трансапикально), чем пластика (транссептально). Тем не менее, авторы говорят о том, что “транскатетерное протезирование лучше, чем плохо выполненная транскатетерная пластика”. К факторам, повышающим шанс качественного результата транскатетерной пластики, авторы относят: опыт специалистов (минимум 50 процедур в учреждении, а лучше >200), анатомические факторы (отсутствие кальциноза, площадь митрального отверстия >4 см<sup>2</sup>, нормальная подвижность створок и т.д. [20]).

#### Предоперационная оценка

*Критерии мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) для получения оптимального изображения при сайзинге пациентов, рассматриваемых на транскатетерное протезирование МК:* МСКТ критерии для пациентов, рассматриваемых на процедуру транскатетерной имплантации аортального клапана, могут соблюдаться и при выполнении протокола сбора данных для транскатетерного протезирования МК. Сердце, а также места доступа, должны быть сканированы. Изображение сердца должно быть выполнено с использованием электрокардиографической синхронизации детектором, выполняющим не менее 64 срезов, при толщине среза 1 мм. Митральный клапанный комплекс представляет собой динамическую структуру, поэтому для получения изображений во время систолы и диастолы следует использовать многофазную визуализацию. С помощью



**Рис. 5.** Материалы из мобильного приложения “Valve in valve mitral”. Демонстрируется хирургический клапан, его рентген-контрастная тень (первый столбец картинок) и имплантированный в него клапан Sapien (Edwards Lifesciences, Irvine, California) (второй столбец картинок) [28].

ретроспективного стробирования изображение реконструируется, что особенно важно у пациентов с аритмиями. Применение бета-блокаторов обычно не требуется; при частоте сердечных сокращений (ЧСС) >70 уд./мин следует использовать многосегментную реконструкцию. Пиковое анодное напряжение трубки должно быть выбрано как 100 кВп у пациентов с массой тела <90 кг или с индексом массы тела <30 кг/м<sup>2</sup>, в противном случае следует выбрать 120 кВп. Внутривенно контрастное вещество следует вводить со скоростью 3–5 мл/с для визуализации сердечных и сосудистых структур. Продолжительность инъекции должна быть такой, чтобы ЛП, ЛЖ и восходящая аорта были непрозрачными. Для получения изображения сердца необходимо захватить все структуры в промежутке от дуги аорты до верхушки сердца [27].

Хирургические отчеты могут содержать ценную информацию о положении (на уровне кольца или супрааннулярно) и ориентации биопротеза или кольца, что может повлиять на риск обструкции ВОЛЖ. Они должны быть проанализированы на изображениях МСКТ.

*Использование мобильного приложения “Valve in valve mitral”* (рис. 5) описано Varat V в публикации 2014г [28]. Приложение доступно для загрузки на смартфоны. Программа предоставляет пользователям большую часть информации, необходимой для выполнения процедуры ViV, когда известны тип и размер хирургического клапана. МСКТ и 3D чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) играют роль, когда тип клапана и размер неизвестны, но важно понимать конструктивные особенности. Транскатетерное протезирование ViV и ViR, где транскатетерный клапан устанавливается в дегенерированный хирургический клапан и митральное кольцо, соответственно, теперь являются признанными методами лечения. При имплантации транскатетерного клапана в митральную позицию по различным методикам, включая ViV/ViR, могут иметь место такие осложнения, как неправильное положение, эмболизация, обструкция ВОЛЖ и высокий остаточный градиент. В связи с этим, чрезвычайно важно знать детали предварительно установленного хирургиче-



ского клапана/кольца, а также знать его совместимость с рассматриваемым транскатетерным клапаном, чтобы достичь наилучшего результата.

Для обеспечения успеха процедуры ViV/ViR необходимо рассмотреть пять основных вопросов: 1) какая конструкция предварительно установленного клапана/кольца; 2) каков дизайн транскатетерного клапана, использовался ли такой клапан для процедуры ViV/ViR; 3) какой подходящий размер транскатетерного устройства для конкретного клапана/кольца у конкретного пациента; 4) какая идеальная позиция имплантации транскатетерного клапана в пределах ранее установленного хирургического клапана/кольца; 5) какая форма недостаточности митрального клапана (дегенеративные изменения, тромбоз, наличие паннуса).

Приложение было разработано с учетом ответов на вышеизложенные вопросы. Подробно и в правильной последовательности рассматривается каждый аспект, чтобы операторы получали всю необходимую информацию для проведения успешной процедуры.

Ключевым элементом при выполнении ViV является правильная идентификация хирургического клапана. В приложение включены важные данные, связанные с той или иной конструкцией клапана:

1. Для каркасных клапанов: а) тип створок; б) положение створок относительно рамки каркаса (внутри или снаружи); в) внутренний диаметр каркаса из таблиц производителя; г) высота каркаса; д) истинный внутренний диаметр.

2. Для бескаркасных клапанов: а) тип (корень клапана); б) диаметр кольца; в) истинный внутренний диаметр.

Конструктивные характеристики каждого хирургического клапана были задокументированы с помощью высококачественных фотографий и рентгеноскопического изображения. При процедурах ViV транскатетерного протезирования МК истинный внутренний диаметр хирургических биопротезов используется в качестве эталона в процессе калибровки транскатетерного биопротеза. Это менее полезно для вмешательств ViR. Истинный внутренний диаметр хирургического клапана отличается от внутреннего диаметра каркаса. Внутренний диаметр каркаса основан на диаметре каркаса без створок, а истинным внутренним диаметром хирургического клапана является внутренний диаметр клапана со створками. Этот диаметр варьирует в зависимости от типа и размещения створок. По сути, по сравнению с внутренним диаметром каркаса истинный внутренний диаметр каркаса меньше, по крайней мере, на 2 мм у всех свиных клапанов, меньше на 1 мм у всех перикардиальных клапанов со створками, установленными внутри каркаса, и равен истинному внутреннему диаметру при установке перикардиальных

створок вне каркаса. Размер транскатетерного клапана следует выбирать в соответствии с истинным внутренним диаметром, поскольку он является наиболее релевантным измерением во время процедуры ViV. Важно исключить наличие паннуса, т.к. это может еще больше снизить истинный внутренний диаметр. Паннус может быть легко идентифицирован неинвазивными исследованиями, такими как ЧПЭхоКГ.

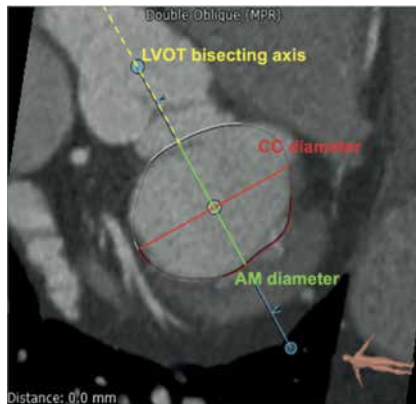
В приложении “Valve in valve mitral” кольца для аннулопластики были также получены от всех производителей. Различия были охарактеризованы в отношении процедуры ViR при использовании транскатетерного клапана SAPIEN XT: а) полное или неполное кольцо; б) жесткое, полужесткое или гибкое; в) размеры — переднезадний, боковой (от комиссуры до комиссуры); г) рентгеноскопический внешний вид. Поскольку некоторые кольца являются жесткими и не деформируемыми, влияние на форму и, следовательно, на функцию SAPIEN XT было задокументировано, чтобы рекомендовать пригодность колец для процедуры ViR [28, 29].

Таким образом, в мобильном приложении “Valve in valve mitral” можно выбрать доступные виды установленных хирургическим путем клапанов и колец после аннулопластики, просмотреть их характеристики (самое важное: размеры, тип и характер размещения створок), выбрать необходимый размер и тип транскатетерного клапана, а также познакомиться с видеорядом примера транскатетерного эндопротезирования именно для выбранных клапанов.

*Оценка кальциноза МК.* Оценка кальциноза клапана крайне важна для определения вероятности закрепления транскатетерного клапана при процедурах ViR и особенно эндоваскулярного протезирования “клапан-в-кальциноз” (ViMAC). Анализ протяженности и толщины кальцификации и размеров кольца является обязательным. Хотя кальцификация по всей окружности кольца клапана не требуется, наличие очаговой непротяженной кальцификации является противопоказанием для транскатетерного эндопротезирования. Обширная кальцификация задней части кольца и некоторая степень кальцификации во внутренней и боковой частях кольца, по видимому, важны для закрепления. В то же время кальцификация передней части кольца может быть необязательной, в частности, для тех пациентов с радиационно-ассоциированным заболеванием клапана или при наличии протеза в аортальной позиции. Следует отметить, что серьезная асимметрия митрального кольца не является противопоказанием для транскатетерного протезирования при ViMAC, учитывая, что даже асимметричное собственное кольцо может стать круглым при имплантации протеза [30].

С учетом значимой разницы в уровне систолического давления между ЛЖ и ЛП при ТЭМК используется большая степень превышения диаметра протеза





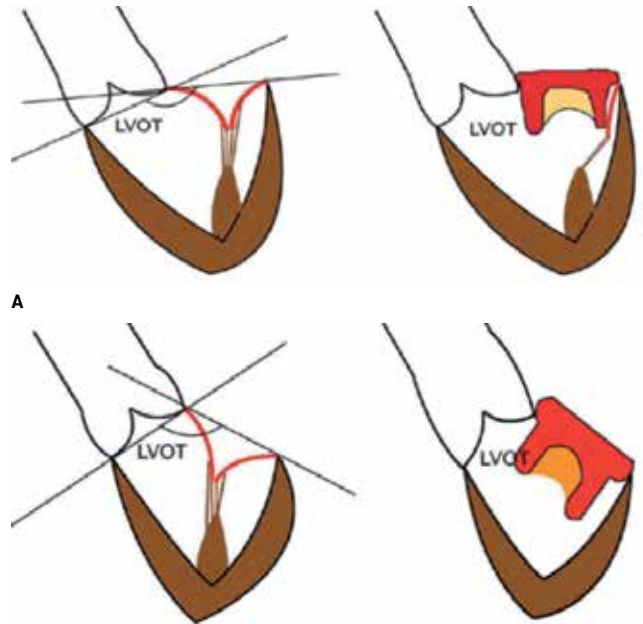
**Рис. 6.** Методология измерения диаметра нативного митрального кольца по данным МСКТ. Аорто-муральный диаметр измеряется параллельно оси ВОЛЖ, межкомиссуральный диаметр перпендикулярно [27].

**Сокращения:** AM diameter — аорто-муральный диаметр, CC — межкомиссуральный диаметр, LVOT bisecting axis — ось ВОЛЖ.

над диаметром нативного митрального кольца, чем при эндоваскулярном протезировании аортального клапана. Такой подход уменьшает вероятность поздней миграции или эмболизации протеза. По степени выраженности кальциноза митрального кольца определяется степень превышения диаметра транскатетерного протеза. Обычно превышение диаметра клапана составляет 15-25% [30]. Превышение диаметра эндоваскулярного клапана над диаметром кольца нативного клапана тем больше, чем меньше кальциноз митрального кольца.

**Оценка размера нативного кольца МК.** Как и в случае транскатетерной имплантации аортального клапана, оценка кольцевых размеров клапана имеет решающее значение для определения размера клапана при ТЭМК. Однако в отличие от аортального клапана, МК редко кальцинируется. Точный размер устройства может: 1) снизить риск чрезмерной калибровки размера клапана, что может привести к разрыву кольца или обструкции ВОЛЖ с субоптимальным сердечным выбросом; 2) уменьшить вероятность недостаточной калибровки, которые могут привести к паравальвулярной регургитации или эмболизации протеза.

Методология измерения размера нативного МК требует отдельного объемного описания и представлена в литературе [27, 31]. Коротко необходимо отметить, что при анализе МСКТ измеряются два перпендикулярных диаметра МК: аорто-муральный и межкомиссурный. Диаметр стенок аорты аналогичен переднезаднему диаметру, определенному при эхокардиографии (ЭхоКГ). Чтобы обеспечить повторяемость измерений, диаметр аортальной стенки митрального кольца измеряется вдоль линии, которая делит корень аорты на уровне митрального кольца (рис. 6). Эта линия также пересекает геометрический центр кольца. Межкомиссурный диаметр измеряется



**Б**

**Рис. 7.** Влияние аорто-митрального угла на ориентацию клапана и риск обструкции ВОЛЖ. Схематическое изображение анатомии аорты и митрального клапана. (А) Тупой аорто-митральный угол. Меньшая вероятность обструкции ВОЛЖ, т.к. хирургический протез не выступает в ВОЛЖ. (Б) Менее тупой аорто-митральный угол. Более высокая степень и вероятность обструкции ВОЛЖ, поскольку хирургический протез выступает в ВОЛЖ [32].

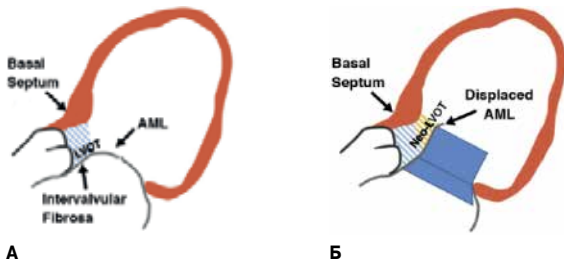
**Сокращение:** LVOT — выходной отдел левого желудочка (ВОЛЖ).

в направлении, перпендикулярном диаметру аорты и проходящем через кольцевой геометрический центр. Необходимо помнить то, что межкомиссурный диаметр часто параллелен линии кооптации створок, он не представляет длину накладывающихся створок.

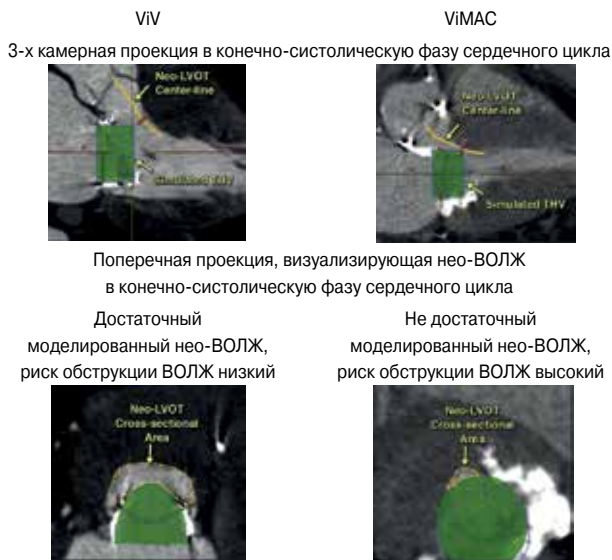
**Оценка вероятности обструкции ВОЛЖ.** Факторы, связанные с повышенным риском обструкции ВОЛЖ: небольшие ВОЛЖ и полость ЛЖ, острый аорто-митральный угол, удлинённая, утолщённая или сильно кальцинированная передняя створка МК и объемная кальцификация подклапанного аппарата [30].

Одним из важных, наиболее изученных предикторов обструкции ВОЛЖ является аорто-митральный угол, поскольку он определяет ориентацию митрального биопротеза в полости ЛЖ и, следовательно, также определяет, как транскатетерный биопротез станет лежать после VIV и VIR. Аорто-митральный угол — угол между кольцевыми плоскостями митрального и аортального клапанов (рис. 7) [32]. После хирургической замены МК имеющийся аорто-митральный угол определяет, как далеко митральный хирургический биопротез выступает в ВОЛЖ, поскольку МК является динамической структурой, возможно, что в течение сердечного цикла происходит изменение аорто-митрального угла.

Рисунок 7 демонстрирует влияние аорто-митрального угла на ориентацию клапана и риск обструкции ВОЛЖ. Таким образом:



**Рис. 8.** Схематическое изображение формирования нео-ВОЛЖ после процедуры транскатетерной имплантации МК. До протезирования (А) ВОЛЖ (LVOT) ограничен базальной частью межжелудочковой перегородки (Basal Septum), межклапанной фиброзной тканью (Intervalvular Fibrosa) и базальной частью передней створки митрального клапана (AML). Транскатетерный клапан (Б) отклоняет переднюю створку МК, тем самым удлиняя ВОЛЖ в направлении ЛЖ. Это удлинение называют нео-ВОЛЖ (Neo-LVOT), ограниченным базальной частью межжелудочковой перегородки и септально отклоненной передней створки митрального клапана [33].



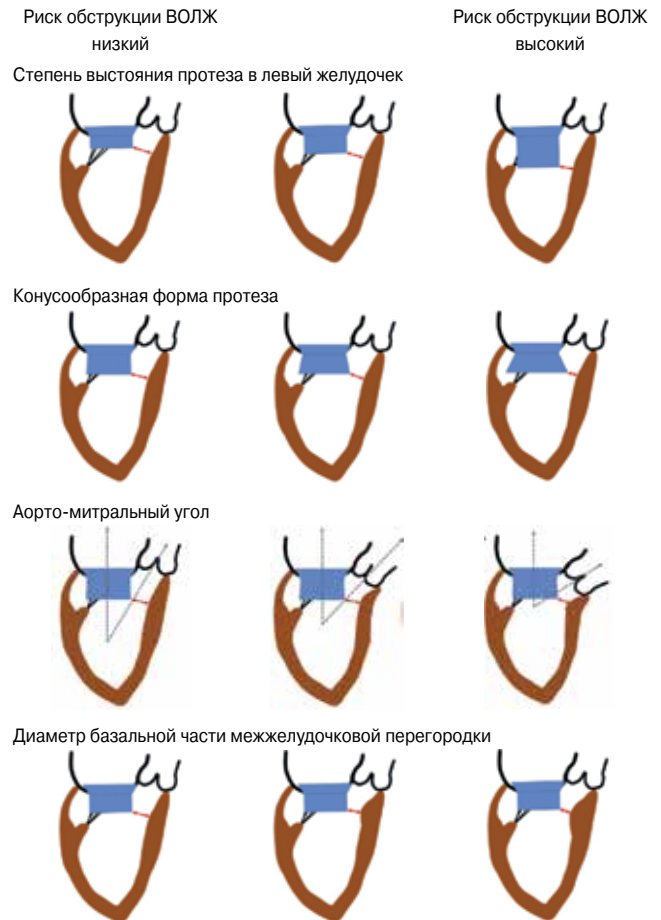
**Рис. 10.** Моделирование протезирования МК в дегенеративно измененный предварительно установленный клапан (процедура ViV) и в кальцинированный нативный клапан (процедура ViMAC). По площади нео-ВОЛЖ (Neo-LVOT) моделируется вероятность риска обструкции ВОЛЖ [33].

**Сокращение:** THV — transcatheter heat valve.

1. Если аорто-митральный угол тупой, то стойки митрального протеза будут незначительно вторгаться в ВОЛЖ. Если угол составляет  $180^\circ$  (по существу, прямая линия), то на ВОЛЖ не будет никакого влияния.

2. Если аорто-митральный угол менее тупой, то стойки митрального биопротеза будут больше лежать в ВОЛЖ, что приведет к уменьшению площади ВОЛЖ. В экстремальной ситуации, т.е. аорто-митральный угол  $90^\circ$  (по существу, под прямым углом друг к другу), стойки будут лежать в ВОЛЖ.

Транскатетерная имплантация МК при всех вариантах эндоваскулярных вмешательств (ViV, ViR, ViMAC) приводит в большинстве случаев к формированию дополнительного к нативному искусственного



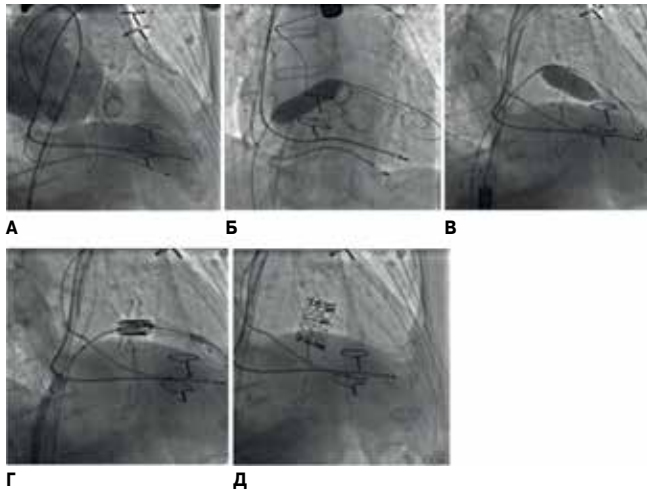
**Рис. 9.** Анатомические факторы и факторы, связанные с устройством, предрасполагающие к сужению нео-ВОЛЖ и ведущие к увеличению риска обструкции ВОЛЖ [33].

удлинения ВОЛЖ, определяемого как нео-ВОЛЖ (рис. 8) [33].

Blanke P, et al. [33] выделяют анатомические факторы и факторы, связанные с устройством, предрасполагающие к сужению нео-ВОЛЖ и ведущие к увеличению риска обструкции ВОЛЖ (рис. 9).

Моделирование транскатетерной имплантации клапана на основе МСКТ в предоперационном периоде может помочь в идентификации пациентов с повышенным анатомическим риском для небольших размеров нео-ВОЛЖ и, в конечном счете, для обструкции ВОЛЖ. Моделирование клапана выполняется путем наложения формы устройства с определенной высотой и радиусом (рис. 10) [27, 33]. Для моделирования могут использоваться специально разработанные программы (3mensio Mitral Valve (Pie Medical Imaging BV, Maastricht, Нидерланды)) [27].

Персонализация и определение возможности эндоваскулярного протезирования МК в конкретной анатомии пациента могут не учитываться, если полагаться на 2D-измерения. МСКТ и 3D-printed анализ площади нео-ВОЛЖ преодолевает ограничения тра-



**Рис. 11.** Этапы выполнения транскатетерной имплантации клапана в митральную позицию ("клапан-в-клапан") транссептальным доступом: **А** — Ранее имплантированный биологический протез в митральной позиции (стрелка); **Б** — Преддилатация МПП баллоном (10x40 мм); **В** — Баллонная преддилатация биологического протеза; **Г** — Позиционирование транскатетерного клапана Sapien XT (стрелка) в позицию митрального биопротеза; **Д** — Транскатетерный клапан Sapien XT имплантирован в биопротез МК.

диционных плоскостей 2D-визуализации. Важность применения этой технологии заключается в способности тестировать устройства в конкретной анатомии сердца *ex vivo* на предмет риска обструкции ВОЛЖ [34, 35].

#### Процедура (с использованием off label методологии)

Процедура выполняется под общей анестезией, с прямым мониторингом артериального давления, с предварительным введением электрода для временной электрокардиостимуляции. Все этапы вмешательства контролируются ЧПЭхоКГ. Нет консенсуса по антитромботической терапии периперационного сопровождения и постоперационного ведения. Наиболее часто процедура выполняется на двойной антиагрегантной терапии, до 3 мес. назначается прием варфарина, а затем антиагреганты продолжают неопределенно долго. С учетом данных о достоверном увеличении числа случаев тромбоза в течение года после эндоваскулярного протезирования митрального клапана (6,6% vs 1,6%,  $p=0,019$ ) назначение антитромботической (варфарин) терапии после операции поддерживается большинством практикующих центров [30]. После пункции МПП вводится гепарин, при этом целевой уровень активированного времени свертывания 250 сек поддерживается в течение всей процедуры.

**Пункция и катетеризация МПП.** Транссептальная пункция (ТСП) выполняется в задне-нижней части МПП для достижения более легкого доступа к МК, а при ригидной МПП в задне-слегка верхней части [36]. Среди пациентов, которым выполняется ТЭМК, нередко встречаются пожилые больные с рубцовыми и склеротическими изменениями МПП в результате

ранее выполненных вмешательств на сердце и/или после лучевой терапии. В этой ситуации утолщенная, ригидная МПП затрудняет ТСП, что в особых случаях приводит к необходимости применения хирургической электрокоагуляции через транссептальную иглу [37]. В случае, когда пункция МПП выполнена, а ригидность препятствует заведению катетера в ЛП, безопасной техникой проведения инструмента могут быть следующие: 1) проведение проводника 0,018 inch (дюйма) в легочную вену для поддержки заведения комплекса игла-катетер, или 2) выполнение дилатации МПП коронарным баллоном 2-4 мм диаметром на предварительно установленном коронарном проводнике 0,014 inch (дюйма). В нашей практике мы использовали также заведение двух проводников в полость ЛП через интрадюрсер системы пункции МПП. Один мы использовали стандартно для проведения его в ЛЖ и позиционирования на нем клапана. Второй, страховочный, применялся при выходе первого в полость правого предсердия или для дополнительной дилатации МПП при неуспешной тракции всей системы доставки с клапаном через МПП (примечание авторов статьи).

**Проведение проводника через МК.** После ТСП по проводнику, расположенному в левой верхней легочной вене, вводится катетер с управляемым кончиком (например, Agilis™ NxT steerable introducer (Abbott Cardiac Arrhythmias and Heart Failure)). Выбирается проекция, перпендикулярная кольцу митрального клапана. В большинстве случаев это правая косая с краниальным или каудальным отклонением. Кончик управляемого катетера позиционируется коаксиально потоку крови в митральном клапане и через него в полость ЛЖ вводится мягкий проводник, который с использованием диагностического катетера pig tail меняется на жесткий (например, Amplatz Super Stiff (Cook Medical, Bloomington, Indiana), Safari (Boston Scientific), Confida (Medtronic, Minneapolis, Minnesota)).

**Подготовка клапана Edwards.** Логично, что клапан на баллоне ориентируется в противоположном направлении для off label методологии ТЭМК по сравнению с on label применением при аортальном протезировании. Улучшенные характеристики клапана SAPIEN 3 (меньший профиль, увеличенная гибкость, более коаксиальное расположение, возможности извлечения, превосходящая радиальная устойчивость, уменьшение риска парапротезной регургитации) обеспечивают ему предпочтение для использования над клапаном SAPIEN XT. Для процедуры ViV предлагается увеличить расчетный объем наполнения баллона клапана на 2-3 см<sup>3</sup> [30].

**Дилатация МПП.** На жестком проводнике, после предварительной установки интрадюрсера Edwards в нижнюю полую вену, в проекцию МПП вводится баллонный катетер 12-16 мм диаметром (для клапана



SAPIEN 3 предлагается баллон 12 мм, для SAPIEN XT — 14 мм [30]) и проводится несколько дилатаций. Примерами баллонов доступных для применения в настоящее время могут быть ATLAS (Bard Peripheral Vascular, Tempe, Arizona), IMPACT (Braun, Bethlehem, Pennsylvania), Mustang (Boston Scientific).

*Доставка клапана в целевую позицию, позиционирование и имплантация.* Проведение системы доставки со смонтированным клапаном через МПП в ряде случаев сложная задача. Способы преодоления трудностей: повторная дилатация МПП баллоном большего размера по второму проводнику, введенному предварительно в полость ЛП; использование более жесткого проводника (например, Lunderquist® Extra-Stiff Wire Guide (Cook Medical, Bloomington, Indiana)); изменение направления входа системы доставки в МПП путем различных комбинаций ротации всей системы, изменения ориентации и глубины расположения жесткого проводника в полости ЛЖ.

Проведение системы доставки со смонтированным клапаном из ЛП в целевую позицию нередко представляет определенные трудности в результате не коаксиального (не соостного) расположения комплекса ко входу в МК. Препятствием служит кольцо биопротеза (при процедуре ViV), опорное кольцо (при процедуре ViR), кальцинаты в проекции митрального кольца или выраженный стенотический процесс нативного клапана (при процедуре ViMAC). Опциями преодоления трудностей доставки эндоваскулярного протеза в целевую позицию могут быть все вышеперечисленные для проведения системы через МПП, в т.ч. дилатация биопротеза или нативного клапана баллонным катетером. Финальная позиция по отношению к кольцу биопротеза или митральному кольцу: 20-30% эндоваскулярного протеза должно располагаться в ЛП, 70-80% в ЛЖ (рис. 5Д). Если визуализация окончательного расположения клапана для процедуры ViV упрощена рентгенконтрастными структурами биопротеза, то позиционирование при процедуре ViMAC базируется исключительно на данных ЧПЭхоКГ или в некоторых случаях помогают рентгенпозитивные кальцинаты нативного клапана.

Имплантация клапана выполняется на частоте электрокардиостимуляции 180-200 в мин. Один оператор корректирует позицию, манипулируя проводником и системой доставки, дугой производит очень медленное раздувание баллона (для возможной коррекции позиции клапана).

*Оценка результатов имплантации и возможная коррекция производятся при помощи ЧПЭхоКГ.* Необходимо выполнить оценку финальной позиции протеза, регургитации, градиента, подвижности створок, гемодинамических показателей дефекта МПП; и определить наличие осложнений: миграцию клапана, обструкцию ВОЛЖ, тампонаду:

- Паравальвулярная регургитация по всей окружности эндопротеза может быть устранена баллонной дилатацией. Парапротезная регургитация вследствие выраженного выстояния клапана в полость ЛП корректируется имплантацией дополнительного клапана. Выраженная транспротезная регургитация, даже после удаления проводника, может стать причиной для рассмотрения вопроса о дополнительном эндоваскулярном протезировании.

- При возникновении тяжелой гипотонии необходимо исключать тяжелую митральную регургитацию, тампонаду, обструкцию ВОЛЖ, кровотечение. В нашей практике кровотечение и нарастание митральной регургитации потребовали перевод больной на экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) с положительным клиническим результатом (см. клинический случай ниже).

- Постдилатация может потребоваться, если причиной высокого трансмитрального градиента является неполное раскрытие протеза.

- Неверное положение клапана (слишком высоко или низко) исправляется имплантацией второго протеза. При миграции устройства в полость ЛЖ оно может быть вытянуто в целевую позицию на раздутым баллоне [38] и там закреплено вторым клапаном. При миграции эндопротеза в полость ЛП некоторые авторы предлагают дислоцировать его в ушко [39] или закрепить в проекции МПП при помощи устройства Amplatzer [40]. В любом случае открытая хирургия является одной из корректирующих лечебных опций при диагностике дислокации клапана.

- Дефект МПП устраняется по классической технологии в случае, если имеется значимый лево-правый сброс ( $Q_p/Q_s \geq 1,5$ ). Созданный ятрогенный дефект МПП во время её пункции и преддилатации, как правило, с течением времени уменьшается в размерах, становясь гемодинамически не значимым или полностью закрывается спонтанно, не являясь поводом для установки окклюдера [41].

- Обструкция ВОЛЖ устанавливается при ЧПЭхоКГ, когда на фоне гемодинамических нарушений диагностируется обструкция ВОЛЖ клапаном или передней створкой нативного МК с возрастанием градиента давления на аортальном клапане  $>10$  мм рт.ст. [42]. Если высокий риск обструкции ВОЛЖ прогнозируется при начальной оценке данных компьютерной томографии и ЭхоКГ, возможно превентивное выполнение этаноловой септальной абляции [43] или рассечения передней створки МК [44]. В случае экстренной ситуации выполняется спасительная алкогольная септальная абляция [45], и даже имплантация эндоваскулярного клапана в аортальную позицию с выходом в ВОЛЖ [46].

#### Послеоперационное наблюдение

В качестве отправного исследования для сравнения с последующим периодом наблюдения рекомен-

дуются перед выпиской выполнить трансторакальную эхокардиографию (ТТЭхоКГ) или ЧПЭхоКГ или даже МСКТ. В последующем контрольная ЭхоКГ проводится через 3 мес. и далее каждые 6 мес. Оцениваются наличие тромбоза протеза, появление, усиление парапротезной регургитации, возможная незначительная дислокация клапана, особенно, после процедуры ViMAC [47, 48]. При увеличении трансмитрального градиента необходимо исключать тромбоз клапана [49]. При анемии в сочетании с паравальвулярной регургитацией необходимо проводить диагностический поиск эндокардита.

### Клинический пример ТЭМК

**Анамнез заболевания.** В 2008г пациентке А., 1935 г.р. поставлен диагноз порока МК. От предложенного оперативного лечения воздержалась. С начала 2016г отмечает снижение толерантности к физической нагрузке и прогрессирование недостаточности кровообращения. По результатам ТТЭхоКГ выявлено прогрессирование стеноза и недостаточности МК. Повторно рекомендована хирургическая коррекция порока. 16.11.2016г в условиях нормотермии без сохранения подклапанных структур выполнено протезирование МК эпоксиобработанным биологическим протезом “Юнилайн” 30-го типоразмера, аннулопластика трикуспидального клапана опорным кольцом “НеоКор” (ЗАО “НеоКор”, Кемерово, РФ) 34-го типоразмера, радиочастотная абляция по методике “Лабиринт” и лигирование ушка ЛП. Течение послеоперационного периода осложнилось сердечной недостаточностью, что потребовало пролонгированной кардиотонической поддержки, инфузии левосимендана. Проводилось дренирование плевральных полостей по поводу двустороннего гидроторакса. В качестве антикоагулянта в послеоперационном периоде был назначен дабигатрана этексилат (прадакса) 150 мг 2 раза/сут. Выписана на 23-е сут. на этап реабилитации. В последующем наблюдалась амбулаторно.

В мае 2017г по поводу персистирующей формы фибрилляции предсердий проведена электроимпульсная терапия. В августе 2017г в связи с развитием синдрома слабости синусового узла и приступами Морганьи-Адамса-Стокса имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС) “Юниор” в режиме VVIR.

В марте 2019г при плановом контрольном обследовании выявлено прогрессирование дисфункции биологического протеза МК (табл. 1) в связи с чем был рассмотрен вопрос о проведении программной реоперации. По результатам обследования, с учетом высокого хирургического риска открытого повторного вмешательства (EuroScore II 7,46%, STS Score 7,1%), принято решение об эндоваскулярном репротезировании МК.

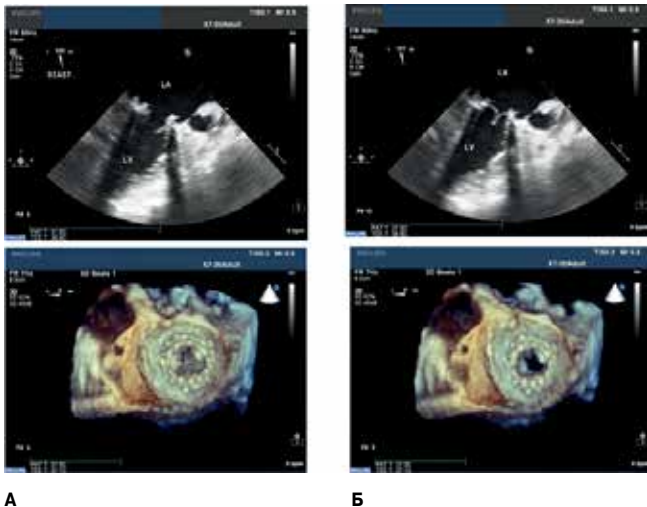
**Подготовительный этап.** 11.07.2019г пациентка А., в возрасте 83 лет, рост 156 см, масса 60 кг поступила на этап выполнения транскатетерной замены МК с диагнозом: Ревматическая болезнь сердца. Стеноз и недостаточность МК. Протезирование МК биологическим протезом “Юнилайн” 30, аннулопластика трикуспидального клапана опорным кольцом “НеоКор” 34, радиочастотная абляция, лигирования ушка ЛП (16.11.2016г). Постоянная форма фибрилляции-трепетания предсердий. Синдром слабости синусового узла. Эквиваленты МЭС. Имплантация ЭКС “Юниор” VVIR (21.08.2017г). Дегенеративная дисфункция протеза в митральной позиции, транспротезная регургитация III степени. Относительная недостаточность трикуспидального клапана. Умеренная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии =37 мм рт.ст.) ХСН IIБ. III ФК. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Сопутствует: Хроническая анемия легкой степени тяжести. Базалиома кожи боковой поверхности грудной клетки (лучевая терапия 2014г). Постхолецистэктомический синдром, холецистэктомия 2011г. Хронический панкреатит, вне обострения. Хронический пиелонефрит, не активная фаза. Хроническая болезнь почек С3а (скорость клубочковой фильтрации 54 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Варикозная болезнь. Хроническая венозная недостаточность III ст.

При записи электрокардиограммы: трепетание предсердий, нормосистолическая форма, неритмированная, с ЧСС желудочков 67-149 уд./мин, средняя 72 уд./мин; нарушение процессов реполяризации перегородки, верхушки, передне-боковой области миокарда ЛЖ, сглаженный зубец Т в отведениях V3-5; снижен вольтаж в отведениях от конечностей; эффективная работа ЭКС в режиме желудочковой стимуляции, единичные навязанные комплексы, в т.ч. сливные.

По результатам ЭхоКГ имели место удовлетворительная сократительная способность ЛЖ с ФВ 72%, дилатация ЛП и правого предсердия до 6,7 см и 5,2x4,9 см, соответственно. Правый желудочек — 1,6 см, конечный диастолический и систолический размер ЛЖ составили 5,3 и 3,1 см. Отмечено локальное уплотнение в основании створок биопротеза МК. Площадь открытия створок протеза МК составляла 3 см<sup>2</sup>, выявлялась регургитация III степени, средняя скорость потока — 112 см/сек, средний транспротезный градиент — 6 мм рт.ст. Имелись склеротические изменения аортального клапана с I степенью регургитации и максимальным градиентом 12 мм рт.ст. Также выявлена регургитация I степени на трехстворчатом клапане. Систолическое давление в легочной артерии составило 43 мм рт.ст. В правых отделах электрод ЭКС. Коронароангиография: патологии коронарных артерий не выявлено.

**Протокол процедуры “клапан-в-клапан”.** Операция выполнена в катетеризационной лаборатории при





**Рис. 12.** Показатели ЧПЭхоКГ (А) и Данные 3D ЭхоКГ (Б) после транскатетерной процедуры ViV.

использовании тотальной внутривенной анестезии и искусственной вентиляции легких. Был установлен электрод временной ЭКС в ПЖ через правую яремную вену. С целью визуализации при выполнении ТСП, а также баллонной вальвулопластики, использовался датчик ЧПЭхоКГ (рис. 10А).

С применением в качестве доступа общей бедренной вены (ОБВ) справа, с большими техническими сложностями (по причине ригидности МПП, утолщенной до 9 мм и рубцово-измененной после предшествующего вмешательства) была выполнена ТСП. Через ЛП и протез в митральной позиции в ЛЖ установлен один сверхжесткий проводник, второй — в ЛП. По проводнику, установленному через ОБВ справа, МПП, ЛП, ЛЖ установлен интродьюсер 9F, а по второму проводнику, установленному в ЛП, был заведен баллонный катетер диаметром 10 мм и длиной 40 мм для предилатации МПП (рис. 10Б) и биологического протеза (рис. 10В). Для заведения транскатетерного клапана была выполнена смена интродьюсера на 21F. В качестве митрального протеза был выбран баллон-расширяемый транскатетерный клапан Edwards SAPIEN XT размером 29 мм, который с большими техническими сложностями удалось позиционировать в митральную позицию по проводнику, установленному в ЛЖ (установлен второй интродьюсер 9F в ОБВ справа для выполнения многочисленных предилатаций МПП баллонами диаметром 14 и 16 мм; также выполнено частичное раздувание баллона системы доставки клапана и баллонная предилатация биопротеза МК) (рис. 10Г).

На фоне усугубления митральной недостаточности и кровопотери из места пункции ОБВ справа, отмечалась нестабильность гемодинамики (АД 50/30 мм рт.ст.), вследствие чего было принято решение подключения вено-артериального ЭКМО. Канюли в общей бедренной артерии и ОБВ (16 и 19F) установ-

лены пункционно. На фоне ЭКМО с производительностью 4 л/мин выполнено позиционирование и имплантация клапана в митральную позицию (рис. 10Д).

Интраоперационно выполнена ТТЭхоКГ, при которой визуализировано правильное положение клапана. Регургитация на МК снизилась до 0-I степени, также уменьшилась средняя скорость потока — 76 см/сек и средний градиент на МК — 2,3 мм рт.ст. Отмечалась диффузная гипокинезия миокарда ЛЖ и умеренное снижение сократительной способности — ФВ 47%. В МПП обнаружен дефект 1,2 см со сбросом в правое предсердие. Нарушения атриовентрикулярной проводимости и компретации параклапанных структур нет. В дальнейшем интродьюсеры из ОБВ справа удалены, место доступа прошито нитками с созданием компрессии узловыми швами. Наложена давящая повязка с сохраненным кровотоком в конечности. Производительность ЭКМО снижена до 2,5 л/мин. Поскольку на левой нижней конечности с установленными канюлями ЭКМО сатурация не определялась, было принято решение об установке интродьюсера в общей бедренной артерии справа для подключения его к контуру кровообращения с целью купирования ишемии. При стабильных показателях гемодинамики пациентка переведена в отделение анестезиологии и реанимации на искусственной вентиляции легких на фоне ЭКМО.

**Послеоперационный период.** В послеоперационном периоде в связи с низким уровнем гемоглобина (61 г/л) проведена гемотрансфузия эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы. В последующем уровень гемоглобина составил 100 г/л. На 3-е сут. после операции состояние пациентки стабильное, произведено отключение от искусственной вентиляции легких (с удовлетворительным газовым составом ( $SpO_2 = 97\%$ ) и ЭКМО с удалением канюль в условиях операционной. Неврологический дефицит отсутствовал, стабильная гемодинамика сохранялась на фоне умеренной инотропной поддержки. ТТЭхоКГ, выполненное в динамике, продемонстрировало увеличение средней скорости потока через МК с 76 до 122 см/сек, увеличение среднего градиента на МК с 2,3 до 6,7 мм рт.ст., уменьшение дефекта в МПП с 1,2 до 0,8 см (лево-правый сброс гемодинамически не значимый, соотношение  $Q_p/Q_s$  1,0), диффузная гипокинезия отсутствовала, показания ФВ и регургитации на МК без изменений. На 8-е сут. после операции пациентка переведена из отделения реанимации в профильное отделение, на 22-е сут. — выписана из стационара. Результаты ЧПЭхоКГ и ТТЭхоКГ с 3D реконструкцией продемонстрировали удовлетворительные результаты (рис. 12). Коаптация створок и их открытие достаточны. Данных за наличие парапротезной фистулы нет. На амбулаторном этапе назначены: аторваста-

тин 40 мг, бисопролол 2,5 мг, спиронолактон 25 мг, торасемид 20 мг, аписабан 2,5 мг 2 раза/сут. и пантопразол 20 мг/сут.

*Данные контрольного обследования (через 5 мес.).* Контрольный осмотр пациентки осуществлен в конце ноября 2019г. Жалобы на боль средней интенсивности в левом бедре при ходьбе на 70-100 м. Передвигается с тростью. Одышки, отеков нет. Нормотермия. Объективно: в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Хрипов нет. Частота дыхания 16 в мин. Тоны сердца ясные, аритмичные, ЧСС 72 в мин. Шумы отсутствуют. Недостаточность кровообращения по Василенко-Стражеско — I-ой стадии и в пределах II-го функционального класса NYHA. Отеков, трофических расстройств нет. Пульс на правой нижней конечности хорошего наполнения на всех уровнях, слева — на общей бедренной артерии удовлетворительный, на подколенной артерии нитевидный, на артериях стопы не определяется. ЭКГ: нормосистолическая форма трепетания предсердий с ЧСС для желудочков в среднем 82 уд./мин. Эффективная работа ЭКС.

ТТЭхоКГ: в динамике отмечено снижение ФВ до 39%, уменьшение средней скорости потока через МК со 122 до 102 см/сек, уменьшение среднего градиента на МК с 6,7 до 5 мм рт.ст., дефект МПП прежних размеров, диффузная гипокинезия миокарда, транс- и парапротезная регургитация на протезе МК отсутствует.

### Литература/References

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
2. Coffey S, Cairns BJ, lung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart*. 2016;102:75-85. doi:10.1136/heartjnl-2014-307020.
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, 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.
4. Sharifulin RM, Bogachev-Prokofiev AV, Zhuravleva IYu, et al. Results of transcatheter mitral valve replacement. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(11):137-44. (In Russ.) Шарифулин Р.М., Богачев-Прокофьев А.В., Журавлева И.Ю. и др. Результаты транскатетерного протезирования митрального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(11):137-44. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-137-144.
5. Paradis JM, Del Trigo M, Puri R, Rodés-Cabau J. Transcatheter Valve-in-Valve and Valve-in-Ring for Treating Aortic and Mitral Surgical Prosthetic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(18):2019-37. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.015.
6. Vohra HA, Whistance RN, Roubelakis A, et al. Outcome after redo-mitral valve replacement in adult patients: a 10-year single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14:575-9. doi:10.1093/icvts/ivs005.
7. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Loardi C, et al. Very late outcomes for mitral valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: 25-year follow-up of 450 implantations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:2004-11.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.02.050.
8. Papadopoulos N, Dietrich M, Christodoulou T, et al. Midterm survival after decalcification of the mitral annulus. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1143-7. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.12.041.
9. Eleid MF, Cabalka AK, Williams MR, et al. Percutaneous Transvenous Transseptal Transcatheter Valve Implantation in Failed Bioprosthetic Mitral Valves, Ring Annuloplasty, and Severe Mitral Annular Calcification. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(11):1161-74. doi:10.1016/j.jcin.2016.02.041.
10. Eleid MF, Whisenant BK, Cabalka AK, et al. Early Outcomes of Percutaneous Transvenous Transseptal Transcatheter Valve Implantation in Failed Bioprosthetic Mitral Valves, Ring Annuloplasty, and Severe Mitral Annular Calcification. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(19):1932-42. doi:10.1016/j.jcin.2017.08.014.
11. Yoon SH, Whisenant BK, Bleiziffer S, et al. Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *Eur Heart J*. 2019;40(5):441-51. doi:10.1093/eurheartj/ehy590.
12. Overtchouk P, Piazza N, Granada J, et al. Advances in transcatheter mitral and tricuspid therapies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):1. doi:10.1186/s12872-019-01312-3.
13. Webb JG, Murdoch DJ, Boone RH, et al. Percutaneous Transcatheter Mitral Valve Replacement: First-in-Human Experience With a New Transseptal System. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1239-46. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.065.
14. Modine T, Vahl TP, Khaliq OK, et al. First-in-Human Implant of the Cephea Transseptal Mitral Valve Replacement System. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(9):e008003. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008003.
15. Søndergaard L, De Backer O, Franzen OW, et al. First-in-Human Case of Transfemoral CardIQ Mitral Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(7):e002135. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002135.
16. Cullen MW, Cabalka AK, Alii OO, et al. Transvenous, antegrade Melody valve-in-valve implantation for bioprosthetic mitral and tricuspid valve dysfunction: a case series in children and adults. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2013;6:598-605.
17. Fassa AA, Himbert D, Brochet E, et al. Transseptal transcatheter mitral valve implantation for severely calcified mitral stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:696-7. doi:10.1016/j.jcin.2013.12.204.
18. Søndergaard L, Brooks M, Ihlemann N, et al. Transcatheter mitral valve implantation via transapical approach: an early experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(6):873-8. doi:10.1093/ejcts/ezu546.
19. Ussia GP, Quadri A, Cammalleri V, et al. Percutaneous transfemoral-transseptal implantation of a second-generation CardIQ mitral valve bioprosthesis: first procedure description and 30-day follow-up. *EuroIntervention*. 2016;11:1126-31. doi:10.4244/EIJY15M09\_01.
20. Taramasso M, Gavazzoni M, Nickenig G, Maisano F. Transcatheter mitral repair and replacement: which procedure for which patient? *EuroIntervention*. 2019;15(10):867-74. doi:10.4244/EIJ-D-19-00743.
21. De Bonis M, Ferrara D, Taramasso M, et al. Mitral replacement or repair for functional mitral regurgitation in dilated and ischemic cardiomyopathy: is it really the same? *Ann Thorac Surg*. 2012;94:44-51. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.01.047.

### Заключение

ТЭМК — технология будущего в лечении больных митральным пороком сердца, которая имеет преимущество над трансапискальным подходом за счет меньшей инвазивности. Если методология off label применения клапанов SAPIEN в митральную позицию детально описана и широко обсуждаются результаты ее применения, то использование специально разработанных клапанов для транссептальной технологии проходит только этап первого применения у человека. Применение конструкций SAPIEN, предназначенных для аортальных клапанов при вмешательствах ViV, демонстрирует хорошие результаты, а при процедурах ViR и ViMAC ассоциируется с высокой смертностью и осложнениями. ТЭМК — технически сложное для исполнения вмешательство. К этапам особой сложности в выполнении метода можно отнести пункцию МПП, проведение инструментария, содержащего клапан, через МПП и заведение всей конструкции в целевую позицию. Тщательное планирование процедуры, включающее детальную предоперационную инструментальную оценку, педантичное выполнение всех этапов вмешательства, знание возможных осложнений и путей их коррекции являются залогом успешного ТЭМК.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

22. Dayan V, Soca G, Cura L, Mestres CA. Similar survival after mitral valve replacement or repair for ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:758-65. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.10.044.
23. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2016;374:344-53. doi:10.1056/NEJMoa1512913.
24. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379:2297-306. doi:10.1056/NEJMoa1805374.
25. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al.; COAPT Investigators. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;379:2307-18. doi:10.1056/NEJMoa1806640.
26. Baldetti L, Melillo F, Beneduce A, et al. Transcatheter Mitral Valve Implantation: Who are we Treating and What may we Expect? *Am J Cardiol.* 2019;123:1884-5. doi:10.1016/j.amjcard.2019.02.048.
27. Theriault-Lauzier P, Mylotte D, Dorfmeister M, et al. Quantitative multi-slice computed tomography assessment of the mitral valvular complex for transcatheter mitral valve interventions part 1: systematic measurement methodology and inter-observer variability. *EuroIntervention.* 2015;11:e1011-20. doi:10.4244/EIJY15M11\_09.
28. Bapat V. Valve-in-valve apps: why and how they were developed and how to use them. *EuroIntervention.* 2014;10 Suppl U:U44-51. doi:10.4244/EIJV10SUA7.
29. Bapat V, Attia R, Thomas M. Effect of valve design on the stent internal diameter of a bio-prosthetic valve: a concept of true internal diameter and its implications for the valve-in-valve procedure. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2014;7:115-27. doi:10.1016/j.jcin.2013.10.012.
30. Urena M, Himbert D, Brochet E, et al. Transseptal Transcatheter Mitral Valve Replacement Using Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valves A Step-by-Step Approach. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2017;10:1905-19. doi:10.1016/j.jcin.2017.06.069.
31. Blanke P, Dvir D, Cheung A, et al. Mitral annular evaluation with CT in the context of transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol Img.* 2015;8:612-5. doi:10.1016/j.jcmg.2014.07.028.
32. Bapat V, Pirone F, Kapetanakis S, et al. Factors influencing left ventricular outflow tract obstruction following a mitral valve- in-valve or valve-in-ring procedure, part 1. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86:747-60. doi:10.1002/ccd.25928.
33. Blanke P, Naoum C, Dvir D, et al. Predicting LVOT obstruction in transcatheter mitral valve implantation: concept of the neo-LVOT. *J Am Coll Cardiol Img.* 2017;10:482-5. doi:10.1016/j.jcmg.2016.01.005.
34. Wang DD, Eng M, Greenbaum A, et al. Predicting LVOT obstruction after TMVR. *J Am Coll Cardiol Img.* 2016;9:1349-52. doi:10.1016/j.jcmg.2016.01.017.
35. Ren B, Rahhab Z, von der Thülen J, et al. Transcatheter Lotus valve implantation in a stenotic mitral valve. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9:e215-7.
36. Vahanian A, Himbert D, Brochet E. Transseptal puncture. In: Di Mario C, Dangas GD, Barlis P, editors. *Interventional Cardiology: Principles and Practice.* London: Wiley-Blackwell 2011:383-93. doi:10.1002/9781118983652.ch62.
37. Maisano F, La Canna G, Latib A, et al. Transseptal access for MitraClip procedures using surgical diathermy under echocardiographic guidance. *EuroIntervention.* 2012;8:579-86. doi:10.4244/EIJV8I5A89.
38. Fassa AA, Himbert D, Vahanian A. Mechanisms and management of TAVR-related complications. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:685-95. doi:10.1038/nrcardio.2013.156.
39. Fassa AA, Himbert D, Brochet E, et al. Emergency transseptal transcatheter mitral valve-invalve implantation. *EuroIntervention.* 2013;9:636-42. doi:10.4244/EIJV9I5A101.
40. Guerrero M, Wang DD, O'Neill W. Percutaneous rescue of an embolized valve after transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2017;10:627-9. doi:10.1016/j.jcin.2017.01.020.
41. Naksuk N, Asirvatham SJ. Iatrogenic atrial septal defect: reassurance or inquisitiveness. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018;52(2):137-40. doi:10.1007/s10840-018-0369-4.
42. Stone GW, Vahanian AS, Adams DH, et al. Clinical trial design principles and endpoint definitions for transcatheter mitral valve repair and replacement: part 1: clinical trial design principles: a consensus document from the Mitral Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:278-307. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.046.
43. Wang DD, Guerrero M, Eng MH, et al. Alcohol Septal Ablation to Prevent Left Ventricular Outflow Tract Obstruction During Transcatheter Mitral Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2019;12:1268-79. doi:10.1016/j.jcin.2019.02.034.
44. Khan JM, Bch BM, Babaliaros VC, et al. Anterior Leaflet Laceration to Prevent Ventricular Outflow Tract Obstruction During Transcatheter Mitral Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2521-34. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.076.
45. Guerrero M, Wang DD, Himbert D, et al. Short-term results of alcohol septal ablation as a bail-out strategy to treat severe left ventricular outflow tract obstruction after transcatheter mitral valve replacement in patients with severe mitral annular calcification. *Catheter Cardiovasc Interv. Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2017;90(7):1220-6. doi:10.1002/ccd.26975.
46. Taramasso M, Nietlispach F, Schmid M, Maisano F. Corevalve Evolut R implantation to treat severe left ventricle outflow tract obstruction following mitral valve-in-ring: first-in-man report. *Eur Heart J.* 2016;37:317. doi:10.1093/eurheartj/ehv617.
47. Nguyen A, Urena M, Himbert D, et al. Late displacement after transcatheter mitral valve replacement for degenerative mitral valve disease with massive annular calcification. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9:1633-4. doi:10.1016/j.jcin.2016.05.033.
48. Bapat VV, Khaliel F, Ihleberg L. Delayed migration of Sapien valve following a transcatheter mitral valve-in-valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83:E150-4. doi:10.1002/ccd.25076.
49. Capretti G, Urena M, Himbert D, et al. Valve thrombosis after transcatheter mitral valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1814-5. doi:10.1016/j.jacc.2016.07.757.

## Сроки назначения двойной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме: проблема доступности коронарного шунтирования для пациентов

Головина Т. С., Неверова Ю. Н., Тарасов Р. С.

Целесообразность максимально раннего назначения двойной антитромбоцитарной терапии в группе пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, где доминирующей стратегией лечения является чрескожное коронарное вмешательство, определено и доказано: оно улучшает результаты лечения посредством снижения рисков неблагоприятных ишемических событий, включая тромбоз стента и инфаркт миокарда.

В настоящей статье приводится детальный анализ доказательной базы и актуальных рекомендаций по обоснованности и срокам назначения двойной антитромбоцитарной терапии при различных формах острого коронарного синдрома. Делается акцент на противоречиях, касающихся раннего назначения двойной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Приводится обоснование назначения двойной антитромбоцитарной терапии при данной патологии только после выполнения коронарографии и определения стратегии реваскуляризации, что должно увеличить доступность операции коронарного шунтирования для пациентов.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, двойная антитромбоцитарная терапия, коронарное шунтирование, сроки назначения антиагрегантов.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Головина Т. С. — к.м.н., врач кардиолог кардиохирургического отделения, ORCID: 0000-0002-9007-9108, Неверова Ю. Н.\* — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения, м.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0001-7016-0518, Тарасов Р. С. — д.м.н., зав. лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0003-3882-709X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yuli4cka.n@yandex.ru

ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСнST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОШ — отношение шансов, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

**Рукопись получена** 30.03.2020

**Рецензия получена** 05.05.2020

**Принята к публикации** 21.05.2020



**Для цитирования:** Головина Т. С., Неверова Ю. Н., Тарасов Р. С. Сроки назначения двойной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме: проблема доступности для пациентов коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3812. doi:10.15829/1560-4071-2020-3812

## Timing of dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome: a problem of coronary artery bypass grafting accessibility for patients

Golovina T. S., Neverova Yu. N., Tarasov R. S.

The feasibility of dual antiplatelet therapy as early as possible in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome, where percutaneous coronary intervention is recommended, has been proven: it improves treatment outcomes by reducing the risk of adverse ischemic events, including stent thrombosis and myocardial infarction.

This article provides a detailed analysis of the evidence data and current recommendations on the validity and timing of dual antiplatelet therapy for acute coronary syndrome. The emphasis is made on the controversy regarding the early dual antiplatelet therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. The rationale for using dual antiplatelet therapy only after coronary angiography and determining the revascularization strategy is described, which should increase the accessibility of coronary artery bypass graft surgery for patients.

**Key words:** acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, coronary artery bypass grafting, timing of antiplatelet therapy.

**Relationships and Activities:** none.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Golovina T. S. ORCID: 0000-0002-9007-9108, Neverova Yu. N.\* ORCID: 0000-0001-7016-0518, Tarasov R. S. ORCID: 0000-0003-3882-709X.

\*Corresponding author: yuli4cka.n@yandex.ru

**Received:** 30.03.2020 **Revision Received:** 05.05.2020 **Accepted:** 21.05.2020

**For citation:** Golovina T. S., Neverova Yu. N., Tarasov R. S. Timing of dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome: a problem of coronary artery bypass grafting accessibility for patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3812. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3812

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) (ацетилсалициловая кислота в сочетании с ингибитором рецепторов P2Y<sub>12</sub>) является основой для лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС)

независимо от того, подвергаются ли они инвазивному вмешательству или им проводится медикаментозная терапия. Актуальные рекомендации по анти-тромбоцитарной терапии при ОКС говорят о том, что



терапия тикагрелором/клопидогрелом при инвазивном подходе (чрескожное коронарное вмешательство, ЧКВ) должна начинаться как можно раньше (Класс рекомендаций IIA) [1].

Известно, что при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (ОКСпST), подавляющее количество пациентов являются кандидатами для выполнения первичного ЧКВ в кратчайшие сроки, поэтому раннее назначение ДАТ таким пациентам необходимо, в т.ч. и для профилактики тромбоза стента. В отличие от пациентов с ОКСпST, пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) являются более разнородной группой больных, представляющих большие сложности при выборе оптимальной стратегии реваскуляризации, которая может включать не только ЧКВ, но и коронарное шунтирование (КШ). Доля пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и/или стенозом ствола левой коронарной артерии в этой группе пациентов превышает 50%, что позволяет рассматривать КШ в качестве целесообразного способа реваскуляризации, в особенности, при выраженности коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX Score  $\geq 23$  баллов и при сахарном диабете [2]. Назначение ДАТ пациентам с ОКСбпST до выполнения коронароангиографии (КАГ) и определения тактики лечения, приводит к существенному возрастанию рисков геморрагических осложнений в случае выбора КШ, как наиболее целесообразной опции реваскуляризации. Более того, в реальной клинической практике назначенная пациенту ДАТ нередко может быть дополнительным аргументом для отказа в выполнении КШ, в то время как ЧКВ далеко не во всех случаях является оправданным способом реваскуляризации.

В связи с вышеизложенным закономерно возникает вопрос о том, насколько в действительности рутинное назначение ДАТ пациентам с ОКСбпST до выполнения КАГ и определения оптимальной стратегии реваскуляризации целесообразно в отношении соблюдения баланса между снижением тромботических рисков, с одной стороны, и возрастанием геморрагических рисков при уменьшении доступности операции КШ, с другой.

#### **Доказательная база преимуществ раннего назначения ДАТ при ОКС**

Современные тенденции определяют стратегию, при которой дезагрегантные препараты (как правило, ингибиторы рецептора P2Y<sub>12</sub>) назначаются пациентам с ОКС перед выполнением КАГ. Это может быть в машине скорой помощи (догоспитальный этап), в приемном отделении, кардиологическом отделении или даже в рентген-операционной перед КАГ.

Stojkovic S в своем исследовании доказал, что выраженная активация тромбоцитов крови происхо-

дит именно в острой фазе ОКС. Кроме того, сама процедура ЧКВ активирует тромбоциты. Потому ДАТ уменьшает развитие периперационного инфаркта миокарда (ИМ), снижает риск развития интраоперационного и острого тромбоза стента, снижает риски ишемических осложнений при ожидании пациентами операции КШ [3].

По мнению Patti G, et al. [4, 5], назначение нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг после КАГ и предварительно перед проведением ЧКВ, ввиду медленного влияния клопидогрела на агрегацию тромбоцитов, может привести к возрастанию риска тромбоза стента к окончанию инвазивной процедуры. Основываясь на этом, авторы высказываются о целесообразности предварительного назначения клопидогрела. Стратегия предварительного назначения клопидогрела отражена и в исследованиях ISAR-REACT. В ходе большинства исследований стандартно назначалась высокая нагрузочная доза клопидогрела (600 мг) не менее чем за 2 ч до инвазивной процедуры. Применение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов P<sub>2b</sub>/P<sub>3a</sub> не привело к снижению риска развития тромботических осложнений и улучшению результатов. В исследованиях ISAR-REACT2 (оценивались пациенты с ОКС без повышения уровня биомаркеров некроза, перенесшие ЧКВ) [6, 7] и ISAR-REACT4 (пациентов с ОКСбпST, подвергшихся ЧКВ [8] (абциксимаб + нефракционированный гепарин по сравнению с бивалирудином) было показано, что абциксимаб не улучшал результатов, что косвенно поддерживало целесообразность раннего назначения ингибиторов P2Y<sub>12</sub>.

Возникает очевидный вопрос о возможности мониторингирования функции тромбоцитов для соблюдения баланса между снижением рисков ишемических осложнений, с одной стороны, и геморрагическими рисками, с другой. Известно большое количество тестов, оценивающих маркеры агрегации тромбоцитов (анализ VerifyNow, агрегатометрия импеданса) или адгезию тромбоцитов при высоком напряжении сдвига (анализатор функции тромбоцитов-100), вязкоупругостные измерения (тромбоэластография, картирование тромбоцитов), проточная цитометрия и оценка метаболитов тромбоксана. Wadowski P провел исследование, в котором оценивали степень агрегации тромбоцитов путем стимуляции взаимодействия с аденозиндифосфатом, арахидоновой кислотой, коллагеном, эпинефрином и пептидом, активирующим рецептор тромбина-6, у 323 пациентов, получавших двойную дезагрегантную терапию с ежедневным приемом аспирина (100 мг/сут.) и клопидогрела (75 мг/сут.) — группа 1, аспирина и прасугрела (10 мг/сут.) — группа 2, или аспирина и тикагрелора (180 мг/сут.) — группа 3. В 1-й группе 69 пациентов (27%) получали постоянную терапию клопидогрелом (75 мг/сут.) и не получали

нагрузочной дозы, 115 пациентов (44,9%) приняли нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг за 24 ч до вмешательства и 72 пациента (28,1%) приняли нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг/сут. процедуры не менее чем за 2 ч до вмешательства. В этой группе выполнялось плановое ЧКВ со стентированием. В группе 2 и 3 выполнялось срочное ЧКВ по поводу ОКС. Во 2-й группе все пациенты получили 60 мг прасугрела, а затем прасугрела 10 мг/сут., а в 3-й группе — 180 мг тикагрелора, а затем 90 мг тикагрелора 2 раза/сут. Наибольшая агрегация отмечена при стимуляции арахидоновой кислотой (клопидогрел 36,5%; прасугрел/тикагрелор 100%) и аденозиндифосфатом (клопидогрел 21,7%; прасугрел/тикагрелор 100%). Наименьшая агрегация наблюдалась после стимуляции взаимодействия тромбоцитов с коллагеном и пептидом, активирующим рецептор тромбоина-6, у пациентов, получавших клопидогрел, и после стимуляции тромбоцитов коллагеном и адреналином у пациентов, получавших прасугрел и тикагрелор. Автор делает вывод о том, что пути активации тромбоцитов, которые не ингибируются стандартной антитромбоцитарной терапией, позволяют персистировать тромбоцитам и могут быть ответственными за неблагоприятные ишемические события [9, 10].

Рандомизированные исследования по этому вопросу пришли к неутешительному мнению. Имеющиеся результаты не демонстрируют пользы от мониторинга функции тромбоцитов при выявлении пациентов с недостаточным или избыточным ответом на ДАТ. Соответственно, оценка функции тромбоцитов не может быть рекомендована для управления ДАТ. Такой подход может быть полезным только в определенных ситуациях (например, у пациентов с повторными неблагоприятными кардиоваскулярными событиями) если результаты могут изменить стратегию лечения. Это также может быть полезно для пациентов, ожидающих выполнения КШ и принимающих ДАТ [1].

Логично предположить, что раннее применение ингибиторов  $P2Y_{12}$  (до КАГ и проведения ЧКВ) снизит риск развития ишемических осложнений, но не стоит забывать тот факт, что для наступления эффекта ДАТ необходимо не менее 30–60 мин для достижения ингибирования тромбоцитов. Выбор оптимального временного интервала для назначения антитромбоцитарной терапии осложняется и тем, что тромбоциты принимают участие не только в первичном гемостазе, но и являются медиаторами ишемических осложнений, а уровень гипoaггрегации (ингибирования тромбоцитов) в момент проведения ЧКВ коррелирует с рисками возникновения таких осложнений, как тромбообразование и кровотечения [11].

По результатам исследования PLATO [12], включающего 18624 больных с ОКСбпST и ОКСпST, рандомизированных в группу тикагрелора или группу

клопидогрела (300–600 мг нагрузочная доза), независимо от выбранной стратегии лечения (инвазивные вмешательства — ЧКВ или КШ или неинвазивное лечение) было выявлено, что тикагрелор достоверно снижал риск развития ишемических осложнений (9,8 и 11,7%, соответственно; отношение шансов (ОШ) 0,84 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,77 до 0,92) по сравнению с клопидогрелом. Оценивались стандартные первичные конечные точки. Не было выявлено статистически значимой разницы по частоте крупных кровотечений (как связанных, так и не связанных с КШ) (11,6% vs 11,2%; ОШ 1,04 при 95% ДИ от 0,95 до 1,13), но отмечено увеличение частоты кровотечений, не связанных с проведением КШ, на фоне терапии тикагрелором (4,5 и 3,8%, соответственно; ОШ 1,19 при 95% ДИ от 1,02 до 1,38). Дизайн исследования не учитывал предварительное лечение дезагрегантами, поэтому все пациенты получали исследуемый препарат перед ЧКВ, и интервал времени от приема препарата до инвазивной процедуры составил в среднем 0,25 ч при ОКСпST и 3,6–3,9 ч при ОКСбпST. По результатам исследования PLATO [12, 13] рекомендовано применять тикагрелор для пациентов с умеренным и высоким риском развития ишемических осложнений независимо от начальной стратегии лечения, включая лечение клопидогрелом.

Имеющаяся в литературе существенная доказательная база, свидетельствующая о пользе раннего назначения ДАТ при ОКСпST, нашла отражение в рекомендациях Американской ассоциации кардиологов по лечению пациентов с ОКСпST 2016г. В них предписывается назначать ингибиторы  $P2Y_{12}$  как можно раньше или во время первичного ЧКВ (класс IB). Однако при использовании слова “или” в руководящих указаниях не указывается, предпочтительнее ли “как можно раньше”, чем “во время первичного ЧКВ” [14].

Основной проблемой, которая стоит перед кардиологами при назначении ДАТ, является соблюдение баланса между нивелированием риска ишемических осложнений при снижении риска кровотечений. Reddy S в своем исследовании сравнил затраты на пациентов при ОКСбпST благодаря исследованию Monte Carlo simulation. Группы были сформированы в зависимости от режима дезагрегантной терапии: двойная (ацетилсалициловая кислота в сочетании с ингибиторами  $P2Y_{12}$ ) или тройная (с добавлением ингибиторов  $Gp IIb/IIIa$ ). Каждая группа принимала препараты в рамках стратегии “pretreatment angiography”, т.е. до определения стратегии лечения: ЧКВ, КШ, консервативная тактика. Оценивались основные неблагоприятные кардиоваскулярные события, кровотечение в течение 30 дней. Результат оказался ожидаемым: двойная и тройная дезагрегантная терапия одинаково хорошо снижала риск ишемических сердечно-сосудистых событий, но при этом повы-

шался риск кровотечений (ЧКВ 3,74% и КШ 6,15% при ДАТ; ЧКВ 5,96% и КШ 53% при тройной терапии). Объяснить эти данные можно тем, что ингибиторы Gr IIb/IIIa по-прежнему играют важную роль в лечении пациентов с ОКС, но применение их оправдано только в тех случаях, когда риск развития ишемии значительно превышает риск кровотечения. Автор не указывает, в какие именно сроки после выполнения КАГ выполнялось КШ, но при использовании ДАТ количество кровотечений при выполнении КШ и ЧКВ было не столь значительным [15].

Таким образом, существует убедительная доказательная база, свидетельствующая о целесообразности раннего (перед выполнением КАГ) назначения ДАТ в группе пациентов с ОКСпST, где доминирующей стратегией лечения является ЧКВ. Как можно более раннее назначение ДАТ пациентам с ОКСпST улучшает результаты лечения посредством снижения рисков неблагоприятных ишемических событий, включая тромбоз стента и ИМ. В то же время вопрос о целесообразности раннего назначения ДАТ пациентам с ОКСбпST, в значительной части случаев, являющихся кандидатами для выполнения КШ, менее однозначен. Далее будет представлена доказательная база, свидетельствующая о наличии противоречий в данном вопросе и демонстрирующая ряд преимуществ отсроченного назначения ДАТ при ОКСбпST.

#### **Доказательная база преимуществ назначения ДАТ при ОКС после выполнения КАГ и определения стратегии реваскуляризации миокарда**

Обратная сторона раннего (до выполнения КАГ) назначения ДАТ пациентам с ОКСбпST состоит в том, что у значительного количества пациентов с ОКСбпST при многососудистом и/или стволовом поражении коронарных артерий с показателем SYNTAX Score  $\geq 23$  баллов, при диффузном кальцинированном поражении венечных сосудов, сахарном диабете возникает потребность в срочном КШ. Для плановой кардиохирургии вопрос решен: рекомендации говорят о том, что отмена тикагрелора должна быть не менее чем за 3 дня, клопидогрела не менее чем за 5 дней, а прасугрела — за 7 дней до планируемого оперативного вмешательства (Класс IIa) [2, 16]. Однако в случаях, когда речь идет о пациентах с ОКСбпST крайне высокого или высокого риска (в данных ситуациях реваскуляризация должна быть выполнена в течение 2 ч и 24 ч, соответственно), отменить антиагреганты заранее для снижения риска геморрагических осложнений невозможно. Возникает вопрос о том, насколько действительно с точки зрения соотношения пользы и рисков в рутинной практике оправдано раннее назначение ДАТ пациентам, в значительном числе случаев являющихся кандидатами для выполнения полной реваскуляризации миокарда при помощи КШ.

Известно, что после назначения нагрузочной дозы ингибиторов  $P2Y_{12}$ , максимальный уровень ингибирования тромбоцитов обычно наблюдается в течение нескольких часов. В частности, для клопидогрела начало эффекта происходит через 2–6 ч, для прасугрела через 30 мин — 4 ч, для тикагрелора через 30 мин — 2 ч, для кангрелора через 2 мин [17]. Таким образом, можно предположить, что за счет быстрого начала действия современных препаратов нагрузочную дозу можно отложить до того момента, как будет известна коронарная анатомия. Следует отметить, что рандомизированные исследования для приема прасугрела доступны только для пациентов с ОКСбпST, а терапия тикагрелором изучалась в основном у пациентов с ОКСпST.

Прасугрел — один из наиболее эффективных ингибиторов рецепторов  $P2Y_{12}$  с необратимым механизмом действия. В ходе исследования TRITON-TIMI 38 сравнивалась эффективность прасугрела и клопидогрела у пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ. Исследование включало 13608 пациентов с ОКС, в т.ч. пациентов с нестабильной стенокардией, ОКСбпST и ОКСпST. Исследование доказало, что прасугрел при назначении непосредственно перед ЧКВ снижал риск развития ишемических осложнений на 9,9% по сравнению с клопидогрелом 12,1% (ОШ 0,81 при 95% ДИ от 0,73 до 0,90 для первичной комбинированной конечной точки исследования), что сопровождалось повышенным риском больших кровотечений (2,4 и 1,8%, соответственно; ОШ 1,32 при 95% ДИ от 1,03 до 1,68;  $p < 0,05$ ). Данное исследование имело ряд ограничений, связанных со следующими факторами: большинству пациентов назначали лечение (прасугрел и клопидогрел) только после КАГ, непосредственно перед ЧКВ (и даже пациенты ОКСпST получали исследуемый препарат во время проведения ЧКВ), а сравниваемый препарат клопидогрел назначался в дозе 300 мг, а не 600 мг, которая являлась уже предпочтительной в клинической практике на момент проведения исследования [18, 19].

В двух других известных рандомизированных исследованиях наравне с другими параметрами оценивался и прием антиагрегантных препаратов до проведения КАГ: тикагрелор у пациентов с ОКСпST (ATLANTIC), и ACCOAST у пациентов с ОКСбпST — применение прасугрела, где когорты пациентов была разделена на временные промежутки до лечения (от 0,1 до 2,5 ч, от 2,5 до 3,9 ч, от 3,9 до 13,6 ч и  $> 13,6$  ч). Было установлено, что ни одна из конечных точек не зависела от времени приема препарата. Кроме того, отсрочка в приеме прасугрела (после проведения КАГ) не повлияла на частоту кровотечений при инвазивном подходе ( $p = 0,37$ ) [20, 21]. Таким образом, исследование показало, что предварительное (перед проведением инвазивного вмешательства КАГ/ЧКВ) назначение прасугрела при ОКСбпST не только непо-

лезно, но даже оказалось небезопасным по сравнению с назначением прасугрела непосредственно перед ЧКВ. Остается открытым вопрос о том, можно ли экстраполировать полученные результаты о назначении прасугрела на другие ингибиторы рецепторов  $P2Y_{12}$ , поскольку аналогичные сведения для пациентов с ОКСбпСТ отсутствуют.

Интересными представляются данные объединенного анализа трех исследований (CHAMPION-PLATFORM, CHAMPION-PCI, и CHAMPION-PHOENIX), где проводилось сравнение эффективности кангрелора и контрольного препарата (клопидогрела или плацебо) для предотвращения тромботических осложнений во время и после ЧКВ. Основными показаниями для проведения ЧКВ были ИМ с подъемом сегмента ST (11,6%), ОКСбпСТ (57,4%) и стабильная форма ишемической болезни сердца (31%). Оценка эффективности препарата проводилась для 24910 пациентов. Летальный исход, ИМ и повторную реваскуляризацию по причине ишемии или тромбоза стента через 48 ч, считали основными критериями эффективности препарата. Напротив, развитие через 48 ч тяжелого или представляющего угрозу для жизни кровотечения, связанного с шунтированием любых сосудов, кроме коронарных артерий, являлось основным критерием безопасности препарата. Тяжесть кровотечений оценивалась в соответствии с критериями GUSTO. Во всех 3 испытаниях кангрелор вводился сразу перед ЧКВ с последующим переходом на прием клопидогрела. Основным результатом исследования гласит, что применение препарата кангрелор снижало вероятность неблагоприятных кардиоваскулярных событий, являющихся основными критериями оценки, на 19% (3,8% в группе кангрелора по сравнению с 4,7% в контрольной группе; ОШ 0,81 при 95% ДИ от 0,71 до 0,91;  $p=0,0007$ ), а вероятность развития тромбоза стента — на 41% (0,5 и 0,8%; ОШ 0,59 при 95% ДИ от 0,43 до 0,80;  $p=0,0008$ ). Кангрелор также снижал риск возникновения вторичных критериев оценки (смерть без учета причин, ИМ или реваскуляризация по причине ишемии через 48 ч) на 19% (3,6 и 4,4%; отношение рисков 0,81 при 95% ДИ от 0,71 до 0,92;  $p=0,0014$ ). Показатели эффективности были единообразными для всех исследований и основных подгрупп пациентов. Положительные результаты сохранялись в течение 30 дней. Достоверных различий по критерию оценки безопасности препарата между группами не выявлено (0,2% в обеих группах), так же как и по частоте умеренных кровотечений по классификации GUSTO (0,6 и 0,4%) и по частоте случаев переливания крови (0,7% vs 0,6%); однако в группе кангрелора наблюдалось увеличение частоты слабых кровотечений по классификации GUSTO (16,8% vs 13%;  $p<0,0001$ ). Подводя итоги, можно с уверенностью заявить, что кангрелор снижал частоту развития тромботических

осложнений при ЧКВ, но увеличивал частоту кровотечений по сравнению с контрольной группой (в которой применялись клопидогрел или плацебо) [22, 23]. Эти результаты позволяют предположить, что назначение препарата кангрелор непосредственно перед ЧКВ (после проведенной КАГ и принятия решения об оптимальной стратегии реваскуляризации) является перспективной опцией по сравнению с рутинным назначением ДАТ пациентам с ОКСбпСТ, т.к. значительной части этих пациентов раннее назначение ДАТ может стать препятствием к своевременному и безопасному выполнению операции КШ.

Крупное рандомизированное исследование ATLANTIC было разработано специально для сравнения догоспитальной терапии тикагрелором (в отделении скорой помощи или в приемном отделении) с назначением тикагрелора в рентген-операционной для пациентов с ОКСпСТ. Вторичной конечной точкой был тромбоз стента через 30 дней, который при назначении препарата в стационаре составил 11 случаев (1,2%), а при начале лечения на догоспитальном этапе не превысил 0,19% ( $p=0,02$ ). Снижение риска тромбоза стента не сопровождалось тенденцией к снижению комбинированной конечной точки (смерти, ИМ, инсульта или повторной незапланированной реваскуляризации) и было схожим в группах, которые получили тикагрелор на дооперационном этапе и не получили его (4,5% vs 4,4%,  $p=0,91$ ). Фактически в группе с догоспитальным приемом препарата была обнаружена более высокая смертность через 30 дней (3,3% vs 2,0%,  $p=0,08$ ). Таким образом, в ATLANTIC произошло удивительное несоответствие между тромбозом стента и смертностью. Интересно, что этот неоднозначный вывод был также найден в испытании DAPT, в котором большая продолжительность ДАТ снижала тромбоз стента, но увеличивала смертность. Оба вывода остаются необъясненными и требуют дальнейших исследований.

Кроме того, следует помнить о том, что 10% пациентов в исследовании ATLANTIC не получили реваскуляризацию (ни ЧКВ, ни КШ), что было связано с неправильным диагнозом на догоспитальном этапе. Поскольку у некоторых пациентов с дискомфортом в груди, связанным с инфарктом, было обнаружено расслоение аорты, требующее неотложной операции, становится ясным, что следует избегать догоспитального назначения тикагрелора (или любых пероральных ингибиторов рецепторов  $P2Y_{12}$ ) в случаях с сомнительным диагнозом ОКС [20].

В актуальных рекомендациях при ОКСпСТ предписывают назначать ингибиторы рецепторов  $P2Y_{12}$  во время “первого медицинского контакта” или “как можно раньше”, не обращая внимания на то, относится ли это к машине скорой помощи, приемному



отделению или рентген-операционной. Тем не менее, в отношении пациентов с ОКСбпСТ утверждается, что “оптимальные сроки назначения тикагрелора или клопидогрела пациентам, определенным на инвазивную стратегию, не были должным образом исследованы” и что никакие рекомендации “за” или “против” догоспитального назначения препаратов не были сформулированы окончательно. Однако в отношении прасутрела четко говорится, что на основании результатов исследования ACCOAST назначение прасутрела пациентам с неизвестной коронарной анатомией не рекомендуется [23–26].

Таким образом, представленные противоречия в отношении сроков назначения ДАТ для пациентов с ОКСбпСТ привели к тому, что рекомендации Американской ассоциации кардиологов по лечению пациентов с ОКСбпСТ 2016г предписывают применять ингибиторы P2Y<sub>12</sub> до процедуры ЧКВ, не комментируя, когда именно это должно происходить [13, 24, 25].

Настоящая работа выполняется в рамках поискового научного исследования “Аорто-коронарное шунтирование, как метод реваскуляризации для пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST”. Основной гипотезой проводимого исследования является положение о том, что КШ, имеющее преимущество перед ЧКВ в достижении максимально полной реваскуляризации со снижением резидуального SYNTAX Score, оказывает существенное положительное влияние на ближайший и отдаленный прогноз у пациентов с ОКСбпСТ в виде снижения неблагоприятных кардиоваскуляр-

ных событий. С целью увеличения доступности КШ и снижения риска геморрагических осложнений ДАТ пациентам назначается только после выполнения КАГ и определения стратегии реваскуляризации миокарда.

### Заключение

Вопрос о сроках назначения ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> в составе ДАТ у пациентов с ОКСбпСТ является в большей степени решенным, целесообразно назначать ДАТ как можно раньше, начиная с первого контакта пациента с медперсоналом и установкой диагноза. Тогда как в отношении пациентов с ОКСбпСТ данная проблема остается областью продолжающихся дискуссий. Существует явный дефицит исследований, касающихся оптимальных сроков назначения ДАТ для пациентов с ОКСбпСТ в контексте выбора оптимальной стратегии реваскуляризации миокарда, доступности и безопасности операции КШ. Можно говорить о высокой актуальности исследований, которые были бы направлены на изучение эффективности и безопасности сроков назначения современных “быстро действующих” дезагрегантных препаратов в аспекте соотношения пользы и рисков (геморрагических и ишемических) при лечении пациентов с ОКСбпСТ, требующих не только выполнения ЧКВ в рамках инвазивной стратегии, но и КШ.

**Отношения и деятельность:** авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. Special article 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(1):42. doi:10.1016/j.rec.2017.11.020.
- 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):151-226. (In Russ.) Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
- Stojkovic S, Nossent A, Haller P. MicroRNAs as Regulators and Biomarkers of Platelet Function and Activity in Coronary Artery Disease. *Thromb Haemost*. 2019;19(10):1563-72. doi:10.1055/s-0039-1693702.
- Patti G, Pasceri V, Mangiacapra F, et al. Efficacy of Clopidogrel Reloading in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention During Chronic Clopidogrel Therapy (From the Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty [ARMYDA-8 RELOAD-ACS] Trial). *Am J Cardiol*. 2013;112(2):162-8. doi:10.1016/j.amjcard.2013.03.008.
- von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation*. 2005;112:2946-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.559088.
- Schulz S, Angiolillo DJ, Antoniucci D. Randomized comparison of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome and planned invasive strategy design and rationale of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 trial. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7(1):91-100. doi:10.1007/s12265-013-9527-3.
- Schulz S, Mehilli J, Ndrepepa G. Influence of Abciximab on Evolution of Left Ventricular Function in Patients With non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes Undergoing PCI After Clopidogrel Pretreatment: Lessons From the ISAR-REACT 2 Trial. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(8):691-9. doi:10.1007/s00392-011-0299-y.
- Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, et al. ISAR-REACT Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for nonST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365:1980-9. doi:10.1056/NEJMoa1109596.
- Wadowski P, Eichelberger B, Kopp CW. Disaggregation Following Agonist-Induced Platelet Activation in Patients on Dual Antiplatelet Therapy. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017;10(4):359-67. doi:10.1007/s12265-017-9746-0.
- Nishikawa M, Takeda Y, Isomura N. Association Between High Platelet Reactivity Following Dual Antiplatelet Therapy and Ischemic Events in Japanese Patients With Coronary Artery Disease Undergoing Stent Implantation. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(1):13-24. doi:10.5551/jat.48934.
- Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(4):371-81. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.008.
- Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35(31):2083-93. doi:10.1093/eurheartj/ehu160.
- Sibbing D, Kastrati A, Berge PB. Pre-treatment with P2Y<sub>12</sub> inhibitors in ACS patients: who, when, why, and which agent? *Eur Heart J*. 2016;37(16):1284-95. doi:10.1093/eurheartj/ehv717.
- Bittl J, Baber U, Bradley S, Wijeyesundera D. Duration of Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review for the 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. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1116-39. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.512.
- Reddy S, Mathew M, Patel N. Analyzing the Efficacy and Cost-effectiveness of Antiplatelet Therapy in Unstable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction: A Decision Analysis. *Cureus*. 2019;11(8):e5321. doi:10.7759/cureus.5321.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC / EACTS guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society

- of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541-619.
17. Motovska Z., Kala P. Benefits and risks of clopidogrel use in patients with coronary artery disease: evidence from randomized studies and registries. *Clin Ther.* 2008;30 Pt 2:2191-202. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.12.001.
  18. Udell JA, Braunwald E, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to timing of percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 subgroup analysis (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38). *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(6):604-12. doi:10.1016/j.jcin.2014.01.160.
  19. Silvain J, Rakowski T, Lattuca B, Liu Z. Interval From Initiation of Prasugrel to Coronary Angiography in Patients With Non-ST-Segment Am Coll Cardiol. 2019 Mar 5;73(8):906-14. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.055.
  20. Montalescot G, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L. ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2014;371:1016-27. doi:10.1056/NEJMoa1407024.
  21. Zeymer U, Montalescot G, Ardissino D, Bolognese L. Optimal timing of initiation of oral P2Y<sub>12</sub>-receptor antagonist therapy in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. Lessons learnt from the ACCOAST-trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016;5(3):282-8. doi:10.1177/2048872615584076.
  22. Vaduganathan M, Harrington RA, Stone GW. Short- and long-term mortality following bleeding events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from four validated bleeding scales in the CHAMPION trials. *Euro Intervention.* 2018;13(15):e1841-e1849. doi:10.4244/EIJ-D-17-00723.
  23. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med.* 2013;368:1303-13. doi:10.1056/NEJMoa1300815.
  24. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
  25. Alfredsson J, Neely B, Neely ML. Predicting the Risk of Bleeding During Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndromes. *Heart.* 2017;103(15):1168-76. doi:10.1136/heartjnl-2016-310090.
  26. McCreight M.S., Lambert-Kerzner A., O'Donnell C.I. et al. Improving anti-platelet therapy adherence in the Veterans Health Administration: A randomized multi-site hybrid effectiveness-implementation study protocol. *Contemp Clin Trials.* 2019;77:104-110. doi:10.1016/j.cct.2018.12.005.

## Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS), 2019

Рабочая группа по диагностике и ведению острой эмболии лёгочной артерии Европейского общества кардиологов (ESC)

**Авторы/члены Рабочей группы:** Stavros V. Konstantinides\* (Председатель) (Германия/Греция), Guy Meyer\* (Со-председатель) (Франция), Cecilia Becattini (Италия), Héctor Bueno (Испания), Geert-Jan Geersing (Нидерланды), Veli-Pekka Harjola (Финляндия), Menno V. Huisman (Нидерланды), Marc Humbert<sup>1</sup> (Франция), Catriona Sian Jennings (Великобритания), David Jiménez (Испания), Nils Kucher (Швейцария), Irene Marthe Lang (Австрия), Mareike Lankeit (Германия), Roberto Lorusso (Нидерланды), Lucia Mazzolai (Швейцария), Nicolas Meneveau (Франция), Fionnuala Ni Áinle (Ирландия), Paolo Prandoni (Италия), Piotr Pruszczyk (Польша), Marc Righini (Швейцария), Adam Torbicki (Польша), Eric Van Belle (Франция), José Luis Zamorano (Испания)

**Рецензенты:** Nazzareno Galié (Координатор КПП) (Италия), J. Simon R. Gibbs (Координатор КПП) (Великобритания), Victor Aboyans (Франция), Walter Ageno (Италия), Stefan Agewall (Норвегия), Ana G. Almeida (Португалия), Felicita Andreotti (Италия), Emanuele Barbato (Италия), Johann Bauersachs (Германия), Andreas Baumbach (Великобритания), Farzin Beygui (Франция), Jørn Carlsen (Германия), Marco De Carlo (Италия), Marion Delcroix<sup>1</sup> (Бельгия), Victoria Delgado (Нидерланды), Pilar Escribano Subias (Испания), Donna Fitzsimons (Великобритания), Sean Gaine<sup>1</sup> (Ирландия), Samuel Z. Goldhaber (США), Deepa Gopalan (Великобритания), Gilbert Habib (Франция), Sigrun Halvorsen (Норвегия), David Jenkins (Великобритания), Hugo A. Katus (Германия), Barbro Kjellström (Швеция), Mitja Lainscak (Словения), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Geraldine Lee (Великобритания), Grégoire Le Gal (Канада), Emmanuel Messas (Франция), Joao Morais (Португалия), Steffen E. Petersen (Великобритания), Anna Sonia Petronio (Италия), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Susanna Price (Великобритания), Marco Roffi (Швейцария), Aldo Salvi (Италия), Olivier Sanchez<sup>1</sup> (Франция), Evgeny Shlyakhto (Россия), Iain A. Simpson (Великобритания), Stefan Storteky (Швейцария), Matthias Thielmann (Германия), Anton Vonk Noordegraaf<sup>1</sup> (Нидерланды)

Формы раскрытия конфликта интересов авторов и рецензентов рекомендаций доступны на сайте ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

Дополнительные данные, которые включают справочную информацию и подробное обсуждение данных, послуживших основой для Рекомендаций доступны: <https://academic.oup.com/eurheartj/articlelookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz405#supplementary-data>

\*Адреса для переписки: Председатель, Германия/Греция: Stavros Konstantinides, Centre for Thrombosis and Hemostasis, Johannes Gutenberg University of Mainz, University Medical Centre Mainz, Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz, Germany. Tel: +49 613 1176255, Fax: +49 613 1173456. Email: stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de, and Department of Cardiology, Democritus University of Thrace, Greece. Email: skonst@med.duth.gr. Со-председатель, Франция: Guy Meyer, Respiratory Medicine Department, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 Rue Leblanc, 75015 Paris, France. Tel: +33 156 093 461, Fax: +33 156 093 255, Email: guy.meyer@aphp.fr; and Université Paris Descartes, 15 rue de l'école de médecine 75006 Paris, France.

**Авторы/члены Рабочей группы: перечислены в Приложении.**

**Комитет ESC по практическим руководствам и рецензенты из Национальных кардиологических обществ: перечислены в Приложении.**

<sup>1</sup>Представляет Европейское респираторное общество.

**Подразделения ESC, участвовавшие в разработке этого документа:**

**Ассоциации ESC:** Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация медицинских сестер сердечно-сосудистого профиля и вспомогательных специалистов (Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions; ACNAP), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI), Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association; HFA).

**Советы ESC:** Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

**Рабочие группы ESC:** Сердечно-сосудистая хирургия, Аорта и патология периферических сосудов, Легочная циркуляция и функция правого желудочка, Тромбоз.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных ESC опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях.

Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки.

**Отказ от ответственности.** Рекомендации ESC отражают взгляды ESC и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. ESC не несет ответственности в случае каких-либо противоречий, расхождений и/или двусмысленности между Рекомендациями ESC и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, выпущенными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении профилактических или лечебных стратегий. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений, а также в определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. При этом Рекомендации ESC никоим образом не отменяют личную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и правильных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента, индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Рекомендации ESC не освобождают медицинских работников от тщательного рассмотрения официальных обновляемых рекомендаций или руководств по соответствующим темам, выпущенных компетентными органами общественного здравоохранения, с целью использования в их работе с больными научно обоснованных данных, что соответствует этическим и профессиональным обязательствам врача. Также медицинский работник в ходе своей деятельности обязан учитывать стандарты и требования, установленные в каждой конкретной стране, к используемым им лекарственным препаратам и медицинскому оборудованию.

Российский кардиологический журнал. 2020;25(8):3848.  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3848

**Ключевые слова:** рекомендации, легочная эмболия, венозный тромбоз, шок, одышка, сердечная недостаточность, правый желудочек, диагностика, оценка

риска, эхокардиография, биомаркеры, лечение, антикоагуляция, тромбоз, беременность, венозная тромбоземболия, эмболектomia.

**Научное редактирование перевода выполнено:** директором института сердца и сосудов ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, д.м.н. Моисеевой О. М.



**Оригинальная публикация:** European Heart Journal. 2020;41:543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.

**Адаптированный перевод на русский язык:** Симакова М. А., Гончарова Н. С., Карелкина Е. В.

## 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)

The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)

*Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(8):3848. (In Russ.)  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3848

biomarkers, treatment, anticoagulation, thrombolysis, pregnancy, venous thromboembolism, embolectomy.

**Key words:** Guidelines, pulmonary embolism, venous thrombosis, shock, dyspnoea, heart failure, right ventricle, diagnosis, risk assessment, echocardiography,

## Оглавление

|                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Список сокращений и условных обозначений.....                                                                        | 184 |
| 1. Преамбула.....                                                                                                    | 185 |
| 2. Введение.....                                                                                                     | 186 |
| 2.1. Почему нам необходимы новые Рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоземболии легочной артерии? ..... | 186 |
| 2.2. Что нового в Рекомендациях 2019? .....                                                                          | 186 |
| 2.2.1. Новые/пересмотренные концепции в 2019г.....                                                                   | 186 |
| 2.2.2. Изменения в рекомендациях 2014-2019гг.....                                                                    | 187 |
| 2.2.3. Основные новые рекомендации 2019г.....                                                                        | 187 |
| 3. Общие положения.....                                                                                              | 188 |
| 3.1. Эпидемиология.....                                                                                              | 188 |
| 3.2. Предрасполагающие факторы.....                                                                                  | 189 |
| 3.3. Патофизиология и предикторы исходов.....                                                                        | 190 |
| 4. Диагностика.....                                                                                                  | 192 |
| 4.1. Клиническая картина.....                                                                                        | 192 |
| 4.2. Оценка клинической вероятности (пред-тестовой) .....                                                            | 193 |
| 4.3. Предотвращение использования большого числа тестов для диагностики ЛЭ .....                                     | 193 |
| 4.4. Определение уровня D-димера .....                                                                               | 193 |
| 4.4.1. Пороговые значения D-димера, скорректированные по возрасту .....                                              | 194 |
| 4.4.2. Пороговые значения D-димера, скорректированные по уровню клинической вероятности ТЭЛА .....                   | 194 |
| 4.4.3. Определение уровня D-димера в медицинских учреждениях.....                                                    | 194 |
| 4.5. Компьютерная томография легочной артерии с контрастным усилением.....                                           | 194 |
| 4.6. Сцинтиграфия легких.....                                                                                        | 196 |



|                                                                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.7. Ангиопульмонография.....                                                                                                                       | 196 |
| 4.8. Магнитно-резонансная томография.....                                                                                                           | 197 |
| 4.9. Эхокардиография.....                                                                                                                           | 197 |
| 4.10. Компрессионное ультразвуковое исследование вен.....                                                                                           | 198 |
| 4.11. Рекомендации по диагностике ЛЭ.....                                                                                                           | 199 |
| 4.12. Компьютерная томография вен.....                                                                                                              | 200 |
| 5. Оценка тяжести легочной эмболии и риска ранней смерти.....                                                                                       | 200 |
| 5.1. Клинические признаки тяжести легочной эмболии.....                                                                                             | 200 |
| 5.2. Визуализация размеров и функции правого желудочка.....                                                                                         | 200 |
| 5.2.1. ЭхоКГ.....                                                                                                                                   | 200 |
| 5.2.2. КТ-АПГ.....                                                                                                                                  | 200 |
| 5.3. Лабораторные тесты и биомаркеры.....                                                                                                           | 201 |
| 5.3.1. Маркеры поражения миокарда.....                                                                                                              | 201 |
| 5.3.2. Маркеры дисфункции ПЖ.....                                                                                                                   | 201 |
| 5.3.3. Другие лабораторные биомаркеры.....                                                                                                          | 202 |
| 5.4. Комбинирование показатели и шкалы для оценки тяжести легочной эмболии.....                                                                     | 202 |
| 5.5. Интеграция отягощающих состояний и сопутствующей патологии в оценку риска острой легочной эмболии.....                                         | 202 |
| 5.6. Оценка прогноза.....                                                                                                                           | 203 |
| 5.7. Рекомендации по оценке прогноза.....                                                                                                           | 205 |
| 6. Терапия острого периода тромбоза легочной артерии.....                                                                                           | 205 |
| 6.1. Гемодинамическая и респираторная поддержка.....                                                                                                | 205 |
| 6.1.1. Кислородотерапия и ИВЛ.....                                                                                                                  | 205 |
| 6.1.2. Медикаментозное лечение острой правожелудочковой СН.....                                                                                     | 205 |
| 6.1.3. Механическая поддержка кровообращения и оксигенация.....                                                                                     | 206 |
| 6.1.4. Усовершенствованная система жизнеобеспечения при остановке кровообращения.....                                                               | 207 |
| 6.2. Стартовая антикоагулянтная терапия.....                                                                                                        | 207 |
| 6.2.1. Терапия парентеральными антикоагулянтами.....                                                                                                | 207 |
| 6.2.2. НОАК.....                                                                                                                                    | 208 |
| 6.2.3. АВК.....                                                                                                                                     | 208 |
| 6.3. Реперфузионная терапия.....                                                                                                                    | 208 |
| 6.3.1. Системный тромболитис.....                                                                                                                   | 208 |
| 6.3.2. Чрескожное катетерное лечение.....                                                                                                           | 209 |
| 6.3.3. Хирургическая тромбэктомия.....                                                                                                              | 210 |
| 6.4. Мультидисциплинарная команда по ведению пациентов с тромбозом легочной артерии.....                                                            | 210 |
| 6.5. Кава-фильтры.....                                                                                                                              | 210 |
| 6.6. Рекомендации по ведению пациентов с тромбозом легочной артерии высокого риска в острую фазу.....                                               | 211 |
| 6.7. Рекомендации по ведению пациентов с тромбозом легочной артерии промежуточного и низкого риска в острую фазу.....                               | 211 |
| 6.8. Рекомендации для мультидисциплинарной команды по ведению пациентов с тромбозом легочной артерии.....                                           | 212 |
| 6.9. Рекомендации по установке фильтров в нижнюю полую вену.....                                                                                    | 212 |
| 6.10. Рекомендации по ранней выписке из стационара и амбулаторному ведению пациентов.....                                                           | 212 |
| 7. Интегрированный риск-адаптированный подход в диагностике и тактике ведения.....                                                                  | 212 |
| 7.1. Стратегии диагностики.....                                                                                                                     | 212 |
| 7.1.1. Подозрение на ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой.....                                                                                         | 212 |
| 7.1.2. Подозрение на ТЭЛА без нестабильной гемодинамики.....                                                                                        | 213 |
| 7.1.2.1. Стратегии, основанные на результатах КТ-АПГ.....                                                                                           | 213 |
| 7.1.2.2. Стратегия, основанная на результатах V/Q сцинтиграфии легких.....                                                                          | 214 |
| 7.2. Стратегии лечения.....                                                                                                                         | 216 |
| 7.2.1. Неотложная терапия пациентов с ТЭЛА высокого риска.....                                                                                      | 216 |
| 7.2.2. Лечение ТЭЛА промежуточного риска.....                                                                                                       | 216 |
| 7.2.3. Тактика ведения у пациентов с ТЭЛА низкого риска: определение приоритета ранней выписки из стационара и лечения в амбулаторных условиях..... | 216 |
| 8. Хроническая терапия и профилактика рецидива.....                                                                                                 | 218 |
| 8.1. Оценка риска рецидива венозного тромбоза.....                                                                                                  | 219 |
| 8.2. Риск кровотечений, ассоциированный с антикоагулянтной терапией.....                                                                            | 219 |
| 8.3. Режимы дозирования и длительность терапии НОАК и другими не-АВК антикоагулянтными препаратами.....                                             | 220 |
| 8.4. Рекомендации по режиму дозирования и длительности антикоагулянтной терапии после ТЭЛА у пациентов без онкологических заболеваний.....          | 221 |
| 8.5. Ведение пациентов с ТЭЛА и онкологическим заболеванием.....                                                                                    | 221 |
| 8.6. Рекомендации режима и длительности антикоагулянтной терапии после ТЭЛА у пациентов с активными онкологическими заболеваниями.....              | 223 |
| 9. Беременность и эмболия легочной артерии.....                                                                                                     | 223 |
| 9.1. Эпидемиология и факторы риска эмболии легочной артерии во время беременности.....                                                              | 223 |
| 9.2. Диагностика тромбоза легочной артерии во время беременности.....                                                                               | 224 |
| 9.2.1. Стратификация риска и D-димер.....                                                                                                           | 224 |
| 9.2.2. Визуализирующие методики.....                                                                                                                | 225 |
| 9.3. Лечение тромбоза легочной артерии у беременных.....                                                                                            | 226 |
| 9.3.1. Роль междисциплинарной бригады по беременности на фоне сердечно-сосудистых заболеваний.....                                                  | 227 |

|                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 9.4. Эмболия околоплодными водами .....                                                    | 227 |
| 9.5. Рекомендации по ведению пациентов с ЛЭ во время беременности .....                    | 227 |
| 10. Долгосрочные последствия легочной эмболии .....                                        | 228 |
| 10.1. Симптомы и толерантность к физической нагрузке после тромбоза легочной артерии ..... | 228 |
| 10.2. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия .....                            | 229 |
| 10.2.1. Эпидемиология и патофизиология ХТЭЛГ .....                                         | 229 |
| 10.2.2. Клиническая картина и диагностика .....                                            | 230 |
| 10.2.3. Хирургическое лечение .....                                                        | 231 |
| 10.2.4. Баллонная ангиопластика легочных артерий .....                                     | 231 |
| 10.2.5. Медикаментозная терапия .....                                                      | 232 |
| 10.3. Алгоритм наблюдения пациентов после тромбоза легочной артерии .....                  | 233 |
| 10.4. Рекомендации по наблюдению после острого легочной эмболии .....                      | 234 |
| 11. Нетромботическая легочная эмболия .....                                                | 235 |
| 12. Основные положения .....                                                               | 235 |
| 13. Пробелы доказательной базы .....                                                       | 236 |
| 14. Основные идеи рекомендаций “Что делать и чего не делать” .....                         | 237 |
| 15. Дополнительные данные .....                                                            | 238 |
| 16. Приложение .....                                                                       | 238 |

## Список сокращений и условных обозначений

|                                                          |                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АВК — антагонисты витамина К                             | ТГВ — тромбоз глубоких вен                                                                                         |
| АД — артериальное давление                               | ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография                                                                         |
| БАПЛА — баллонная ангиопластика легочной артерии         | ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии                                                                              |
| ВТ — венозный тромбоз                                    | ФР — факторы риска                                                                                                 |
| ВТЭ — венозная тромбоэмболия                             | ХТЭ — хирургическая тромбоэктомия                                                                                  |
| ДИ — доверительный интервал                              | ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия                                                        |
| ДЛА — давление в легочной артерии                        | ЦВД — центральное венозное давление                                                                                |
| ИВЛ — искусственная вентиляция легких                    | ЧПЭхоКГ — чреспищеводная ЭхоКГ                                                                                     |
| ИФА — метод иммуноферментного анализа                    | ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация                                                                   |
| КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен   | ЭОВ — эмболия околоплодными водами                                                                                 |
| КК — клиренс креатинина                                  | ЭхоКГ — эхокардиография                                                                                            |
| КПР — комитет по практическим рекомендациям              | рТАП — рекомбинантный тканевый активатор плазминогена                                                              |
| КРТ — кардиореспираторный нагрузочный тест               | BNP — мозговой натрийуретический пептид                                                                            |
| КТ — компьютерная томография                             | ERS, EPO — Европейское респираторное общество                                                                      |
| КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография     | ESC, EOK — Европейское общество кардиологов                                                                        |
| КТЛА — компьютерная томография легочной артерии          | H-FABP — сердечный белок, связывающий жирные кислоты                                                               |
| ЛАГ — легочная артериальная гипертензия                  | NT-proBNP — N-концевой мозговой натрийуретический пропептид N-концевого натрийуретического пропептида (NT-proBNP)) |
| ЛГ — легочная гипертензия                                | NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца                                                                              |
| ЛЖ — левый желудочек                                     | PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии                                                               |
| ЛСС — легочное сосудистое сопротивление                  | RR — относительный риск                                                                                            |
| ЛТЭ — легочная тромбартерэктомия                         | SaO <sub>2</sub> — насыщение артериальной крови кислородом                                                         |
| ЛЭ — легочная эмболия                                    | TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК                                                               |
| МКК — малый круг кровообращения                          | V/Q — вентиляционно-перфузионная (сцинтиграфия легких)                                                             |
| МНО — международное нормализованное отношение            | sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии                                                   |
| МОК — минутный объем кровообращения                      |                                                                                                                    |
| МРТ — магнитно-резонансная томография                    |                                                                                                                    |
| НМГ — низкомолекулярный гепарин                          |                                                                                                                    |
| НОАК — не-витамин-К-зависимые оральные антикоагулянты    |                                                                                                                    |
| НПВ — нижняя полая вена                                  |                                                                                                                    |
| НФГ — нефракционированный гепарин                        |                                                                                                                    |
| ОКС — острый коронарный синдром                          |                                                                                                                    |
| ОР — отношение рисков                                    |                                                                                                                    |
| ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография |                                                                                                                    |
| ОШ — отношение шансов                                    |                                                                                                                    |
| ПЖ — правый желудочек                                    |                                                                                                                    |
| РКИ — рандомизированное клиническое исследование         |                                                                                                                    |
| СИ — сердечный индекс                                    |                                                                                                                    |
| СН — сердечная недостаточность                           |                                                                                                                    |
|                                                          | GUSTO — Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary                 |
|                                                          | PEITHO — Pulmonary Embolism Thrombolysis                                                                           |
|                                                          | PIOPED — Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis                                                 |
|                                                          | PISAPED — Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis                                    |
|                                                          | PREPIC — Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism by Vena Cava Interruption                                      |

## 1. Преамбула

В Рекомендациях обобщены и проанализированы доказательные данные, доступные на момент их написания, с целью помощи практикующим работникам здравоохранения в выборе лучших стратегий ведения конкретного пациента с данным заболеванием. Рекомендации призваны помочь практикующим врачам в принятии ежедневных решений. Однако конечное решение по конкретному пациенту должно приниматься в соответствии с текущими обстоятельствами ответственным за больного врачом(ами), непосредственно взаимодействующим с пациентом и его законными представителями.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ESC, ЕОК), также, как и другими обществами и организациями, выпущено довольно много рекомендаций. С учетом их влияния на клиническую практику были выработаны критерии качества для разработки медицинских руководств, чтобы принятие решений с их использованием было максимально понятным для пользователя. Подобные критерии для Рекомендаций ЕОК могут быть найдены на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Данные Рекомендации представляют официальную позицию сообщества по обозначенной проблеме и регулярно обновляются.

ЕОК ведет ряд регистров, которые важны для оценки диагностических/терапевтических подходов, использования ресурсов и соблюдение принципов, указанных в рекомендациях. Эти регистры предна-

значены для обеспечения лучшего понимания медицинской практики в Европе и во всем мире на основании данных, собранных в ходе рутинной клинической практики.

Рекомендации разрабатываются вместе с производным учебным материалом, направленным на удовлетворение культурных и профессиональных потребностей кардиологов и специалистов смежных специальностей. Сбор высококачественных данных наблюдательных исследований, осуществляемый после публикации соответствующих рекомендаций, поможет оценить степень внедрения рекомендованных принципов, проверяя в приоритетном порядке ключевые конечные точки, обозначенные разработчиками рекомендаций — членами Рабочей группы и образовательного комитета.

С целью включения в Рабочую группу экспертов специалистов, непосредственно участвующих в ведении больных с данной патологией, члены Рабочей группы были отобраны ЕОК с вовлечением профессионалов из соответствующих специализированных подгрупп. Отобранные эксперты в этой области провели всесторонний обзор опубликованных данных по ведению больных с данным заболеванием в соответствии с политикой Комитетом ЕОК по Практическим Рекомендациям (КПР). Была проведена критическая оценка диагностических и терапевтических процедур, включая оценку соотношения риск-польза. Уровень доказательности и сила рекомендации конкретных диагностических и лечебных опций были взвешены и классифицированы в соответствии с заранее определенными шкалами, приведенными в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Классы рекомендаций

| Классы рекомендаций | Определение                                                                                                                                           | Предлагаемая формулировка |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Класс I             | Доказано, что данный вид лечения или диагностики <b>полезен и эффективен</b> .                                                                        | Рекомендуется/<br>показан |
| Класс II            | Существуют противоречивые доказательства и/или мнения <b>о пользе/эффективности</b> данного вида лечения или диагностики.                             |                           |
| Класс IIa           | Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие <b>о пользе/эффективности</b> .                                                                  | Целесообразно применять   |
| Класс IIb           | Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают <b>пользу/эффективность</b> данного вида лечения.                                   | Можно применять           |
| Класс III           | Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики <b>не полезен/не эффективен</b> , а в некоторых случаях может быть вреден. | Не рекомендуется          |

Таблица 2

Уровни доказательности

|                           |                                                                                                          |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Уровень доказательности А | Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.                      |
| Уровень доказательности В | Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований. |
| Уровень доказательности С | Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.     |



Эксперты и рецензенты заполнили декларацию конфликта интересов по возможным или имеющимся конфликтам интересов. Эти формы, собранные в один файл, доступны на сайте ЕОК ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)). Любые изменения интересов, возникшие в период написания текста, сообщались ЕОК и обновлялись в соответствующем документе. Рабочая группа была финансирована ЕОК без какого-либо участия индустрии здравоохранения.

КПР наблюдает и координирует подготовку новых Рекомендаций. КПР также отвечает за процесс утверждения данных Рекомендаций. После прохождения рецензирования членами КПР и внешними экспертами и получения одобрения текст Рекомендаций утверждается всеми входящими в Рабочую группу экспертами. Окончательный документ утверждается КПР для публикации в Европейском кардиологическом журнале. Данные Рекомендации были созданы с большой ответственностью на основании доступной на момент их написания научной и медицинской информации.

Задача разработки Рекомендаций включает в себя также создание образовательных средств и программ внедрения рекомендаций, включая выпуск сокращённых карманных версий; слайдов; буклетов с общей информацией и информационных карточек для неспециалистов, а также электронные версии рекомендаций (приложения для смартфонов и др.). Эти версии сокращены и потому пользователь при необходимости должен обращаться к полной версии, которая свободно доступна на сайте ЕОК и Европейского кардиологического журнала. Национальные общества, входящие в ЕОК, должны способствовать переводу, распространению и внедрению всех Рекомендаций ЕОК. Программы по внедрению необходимы, поскольку было показано, что исходы заболеваний могут в значительной мере улучшаться при тщательном следовании клиническим рекомендациям.

Медицинским работникам рекомендуется в полной мере учитывать Рекомендации ЕОК при принятии клинического решения, а также при выборе и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. При этом Рекомендации ЕОК никоим образом не отменяют личную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и правильных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента, индивидуальных особенностей и предпочтении пациентов и, при необходимости, предпочтении их опекунов и попечителей. Также медицинский работник в ходе своей деятельности обязан учитывать стандарты и требования, установленные в каждой конкретной стране, к используемым им лекарственным препаратам и медицинскому оборудованию.

## 2. Введение

### 2.1. Почему нам необходимы новые Рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии?

Настоящий документ является продолжением ранее опубликованных в 2000, 2008 и 2014 гг. Рекомендаций ЕОК, посвященных ведению пациентов с легочной эмболией (ЛЭ). Многие рекомендации были сохранены или их уровень доказательности усилен; несколько модифицированы наши знания в отношении оптимальной диагностики, оценки и лечения пациентов с ЛЭ. Эти новые аспекты были интегрированы в предыдущие знания, чтобы предложить оптимальные и, когда это возможно, объективно подтвержденные стратегии ведения пациентов с вероятной или подтвержденной ЛЭ. С целью уменьшения размера печатной версии документа дополнительная информация в виде таблиц, рисунков и ссылок на литературу доступна в качестве Дополнительных данных на веб-сайте ЕОК ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

Настоящие рекомендации сфокусированы на диагностике и лечении острой ЛЭ у взрослых пациентов. Для уточнения деталей, связанных с диагностикой и лечением тромбоза глубоких вен (ТГВ), читателю предлагается обратиться к соответствующему документу, разработанному совместно Рабочей группой ЕОК по заболеваниям аорты и периферических сосудов и Рабочей группой ЕОК, занимающейся легочной циркуляцией и функцией правого желудочка (ПЖ) [1].

### 2.2. Что нового в Рекомендациях 2019?

#### 2.2.1. Новые/пересмотренные концепции в 2019г

##### Диагностика

Предельно допустимые значения нормального уровня D-димера, скорректированные по возрасту или клинической вероятности, могут быть использованы в качестве альтернативы фиксированным значениям.

Представлена обновленная информация по дозам облучения при применении КТ-АПГ и скинтиграфии легких для диагностики ЛЭ (табл. 6).

##### Оценка риска

Представлено четкое определение гемодинамической нестабильности и ЛЭ высокого риска (табл. 4).

Рекомендована оценка тяжести ЛЭ и раннего, ассоциированного с ЛЭ, риска в дополнение к сопутствующим/усугубляющим ФР и общему риску смерти.

Сформулировано предупреждение о том, что дисфункция ПЖ может присутствовать и влиять на ранние исходы у пациентов "низкого риска", вычисленного на основании шкалы оценки клинического состояния.

##### Лечение в острый период

Тщательно переработан раздел о гемодинамической и респираторной поддержке для пациентов с ЛЭ высокого риска (раздел 6.1).

Предложен модифицированный алгоритм ведения пациентов с ЛЭ высокого риска (Дополнительный рисунок 1).

НОАК рекомендованы как препараты первой линии для антикоагулянтной терапии при отсутствии у пациента противопоказаний к их приему; АВК рекомендованы как альтернатива НОАК.

Алгоритм ведения пациентов в зависимости от риска ЛЭ (рис. 6) был скорректирован с учетом клинической оценки риска, наличием усугубляющих ФР/сопутствующей патологии и наличия дисфункции ПЖ.

#### Дальнейшее лечение после 3 мес. от момента ЛЭ

ФР рецидива ВТЭ были классифицированы в соответствии с высоким, средним или низким риском рецидива (табл. 11).

Обсуждаются показания для продления антикоагулянтной терапии, включая сохраняющееся присутствие у больного модифицируемого ФР, наличие немодифицируемых ФР или отсутствие выявленных ФР у пациента.

Термины “спровоцированный” или “неспровоцированный” эпизод ЛЭ/ВТЭ не рекомендованы к использованию, поскольку потенциально вводят в заблуждение и затрудняют принятие решения относительно продолжительности антикоагулянтной терапии.

Представлены шкалы расчета риска рецидива ВТЭ и риска кровотечения для пациентов, получающих антикоагулянтную терапию (Дополнительные таблицы 3 и 4, соответственно).

Редуцированные дозы апиксабана и ривароксабана должны рассматриваться для продленной антикоагулянтной терапии после первых 6 мес. лечения.

#### ЛЭ и онкология

Эдоксабан и ривароксабан должны рассматриваться в качестве альтернативы НМГ в этой группе больных, за исключением пациентов с поражением желудочно-кишечного тракта в силу повышенных рисков кровотечения при использовании НОАК у этих больных.

#### ЛЭ и беременность

Предлагается обновленный диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ЛЭ (рис. 7).

Обновлена информация о лучевой нагрузке при разных процедурах, выполняемых при диагностике ЛЭ (табл. 12).

#### Отдаленные последствия

Предлагается комплексная модель ведения пациента после ЛЭ.

Рекомендации по ведению пациента после эпизода ТЭ учитывают оценку всего спектра жалоб и постэмболических симптомов, а не только ХТЭЛГ.

Предлагается новый комплексный алгоритм наблюдения пациентов после острой ЛЭ (рис. 8).

**Сокращения:** АВК — антагонисты витамина К, ВТЭ — венозная тромбоз-емболия, КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, ЛЭ — легочная эмболия, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — не-витамины-К-зависимые оральные антикоагулянты, ПЖ — правый желудочек, ТЭ — тромбоз-емболия, ФР — факторы риска, ХТЭЛГ — хроническая тромбоз-емболическая легочная гипертензия.

## 2.2.2. Изменения в рекомендациях 2014-2019гг

| Рекомендации                                                                                                                                                                       | 2014 | 2019 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| Спасительная тромболитическая терапия рекомендована у пациентов с ухудшением гемодинамики.                                                                                         | Ila  | I    |
| Хирургическая эмболектomia или транскатетерное лечение должны рассматриваться в качестве альтернативы спасительной тромболитической терапии у пациентов с ухудшением гемодинамики. | Ilb  | Ila  |
| Оценка уровня D-димера и клинической вероятности должны использоваться для исключения ЛЭ во время беременности и в послеродовом периоде.                                           | Ilb  | Ila  |
| Дальнейшая оценка может быть рассмотрена в случае асимптомных пациентов, перенесших ЛЭ и имеющих ФР развития ХТЭЛГ.                                                                | III  | Ilb  |

**Сокращения:** ЛЭ — легочная эмболия, ФР — факторы риска, ХТЭЛГ — хроническая тромбоз-емболическая легочная гипертензия.

## 2.2.3. Основные новые рекомендации 2019г

| Диагностика                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| При проведении анализа крови на D-димер использование порогового значения с коррекцией на возраст пациента или клиническую вероятность ЛЭ должно быть рассмотрено как альтернатива фиксированным референтным значениям данного показателя.                                         | Ila |
| Если для подтверждения ЛЭ используется положительный результат КВУЗИ, то для определения дальнейшей тактики должна быть выполнена оценка риска ЛЭ.                                                                                                                                 | Ila |
| V/Q ОФЭКТ может быть рассмотрена для диагностики ЛЭ.                                                                                                                                                                                                                               | Ilb |
| Оценка риска                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
| Оценка ПЖ с помощью визуализирующих методов или биомаркеров должна быть рассмотрена даже в случае низкого риска по шкале PESI или 0 баллов по шкале sPESI.                                                                                                                         | Ila |
| Валидированные шкалы, включающие в себя клинические, визуализированные и лабораторные прогностических факторы, могут быть использованы для последующей стратификации риска ЛЭ.                                                                                                     | Ilb |
| Терапия острого периода                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
| Если пероральная антикоагулянтная терапия начинается у пациентов с ТЭЛА, которые подходят для назначения НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан), то рекомендуется отдавать предпочтение терапии НОАК.                                                               | I   |
| Следует рассмотреть организацию мультидисциплинарной команды и программы ведения пациентов с ТЭЛА высокого и промежуточного риска с учетом возможностей и опыта клиники.                                                                                                           | Ila |
| ЭКМО можно рассматривать в комбинации с ХТЭ из легочной артерии или катетерным лечением у пациентов с ТЭЛА и рефрактерным циркуляторным коллапсом или остановкой сердечной деятельности.                                                                                           | Ilb |
| Хроническая терапия и профилактика рецидивов                                                                                                                                                                                                                                       |     |
| Пероральная терапия АВК на неопределенный период рекомендуется пациентам с антифосфолипидным синдромом.                                                                                                                                                                            | I   |
| Продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период следует обсуждать у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА и отсутствием идентифицированных ФР.                                                                                                                            | Ila |
| Продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период следует обсуждать у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, ассоциированным с постоянным ФР, другим нежели антифосфолипидный синдром.                                                                                      | Ila |
| Продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период следует обсуждать у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, ассоциированным с малым транзиторным или обратимым ФР.                                                                                                         | Ila |
| При решении о продолжении антикоагулянтной терапии после ТЭЛА у пациента без онкопатологии следует назначать уменьшенную дозировку НОАК апиксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) или ривароксабана (10 мг 1 раз/сут.) через 6 мес. применения антикоагулянтов в терапевтических дозировках. | Ila |
| ТЭЛА при онкологических заболеваниях                                                                                                                                                                                                                                               |     |
| Следует назначать эдоксабан или ривароксабан в качестве альтернативы НМГ в дозировках, соответствующих весу пациента, при отсутствии рака желудочно-кишечного тракта.                                                                                                              | Ila |
| ЛЭ эмболия во время беременности                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
| Эмболию околоплодными водами следует заподозрить у гемодинамически нестабильных беременных/женщин в послеродовом периоде с одышкой и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания.                                                                                   | Ila |
| Беременным с ЛЭ высокого риска может быть рекомендовано выполнение тромблизиса или хирургической эмболектomии.                                                                                                                                                                     | Ila |
| Не рекомендуется использование НОАК во время беременности или кормления грудью.                                                                                                                                                                                                    | III |

| Тактика ведения пациентов после ЛЭ и долгосрочные последствия                                                                                                                                                                                                 |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Рекомендуется плановая клиническая оценка пациентов через 3-6 мес. после острой ТЭЛА.                                                                                                                                                                         | I |
| Для оптимального взаимодействия госпитального и амбулаторного этапов при лечении пациентов после ТЭЛА рекомендуется разработка интегрированной модели маршрутизации пациента.                                                                                 | I |
| Симптомных пациентов с сохраняющимися через 3 мес. после ЛЭ зонами вентиляционно-перфузионного несоответствия рекомендуется направлять в экспертный центр ЛГ/ХТЭЛГ с предварительно выполненными ЭхоКГ, анализом уровня натрийуретического пептида и/или КРТ. | I |

**Сокращения:** АВК — антагонисты витамина К, КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен, КРТ — кардио-респираторный нагрузочный тест, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЭ — легочная эмболия, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — не-витамин-К-зависимые оральные антикоагулянты, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЖ — правый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФР — факторы риска, ХТЭ — хирургическая тромбоэктомия, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭКМО — экстракорпоральной мембранная оксигенация, ЭхоКГ — эхокардиография, PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, V/Q — вентиляционно-перфузионная (сцинтиграфия легких).

### 3. Общие положения

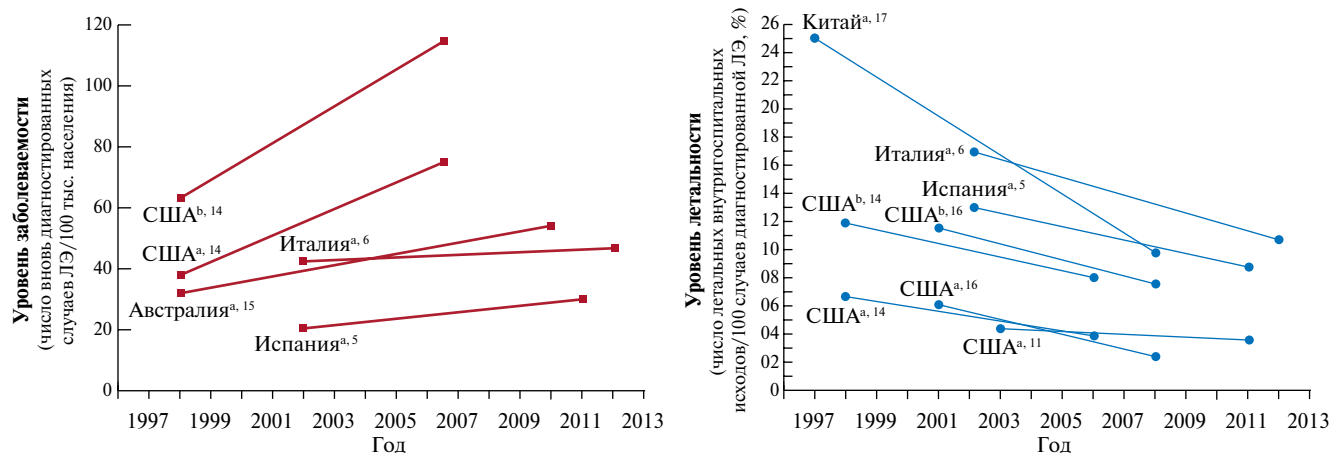
#### 3.1. Эпидемиология

Венозные тромбоэмболии (ВТЭ) в виде тромбоза глубоких вен (ТГВ) или ЛЭ находятся на третьем месте в мире по распространенности, уступая только инфаркту миокарда и инсульту [2]. В эпидемиологических исследованиях ежегодная заболеваемость ЛЭ варьирует от 39 до 115 человек на 100 тыс. населения; для ТГВ показатели заболеваемости колеблются от 53 до 162 на 100 тыс. населения [3, 4]. Данные поперечного анализа показывают, что заболеваемость ВТЭ почти в восемь раз выше у лиц в возрасте старше 80 лет, чем в пятом десятилетии жизни [3]. В параллельных, продольных исследованиях выявлена тенденция

роста ежегодных показателей заболеваемости ЛЭ с течением времени [4-7]. Значительные ежегодные расходы на ВТЭ, включающие непосредственные расходы на госпитализацию и профилактику, а также непрямые расходы (по некоторым оценкам до €8,5 млрд в Европейском Союзе) [8] подчеркивают актуальность проблемы ЛЭ и ТГВ для стареющего населения в Европе и других странах. Предполагается, что в последующем затраты на ВТЭ будут все больше обременять систему здравоохранения во всем мире.

ЛЭ может вызвать ≤300 тыс. смертей в год в США, что является высоким показателем среди причин сердечно-сосудистой смертности [3]. В шести европейских странах с общим населением 454,4 млн человек, >370 тыс. смертей в 2004г связаны с ВТЭ, согласно оценкам, выполненным на основе эпидемиологической модели [9]. Из этих пациентов 34% умерли внезапно или в течение нескольких часов после острого события, прежде чем терапия могла быть начата или могла бы подействовать. В оставшейся группе у 59% больных ЛЭ как причина смерти была диагностирована посмертно, и только у 7% умерших диагноз ЛЭ был поставлен правильно при жизни [9].

Анализ временных рядов в популяциях Европы, Азии и Северной Америки указывает на возможность снижения летальности при острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [4-7, 10, 11]. Внедрение и широкое использование более эффективных методов лечения и инвазивных вмешательств, возможно, более тщательное соблюдение рекомендаций [12, 13], скорее всего, оказало значительное положительное влияние на прогноз ЛЭ в последние годы. Однако в настоящее время отмечается тенденция к гипердиагностике (субсегментарной или даже несуществующей) ЛЭ [14], и это, в свою очередь, может привести к ложному снижению показателей летальности за счет увеличения знаменателя — общего числа случаев ЛЭ.



**Рис. 1.** Тенденции изменения ежегодной заболеваемости (левая панель) и летальности (правая панель) от ТЭЛА во всем мире на основе данных, полученных из различных источников [5, 6, 11, 14-17]. Воспроизведено с разрешения JACC 2016;67:976-90.

**Примечание:** <sup>a</sup> — диагноз ЛЭ указан в качестве основного диагноза, <sup>b</sup> — диагноз ЛЭ указан в качестве любого диагноза.

**Сокращение:** ЛЭ — легочная эмболия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

На рисунке 1 приведены обобщены существующие данные о глобальных тенденциях в области ЛЭ, которые подчеркивают увеличение показателей заболеваемости параллельно со снижением показателей смертности за 15-летний период.

Исследования показали, что у детей ежегодная частота ВТЭ составляет от 53 до 57 на 100 тыс. среди госпитализированных пациентов [19, 20] и от 1,4 до 4,9 на 100 тыс. в популяции в целом [21, 22].

### 3.2. Предрасполагающие факторы

Существует большое число внешних и генетических факторов риска (ФР) для ВТЭ; список предрасполагающих ФР приведен в таблице 3. Считается, что ВТЭ является следствием взаимодействия между ФР, связанными с пациентом, обычно постоянными (немодифицируемые ФР), и временными ФР, связанными с конкретной клинической ситуацией (модифицируемые ФР). Выявление и категоризация временных и постоянных ФР развития ВТЭ важна для оценки риска рецидива ВТЭ события, и, следовательно, является определяющим в принятии решения о продлении антикоагулянтной терапии. Этот вопрос более подробно обсуждается в разделе 8 настоящих Рекомендаций.

Обширная травма, перелом нижних конечностей, повреждение спинного мозга, а также хирургические вмешательства, включая протезирование суставов, являются серьезными провоцирующими факторами для ВТЭ [23, 24]. Рак относится к общепризнанным предрасполагающим фактором для ВТЭ, при этом риск ВТЭ варьируется в зависимости от различных типов рака [25, 26]. Рак поджелудочной железы, онкогематологические заболевания, рак легких, рак желудка и рак головного мозга относятся к наиболее значимым провоцирующим факторам в отношении ВТЭ [27, 28]. Более того, наличие онкологического заболевания является важным предиктором смерти от всех причин в рамках эпизода ВТЭ события [29].

Использование пероральных контрацептивов, содержащих эстроген, ассоциировано с повышенным риском ВТЭ, а применение контрацептивов является наиболее частым ФР ВТЭ у женщин репродуктивного возраста [30-32]. Использование комбинированных оральных контрацептивов (содержащих как эстроген, так и прогестаген) приводит к увеличению риска ВТЭ примерно в 2-6 раз по сравнению с исходным уровнем [32, 33]. В целом, абсолютный риск ВТЭ остается низким у большинства среди более чем 100 млн пользователей комбинированных оральных контрацептивов во всем мире [34]; однако ФР ВТЭ, включая тяжелую наследственную тромбофилию (обсуждается в разделе 8) [35], увеличивают этот риск. Комбинированные оральные контрацептивы третьего поколения, содержащие прогестагены, такие как дезогестрел или гестоден, связаны с более высо-

Таблица 3

**ФР развития ВТЭ (адаптировано из Rogers et al. [23] и Anderson и Spencer [24])**

| Факторы высокого риска (ОШ >10)                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Перелом нижних конечностей                                                                               |
| Госпитализация по причине СН или фибрилляции/трепетания предсердий (в течение предыдущих 3-х мес.)       |
| Протезирование тазобедренных или коленных суставов                                                       |
| Обширная травма                                                                                          |
| Инфаркт миокарда (в течение предыдущих 3-х мес.)                                                         |
| Ранее перенесенные ВТЭ                                                                                   |
| Повреждение спинного мозга                                                                               |
| Факторы умеренного риска (ОШ 2-9)                                                                        |
| Артроскопические операции на коленных суставах                                                           |
| Аутоиммунные заболевания                                                                                 |
| Переливание крови                                                                                        |
| Наличие центрального венозного катетера                                                                  |
| Наличие периферических венозных катетеров                                                                |
| Химиотерапия                                                                                             |
| Застойная СН или дыхательная недостаточность                                                             |
| Стимуляторы эритропоэза                                                                                  |
| Гормональная заместительная терапия (зависит от состава препарата)                                       |
| Экстракорпоральное оплодотворение                                                                        |
| Прием оральных контрацептивов                                                                            |
| Послеродовой период                                                                                      |
| Инфекция (особенно пневмония, инфекция мочевыносящих путей и ВИЧ)                                        |
| Воспалительные заболевания кишечника                                                                     |
| Рак (риск выше при наличии метастазов)                                                                   |
| Инсульт                                                                                                  |
| Тромбофлебит                                                                                             |
| Тромбофилия                                                                                              |
| Факторы низкого риска (ОШ <2)                                                                            |
| Иммобилизация в постели >3 дней                                                                          |
| Сахарный диабет                                                                                          |
| Артериальная гипертензия                                                                                 |
| Иммобилизация в результате длительного нахождения в сидячем положении (авиаперелеты, длительные поездки) |
| Старший возраст                                                                                          |
| Лапароскопические операции (например, холецистэктомия)                                                   |
| Ожирение                                                                                                 |
| Беременность                                                                                             |
| Варикозная болезнь                                                                                       |

**Сокращения:** ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВТЭ — венозная тромбоземболия, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, ФР — факторы риска.

ким риском ВТЭ, чем комбинированные оральные контрацептивы второго поколения, которые содержат такие прогестагены, как левоноргестрел или норгестрел [36, 37]. С другой стороны, применение внутриматочных устройств, высвобождающих гормоны, и некоторых таблетированных форм, содержащих только прогестерон (используются в противозачаточных дозах), не ассоциировано со значительным увеличением риска ВТЭ [33, 38]; следовательно, после консультирования и полной оценки риска эти варианты часто предлагаются женщинам с семейным анамнезом ВТЭ событий.

У женщин в постменопаузе, которые получают заместительную гормональную терапию, риск ВТЭ



широко варьируется в зависимости от используемого препарата [39].

Инфекция является распространенным триггером для ВТЭ [23, 40, 41]. Переливание крови и препараты, стимулирующие эритропоэз, также связаны с повышенным риском ВТЭ [23, 42].

У детей ЛЭ обычно ассоциирована с ТГВ и редко бывает неспровоцированной. Серьезные хронические заболевания и наличие центральных венозных катетеров считаются вероятными триггерами ЛЭ [43].

ВТЭ можно рассматривать как часть континуума сердечно-сосудистых заболеваний, и такие общие ФР, как курение сигарет, ожирение, гиперхолестеринемия, гипертония и сахарный диабет [44–47], являются общими для сосудистых заболеваний, в частности, атеросклероза [48–51]. Однако это может быть косвенной ассоциацией опосредованной, по крайней мере частично, осложнениями ишемической болезни сердца, а, в случае курения — раком [52, 53]. Инфаркт миокарда и сердечная недостаточность (СН) увеличивают риск ЛЭ [54, 55]. И наоборот, у пациентов с ВТЭ повышен риск перенесения инфаркта миокарда, инсульта и эмболизации периферических артерий [56].

### 3.3. Патопизиология и предикторы исходов

Острая ЛЭ ухудшает кровообращение и газообмен. Недостаточность ПЖ ввиду перегрузки давлением считается основной причиной смерти при тяжелой ЛЭ. Давление в легочной артерии (ДЛА) повышается, только если >30–50% общего её сечения закрыто тромбозами [57]. Вызванная ЛЭ вазоконстрикция, опосредованная выделением тромбосана А2 и серотонина, приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) [58]. Анатомическая обструкция и гипоксическая вазоконстрикция в пораженном легком ведут к повышению ЛСС и пропорциональному снижению артериального комплаенса [59].

Внезапное увеличение ЛСС ведёт к дилатации ПЖ, что влияет на сократимость его миокарда по механизму Франка-Старлинга. Перегрузка давлением и объёмом ПЖ приводят к усилению напряжения его стенки и растяжению миоцитов. Время сокращения ПЖ увеличивается, тогда как нейрогуморальная активация ведёт к инотропной и хронотропной стимуляции. В сочетании с системной вазоконстрикцией эти компенсаторные механизмы повышают ДЛА, улучшая кровоток сквозь частично перекрытый лёгочный бассейн, и т.о. временно стабилизируют системное артериальное давление (АД). Однако способность ПЖ к такой быстрой адаптации ограничена: неадаптированный к нагрузке и имеющий тонкую стенку ПЖ не может создавать среднее ДЛА >40 мм рт.ст.

Удлинение времени сокращения ПЖ до периода ранней диастолы левого желудочка (ЛЖ) ведёт

к взбуханию межжелудочковой перегородки в полость ЛЖ [60]. Асинхронная работа желудочков может усиливаться развитием блокады правой ножки пучка Гиса. В результате наполнение ЛЖ в раннюю диастолу нарушается, что приводит к снижению сердечного выброса, приводя к системной гипотензии и гемодинамической нестабильности [61].

Как было описано выше, чрезмерная нейрогуморальная активация при ЛЭ может быть результатом как аномального напряжения стенки ПЖ, так и циркуляторного шока. Обнаружение массивных инфильтратов воспалительных клеток в миокарде ПЖ у пациентов умерших в течение 48 ч после острой ЛЭ может быть объяснено высоким уровнем эпинефрина, высвобождаемого в результате ЛЭ-индуцированного “миокардита” [62]. Эта воспалительная реакция могла бы объяснить вторичную гемодинамическую дестабилизацию, которая иногда наступает через 24–48 ч после острой ЛЭ, хотя ранний рецидив ЛЭ может быть альтернативным объяснением в некоторых из этих случаев.

Наконец, взаимосвязь между повышением циркулирующих уровней биомаркеров повреждения миокарда и нежелательных ранних исходов указывает на то, что ишемия ПЖ имеет значимое патофизиологическое значение в острую фазу ЛЭ [63, 64]. Несмотря на то, что инфаркт ПЖ редко встречается при ЛЭ, складывается впечатление, что дисбаланс между доставкой кислорода и потреблением может вести к повреждению кардиомиоцитов и ещё большему снижению сократительной способности миокарда ПЖ. При этом системная гипотензия является ключевым элементом в патогенезе правожелудочковой недостаточности, приводя к ухудшению коронарного кровотока в условиях перегрузки ПЖ.

Негативные эффекты острой ЛЭ на миокард ПЖ и кровообращение обобщены на рисунке 2.

Дыхательная недостаточность при ЛЭ — наиболее частое последствие гемодинамических нарушений [66]. Низкий сердечный выброс ведёт к десатурации смешанной венозной крови. В дополнение к этому появление зон со сниженным кровотоком в пораженных сосудах в сочетании с зонами перегрузки потоком в интактных капиллярах ведет к появлению вентилиционно-перфузионного (V/Q) несоответствия, усугубляющего гипоксемию. У примерно одной трети пациентов по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) также обнаруживается шунтирование крови справа налево через незакрытое овальное окно: это вызвано инверсией градиента давления в предсердиях и может вести к тяжелой гипоксемии и повышать риск парадоксальной эмболии и инсульта [67]. И наконец, мелкие дистальные эмболы, не влияющие на гемодинамику, могут создавать зоны альвеолярных кровоизлияний, проявляющихся кровохарканьем, плевритом, плевральным выпотом, которые по своей





**Рис. 2.** Ключевые факторы развития гемодинамического коллапса и смерти при острой ЛЭ (адаптировано с разрешения Konstantinides et al. [65]).

**Примечание:** <sup>а</sup> — точная последовательность событий, приводящая к повышению постнагрузки ПЖ, до конца неизвестна.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СВ — сердечный выброс, ТК — трикуспидальный клапан, O<sub>2</sub> — кислород.

**Таблица 4**

**Определение гемодинамической нестабильности  
(проявляется одним из представленных ниже клинических вариантов)**

| (1) Остановка кровообращения            | (2) Обструктивный шок [68-70]                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | (3) Персистирующая гипотензия                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Необходима сердечно-легочная реанимация | Систолическое АД <90 мм рт.ст. или необходимость использования вазопрессоров для поддержания АД ≥90 мм рт.ст. несмотря на адекватную коррекцию объема циркулирующей крови<br><i>и</i><br>Гипоперфузия органов и тканей (измененный психический статус; холодная, липкая кожа; олигурия/анурия; повышенное содержание лактата в сыворотке) | Систолическое АД <90 мм рт.ст. или падение систолического АД ≥40 мм рт.ст., длительностью >15 мин и не связанное с такими состояниями как аритмия, гиповолемия или сепсис |

**Сокращение:** АД — артериальное давление.

интенсивности обычно носят умеренный характер. Такая клиническая картина известна под названием “инфаркт лёгкого”, наличие которого незначительно влияет на газообмен в целом, за исключением пациентов с сопутствующей сердечно-лёгочной патологией.

Согласно вышеизложенным патофизиологическим аспектам, острая правожелудочковая СН, определяемая как быстро прогрессирующий синдром с системным застоем в результате нарушения наполнения ПЖ и/или снижения ударного объёма ПЖ [68], является критическим фактором, определяющим клиническую тяжесть и исход при острой ЛЭ. Соответственно, клинические симптомы и признаки

недостаточности ПЖ и гемодинамической нестабильности указывают на высокий риск ранней (внутрибольничной или 30-дневной) смертности. ЛЭ высокого риска определяется гемодинамической нестабильностью и включает в себя клинические варианты, представленные в таблице 4.

ЛЭ высокого риска является состоянием, непосредственно угрожающим жизни пациента, в связи с чем требует экстренной диагностики (при подозрении) и незамедлительной выработки терапевтической стратегии (при подтверждении ЛЭ или ее высокой вероятности) тактики, как описано в разделе 7. Однако отсутствие гемодинамической нестабильности не исключает начала (и, возможно, про-

грессирования) дисфункции ПЖ и, следовательно, повышенного раннего риска, связанного с ЛЭ. В этой большой популяции пациентов необходима дополнительная оценка (описанная в разделах 5 и 7) уровня риска и соответствующая коррекция тактики ведения больного.

#### 4. Диагностика

Взросшая настороженность в отношении тромбоэмболических состояний во врачебном сообществе, а также постоянно увеличивающаяся доступность неинвазивных диагностических инструментов, в частности компьютерной томографии легочной артерии (КТЛА), привели к тому, что клиницисты сегодня подозревают ЛЭ и инициируют соответствующее обследование чаще, чем в прошлом. Это изменяющееся отношение врачей к данной проблеме хорошо иллюстрируют следующие показатели: верификация ЛЭ среди пациентов, проходящих диагностическое обследование в недавних североамериканских исследованиях, составила всего 5% против показанной ранее, в начале 1980-х годов распространенности, составившей ~50% [71]. Таким образом, крайне важно, чтобы современные неинвазивные диагностические алгоритмы для ЛЭ были способны безопасно исключать ЛЭ в современных популяциях пациентов с довольно низкой предтестовой вероятностью заболевания [72]. И наоборот, положительный тест должен обладать достаточной специфичностью для определения показаний к лечению антикоагулянтами.

##### 4.1. Клиническая картина

Клинические признаки и симптомы острой ЛЭ неспецифичны. В большинстве случаев, ЛЭ подозревается у пациента с одышкой, болью в груди, предсинкопальными состоянием или обмороком, кровохарканьем [73-75]. Нестабильность гемодинамики возникает редко, но является важным клиническим признаком, указывающим на массивность тромбоэмболического поражения с вовлечением крупных ветвей легочной артерии и снижением гемодинамического резерва. Появление обморока у пациента с ЛЭ связано с выраженной нестабильностью гемодинамики и дисфункцией ПЖ [76]. И наоборот, согласно результатам недавнего исследования, острая ЛЭ может быть частой находкой у пациентов с обмороком (17%), даже при наличии альтернативного объяснения [77].

В ряде случаев ЛЭ может быть бессимптомной или обнаруживаться случайно во время диагностического обследования по поводу другого заболевания.

Выраженная одышка характерна для массивной ЛЭ с поражением крупных ветвей легочной артерии; в случае эмболизации мелких, дистальных ветвей одышка менее выражена и может носить транзиторный характер. У пациентов с ранее существовавшей

Таблица 5

#### Пересмотренная шкала Geneva клинической оценки вероятности ЛЭ

| Параметры                                                   | Баллы                    |                        |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|
|                                                             | Оригинальная версия [91] | Упрощенная версия [87] |
| Анамнез ЛЭ или ТГВ                                          | 3                        | 1                      |
| Частота сердечных сокращений                                |                          |                        |
| 75-94 уд./мин                                               | 3                        | 1                      |
| ≥95 уд./мин                                                 | 5                        | 2                      |
| Хирургия или перелом за последний мес.                      | 2                        | 1                      |
| Кровохарканье                                               | 2                        | 1                      |
| Активный рак                                                | 2                        | 1                      |
| Односторонняя боль в конечности                             | 3                        | 1                      |
| Боль в нижней конечности при пальпации и односторонний отёк | 4                        | 1                      |
| Возраст >65 лет                                             | 1                        | 1                      |
| <b>Клиническая вероятность</b>                              |                          |                        |
| <i>Трёхуровневая шкала</i>                                  |                          |                        |
| Низкий риск                                                 | 0-3                      | 0-1                    |
| Промежуточный риск                                          | 4-10                     | 2-4                    |
| Высокий риск                                                | ≥11                      | ≥5                     |
| <i>Двухуровневая шкала</i>                                  |                          |                        |
| ЛЭ маловероятна                                             | 0-5                      | 0-2                    |
| ЛЭ вероятна                                                 | ≥6                       | ≥3                     |

**Сокращения:** ЛЭ — лёгочная эмболия, ТГВ — тромбоз глубоких вен.

СН или заболеванием легких ухудшение одышки может быть единственным симптомом, свидетельствующим о ЛЭ. Боль в груди является частым симптомом ЛЭ и обычно вызывается раздражением плевры в случае дистальной эмболии, вызывающей инфаркт легкого [78]. При массивной ЛЭ с поражением крупных ветвей легочной артерии боль в груди может иметь типичный характер стенокардии, возможно отражающий ишемию ПЖ, и требует дифференциального диагноза с острым коронарным синдромом или расслоение аорты.

Помимо оценки симптомов для определения клинической вероятности ВТЭ важно выявление предрасполагающих факторов, наличие которых повышает вероятность заболевания. Однако у 40% пациентов с ЛЭ предрасполагающие факторы отсутствуют [79]. Гипоксемия встречается достаточно часто, при этом ≤40% пациентов имеют нормальное артериальное насыщение кислородом ( $\text{SaO}_2$ ), а 20% имеют аномальный альвеолярно-артериальный градиент кислорода [80, 81]. Гипокапния также часто присутствует. Изменения, часто выявляемые при рентгенографии органов грудной обычно неспецифичны для ЛЭ, но само исследование может быть полезно для исключения других причин одышки или боли в груди [82]. Электрокардиографические изменения, такие как инверсия зубцов Т в отведениях V1-V4, QR-паттерн

в отведении V1, S1Q3T3-паттерн, а также неполная или полная блокада правой ветви пучка Гиса свидетельствуют о нагрузке на ПЖ и обычно обнаруживаются в более тяжелых случаях ЛЭ [83]; в более легких случаях единственным отклонением может быть синусовая тахикардия, присутствующая в 40% пациентов. Наконец, предсердная аритмия, чаще всего фибрилляция предсердий, может быть связана с острой ЛЭ.

## 4.2. Оценка клинической вероятности (пред-тестовой)

Сочетанная оценка симптомов, клинических данных и ФР ВТЭ позволяет классифицировать пациентов с подозрением на ЛЭ на отдельные категории клинической или, так называемой предтестовой вероятности ЛЭ. Принадлежность к той или иной группе соответствует фактической распространенности подтвержденной ЛЭ. Эта предварительная оценка может быть сделана либо по средством оценки клинической картины, либо с использованием прогностических шкал. Ключевым моментом всех диагностических алгоритмов является то, что для конечного определения вероятности наличия ЛЭ у пациента результаты визуализирующих методов (посттестовая оценка) оцениваются в сочетании с исходной предтестовой вероятностью. Поскольку вероятность ЛЭ после проведения теста (т.е. после визуализирующего теста) зависит не только от характеристик самого диагностического теста, но также и от вероятности ЛЭ до его выполнения, это ключевой шаг во всех диагностических алгоритмах ЛЭ.

Значимость оценки клинических данных была подтверждена в ряде исследований [84, 85]. Клиническая оценка обычно включает в себя обычные тесты, такие как рентгенография грудной клетки и электрокардиограмма. Однако с учетом их низкой стандартизации разработано несколько четких шкал клинического прогнозирования. Наиболее часто используемыми шкалами являются пересмотренная Женевская шкала (табл. 5) и шкала Уэллса (Дополнительная таблица 1) [86]. С целью увеличения использования в реальной клинической практике обе шкалы были упрощены [87, 88]; упрощенные версии были также валидированы [89, 90].

При использовании трехуровневой классификации можно ожидать, что доля пациентов с подтвержденной ЛЭ составит ~10% в категории с низкой вероятностью, 30% в категории с средней вероятностью и 65% в категории высокой вероятности [92]. Когда используется двухуровневый подход доля пациентов с подтвержденной ЛЭ составляет ~12% в категории маловероятных ЛЭ и 30% в категории вероятных ЛЭ [92]. Проспективное прямое сравнительное исследование этих шкал подтвердило их сходную диагностическую способность [89].

## 4.3. Предотвращение использования большого числа тестов для диагностики ЛЭ

Поиск ЛЭ у каждого пациента с одышкой или болью в груди может привести к необоснованно большим расходам на диагностику и неоправданным осложнениям при выполнении ненужных анализов. Для пациентов отделения неотложной помощи были разработаны специальные критерии исключения ТЭЛА, позволяющие отобрать пациентов, у которых вероятность наличия ЛЭ настолько низка, что диагностическое обследование даже не следует инициировать [93]. Они включают восемь клинических показателей, ассоциированных с отсутствием ЛЭ: возраст <50 лет; пульс <100 уд./мин;  $\text{SaO}_2 > 94\%$ ; отсутствие одностороннего отека ног; отсутствие рвоты; отсутствие недавних травм или операций; отсутствие анамнеза ВТЭ и отсутствие приема гормональных препаратов. Результаты проспективного исследования по валидации этих критериев [94] и рандомизированного клинического исследования (РКИ) с их применением [95] продемонстрировали возможность безопасного исключения ЛЭ при наличии всех восьми критериев у пациента с низкой клинической вероятностью ЛЭ. Тем не менее, низкая общая распространенность ЛЭ в обследованных группах [94, 95] не позволяет обобщить их результаты.

## 4.4. Определение уровня D-димера

Уровни D-димера повышаются в плазме крови при наличии острого тромбоза из-за одновременной активации коагуляции и фибринолиза. Отрицательная прогностическая ценность измерения уровня D-димера высока, и нормальный уровень D-димера делает наличие острой ТЭЛА или ТГВ маловероятным. С другой стороны, положительная прогностическая ценность повышенных уровней D-димера крайне низкая, поэтому определение уровня D-димера бесполезно для верификации наличия ТЭЛА. Повышенный уровень D-димера часто встречается у пациентов с раком [96, 97], у стационарных пациентов [89, 98], при тяжелых инфекционных или воспалительных заболеваниях, а также во время беременности [99, 100]. Соответственно, число пациентов, у которых D-димер должен быть измерен для исключения одного случая ТЭЛА (число, необходимое для тестирования) возрастает с 3 в общей популяции отделения скорой помощи до  $\geq 10$  в конкретных ситуациях, перечисленных выше.

В настоящее время доступно несколько методов определения уровня D-димера, поэтому клиницисты должны знать о диагностической эффективности теста, используемого в их стационаре. Тесты с использованием количественного иммуноферментного анализа (ИФА) имеют диагностическую чувствительность  $\geq 95\%$  и могут использоваться для исключения

ТЭЛА у пациентов с низкой или промежуточной предтестовой вероятностью. В отделении скорой помощи отрицательный результат тестирования на D-димер (ИФА) в сочетании с клинической вероятностью исключает ТЭЛА без необходимости дальнейшего дообследования у 30% пациентов с подозрением на ЛЭ. [101-103]. Ряд исследований показал, что риск ВТЭ событий в течение первых 3 мес. наблюдения был <1% у пациентов с низкой или средней клинической вероятностью ТЭЛА, которых не лечили на основании отрицательного результата анализа на D-димер [104].

#### 4.4.1. Пороговые значения D-димера, скорректированные по возрасту

Специфичность анализа на D-димера при подозрении на ТЭЛА постоянно снижается с возрастом, почти до 10% у пациентов старше 80 лет [105]. Использование скорректированных по возрасту пороговых значений может улучшить результаты тестирования на D-димер у пожилых людей. В проспективном многонациональном исследовании с включением 3346 пациентов оценены ранее валидированные пороговые значения уровня D-димера, скорректированные по возрасту пациента (возраст\*10 мг/л, для пациентов в возраст старше 50 лет) [106]. Пациентам с нормальным скорректированным по возрасту значением D-димера не выполняли компьютерную томографию с ангиопульмонографией (КТ-АПГ); их не лечили и далее наблюдали в течение 3-х мес. Среди 766 пациентов, которые были  $\geq 75$  лет, 673 больных имели низкую или промежуточную вероятность ТЭЛА. Использование скорректированного по возрасту (вместо “стандартного” 500 мг/л) порогового значения D-димера позволило увеличить число пациентов, у которых стало возможным исключение ТЭЛА без дополнительных ложноотрицательных результатов с 6,4% до 30% [106].

#### 4.4.2. Пороговые значения D-димера, скорректированные по уровню клинической вероятности ТЭЛА

В одном проспективном исследовании для оценки вероятности ТЭЛА использовалась шкала “YEARS”, которая включает определение уровня D-димера и три клинических признака шкалы Wells (Дополнительная таблица 1), а именно: наличие признаков ТГВ, наличие кровохарканья и альтернативный диагноз менее вероятен, чем ЛЭ [107]. ТЭЛА исключалась у пациентов без клинических признаков с уровнем D-димера <1000 нг/мл, или у пациентов с одним и более клиническими признаками в сочетании с уровнем D-димера <500 нг/мл. Всем остальным пациентам выполнялась КТ-АПГ. Из 2946 больных (85%), у которых ТЭЛА была исключена на исходном уровне и которые не получали лечения, у 18 в течение

3-х мес. наблюдения (0,61%, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,36-0,96%) был диагностировано симптомное ВТЭ событие. В данном исследовании, использование вышеобозначенного алгоритма позволило отказаться от выполнения КТ-АПГ у 48% включенных пациентов, по сравнению с 34%, если бы применялась шкала Wells с фиксированным пороговым значением D-димера — 500 нг/мл [107].

#### 4.4.3. Определение уровня D-димера в медицинских учреждениях

В определенных ситуациях, особенно при оказании первичной медицинской помощи, тестирование на уровень D-димера на месте может иметь преимущества по сравнению с направлением пациента в центральную лабораторию. Это может особенно относиться к отдаленным районам, где доступ к медицинской помощи ограничен [108, 109]. Однако анализы, выполняемые на местах оказания первичной медицинской помощи имеют более низкую чувствительность и отрицательную прогностическую ценность по сравнению с полноценными лабораторными тестами на D-димер. В систематическом обзоре и метаанализе чувствительность анализа на D-димер в месте оказания медицинской помощи составила 88% (95% ДИ 83-92%), тогда как лабораторное определение уровня D-димера в стандартных условиях имело чувствительность не менее 95% [110]. Таким образом, определение уровня D-димера в месте оказания первичной медицинской помощи должно использоваться только у пациентов с низкой предтестовой вероятностью ЛЭ. В этом случае ЛЭ может быть исключена у 46% пациентов без выполнения визуализирующих методов (с частотой отказов 1,5%), как было предложено в голландском проспективном исследовании, выполненном на базе учреждений первичной медицинской помощи [111].

#### 4.5. Компьютерная томография легочной артерии с контрастным усилением

Мультidetекторная компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением является методом выбора для визуализации легочной артерии у пациентов с подозрением на ЛЭ, позволяя адекватно визуализировать ветви легочной артерии вплоть до субсегментарного уровня [112-114]. В проспективном исследовании PIOPED II (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis) для КТ-АПГ (преимущественно четырехдетекторной КТ) была показана чувствительность 83% и специфичность 96% [115]. В данном исследовании также было выявлено влияние пред-тестовой клинической вероятности ЛЭ на прогностическую ценность КТ-АПГ. У пациентов с низкой и промежуточной клинической вероятностью ЛЭ отрицательный результат КТ-АПГ имел высокую отрицательную прогно-

Таблица 6

Визуализирующие методы для диагностики ЛЭ

|                                   | Преимущества                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Недостатки/ограничения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Лучевая нагрузка <sup>а</sup>                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>КТ-АПГ</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Круглосуточная доступность в большинстве медицинских центров</li> <li>• Высокая точность</li> <li>• Хорошая валидация метода в проспективных исследованиях с оценкой отдаленных результатов</li> <li>• Низкий процент необузданных результатов (3-5%)</li> <li>• Может быть выявлен альтернативный диагноз, если ЛЭ не подтверждается</li> <li>• Быстрота выполнения</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лучевая нагрузка</li> <li>• Использование йодсодержащих контрастных веществ: <ul style="list-style-type: none"> <li>— ограниченное применение при аллергии на йод и гипертиреозе</li> <li>— риск применения у беременных и кормящих женщин</li> <li>— противопоказан при тяжелой почечной недостаточности</li> </ul> </li> <li>• Тенденция к чрезмерному использованию метода из-за его широкой доступности</li> <li>• Клиническая значимость КТ-АПГ в диагностике субсегментарной ЛЭ неизвестна</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Эффективная доза облучения 3-10 мЗв<sup>б</sup></li> <li>• Значимое облучение для тканей молочной железы у молодых женщин</li> </ul> |
| <b>Планарная V/Q сцинтиграфия</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Почти отсутствуют противопоказания</li> <li>• Относительно недорогой метод</li> <li>• Хорошая валидирован в проспективных исследованиях с оценкой исходов</li> </ul>                                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доступен не во всех центрах</li> <li>• Субъективность в интерпретации результата</li> <li>• Результаты представлены в виде оценки вероятности</li> <li>• Непоказателен в 50% случаев</li> <li>• Не предполагает альтернативный диагноз в случае исключения ЛЭ</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ниже уровень лучевой нагрузки, чем при КТ-АПГ: эффективная доза облучения ~2 мЗв<sup>б</sup></li> </ul>                              |
| <b>V/Q ОФЭКТ</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Почти отсутствуют противопоказания</li> <li>• Самый низкий показатель недиагностических тестов (&lt;3%)</li> <li>• Высокая точность согласно доступным данным</li> <li>• Однозначность интерпретации ("ЛЭ" vs "отсутствие ЛЭ")</li> </ul>                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Разнообразие методик выполнения</li> <li>• Вариабельность диагностических критериев</li> <li>• Не предполагает альтернативный диагноз в случае исключения ЛЭ</li> <li>• Не валидирован в проспективных исследованиях с оценкой исходов</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ниже уровень лучевой нагрузки, чем при КТ-АПГ: эффективная доза облучения ~2 мЗв<sup>б</sup></li> </ul>                              |
| <b>Ангиопульмонография</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Исторический золотой стандарт</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Инвазивная процедура</li> <li>• Доступен не во всех центрах</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Самый высокий уровень лучевой нагрузки: эффективная доза облучения 10-20 мЗв<sup>б</sup></li> </ul>                                  |

**Примечание:** <sup>а</sup> — в этом разделе эффективная доза радиации выражена в мЗв (доза в мЗв = поглощенная доза в мГр \* коэффициент излучения (1,0 для рентгеновских лучей) \* тканевой коэффициент). Этот показатель отражает эффективные дозы всех органов, которые подверглись воздействию, т. е. общую дозу облучения организма после выполнения визуализирующей методики. Сравните с таблицей 12, в которой приведена доза поглощенной радиации в мГр, для отражения облучения отдельных органов или плода. <sup>б</sup> — для сравнения эффективная доза облучения при выполнении рентгенографии составляет 0,1 мЗв [141].

**Сокращения:** КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, мГр — миллигрей, мЗв — миллизиверты, ЛЭ — легочная эмболия, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, V/Q — вентилиционно-перфузионная (сцинтиграфия легких).

стическую ценность для диагностики ЛЭ (96% и 89%, соответственно), но она снижалась до 60% у больных с высокой предтестовой вероятностью ЛЭ. И наоборот, положительная прогностическая ценность положительного результата КТ-АПГ была высокой (92-96%) у пациентов с промежуточной или высокой клинической предтестовой вероятностью ЛЭ, но в группе с низкой вероятностью ЛЭ составляла всего 58% [115]. Поэтому, врачи должны рассмотреть возможность дальнейшего обследования пациента в случае наличия расхождений между результатом КТ-АПГ и клиническим представлением о больном.

Ряд исследований предоставили доказательства в пользу диагностического подхода, где КТ-АПГ используется в качестве единственного визуализирующего метода для исключения ЛЭ. Совокупность доступных данных указывает на то, что отрицательный результат КТ-АПГ может быть достаточным

аргументом для исключения ЛЭ у пациентов с низкой или промежуточной клинической вероятностью возникновения ЛЭ. С другой стороны, остается спорным вопрос о том, следует ли дополнительно обследовать пациентов с отрицательным результатом КТ-АПГ и высокой клинической предтестовой вероятностью ЛЭ.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является потенциально фатальным поздним осложнением ТЭЛА. При этом не следует пропускать ранее существовавшую ХТЭЛГ у пациентов, обследуемых на предмет подозрения на острую ЛЭ. Признаки исходно присутствующей ХТЭЛГ, выявляемые при выполнении КТ-АПГ перечислены в Дополнительной таблице 2; диагностика и лечение ХТЭЛГ обсуждаются в разделе 10.

Основные преимущества/недостатки/ограничения, а также дозы облучения при использовании КТ-АПГ в диагностике ЛЭ обобщены в таблице 6.



#### 4.6. Сцинтиграфия легких

Планарная V/Q сцинтиграфия легких (V/Q-сканирование) — известный метод диагностики при подозрении на ЛЭ. Выполнение V/Q сканов сочетается с исследованиями вентиляции, для которых используются различные дыхательные смеси, меченные изотопами, такие как газ ксенон-133; газ криптон-81; аэрозоли, меченные технецием-99m или углеродные микрочастицы, меченные технецием-99m. Вентиляционный скан выполняется для повышения специфичности метода: при острой ЛЭ вентиляционный скан должен быть нормальным в сегментах с гипоперфузией (несоответствие). С учетом низкой лучевой нагрузки и отсутствием использования контрастных веществ V/Q-сканирование преимущественно может применяться у амбулаторных пациентов с низкой пред-тестовой вероятностью ЛЭ и нормальной рентгенографией грудной клетки, у молодых (особенно женщин) пациентов, у беременных женщин, у пациентов с анафилаксией, вызванной контрастным веществом в анамнезе и у больных с тяжелой почечной недостаточностью [116].

Результаты планарной сцинтиграфии легких часто классифицируются в соответствии с критериями, установленными в исследовании PIOPED [117]. Эти критерии широко обсуждались и были пересмотрены [118, 119]. Для облегчения интерпретации результатов клиницистами в заключение предпочтительно использовать трехуровневую классификацию: норма (исключает ЛЭ), высокая вероятность (предполагает подтверждение наличия ЛЭ у большинства больных) и недиагностический скан [120-122]. Ряд проспективных клинических исследований с оценкой отдаленных результатов продемонстрировали безопасность стратегии отказа от терапии антикоагулянтами в случае нормального результата V/Q сканирования. Этот подход подтвердил свою эффективность в РКИ, сравнивающим V/Q-сканирование с КТ-АПГ [122]. Результаты исследования PIOPED II предполагают достаточным для верификации ЛЭ получение результата V/Q-скана, свидетельствующего о высокой вероятности ЛЭ. При этом, ряд других источников предполагают, что положительная прогностическая ценность высоко вероятного V/Q скана недостаточна для подтверждения ЛЭ у пациентов с низкой предтестовой клинической вероятностью [123, 124].

Выполнение только V/Q сцинтиграфии может быть приемлемым у пациентов с нормальной рентгенографией грудной клетки; любой дефект перфузии в этом случае будет рассматриваться как несоответствие. Высокая частота недиагностических сканирований является ограничением данного метода, т.к. приводит к необходимости дальнейшего дообследования. Были предложены различные варианты преодоления этой проблемы, в частности, включение в интерпретацию результатов исходную предтестовую

клиническую вероятность ЛЭ. Использование V/Q сканирования и рентгенографии грудной клетки в сочетании с критериями исследования PISAPED (Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis) приводит к уменьшению числа недиагностических сканирований, при этом чувствительность метода остается слишком низкой, чтобы достоверно исключить ЛЭ, поэтому этот подход может быть менее эффективен, чем КТ-АПГ [123,125].

Ряд исследований предполагают, что выполнение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с использованием или без низкодозовой КТ, может уменьшить долю недиагностических сканирований до 0-5% [121, 126-128]. Однако большинство исследований, сообщающих о точности ОФЭКТ, имеют ряд ограничений: их ретроспективным дизайном [129, 130] или использованием самого ОФЭКТ в качестве эталонного метода сравнения [127], помимо этого только в одном исследовании применялся валидированный диагностический алгоритм [131]. Диагностические критерии для V/Q ОФЭКТ также различались: в большинстве работ ЛЭ подтверждалась при наличии одного или двух субсегментарных дефектов перфузии при нормальном вентиляционном скане, при этом такие критерии редко используются в реальной клинической практике. В будущем еще предстоит определить оптимальный метод сканирования (перфузионная ОФЭКТ, V/Q ОФЭКТ, перфузионная ОФЭКТ с контрастным усилением или без него). Наконец, на данный момент недостаточно данных с оценкой отдаленных результатов применения диагностических алгоритмов с применением ОФЭКТ [132], что требует в дальнейшем проведение больших проспективных исследований для валидации метода.

Основные преимущества/недостатки/ограничения, а также дозы облучения при использовании планарной V/Q сцинтиграфии и V/Q ОФЭКТ в диагностике ЛЭ обобщены в таблице 6.

#### 4.7. Ангиопульмонография

В течение нескольких десятилетий легочная ангиография была “золотым стандартом” для диагностики или исключения острой ЛЭ, но в настоящее время она редко проводится, поскольку менее инвазивная КТ-АПГ демонстрирует аналогичную диагностическую точность [133]. Подтверждение наличия острой ТЭЛА основано на визуализации тромба в двух проекциях: либо как дефект наполнения ветвей легочной артерии, либо как ампутация ее ветвей [134]. Тромбы размером всего 1-2 мм в субсегментарных артериях можно визуализировать с помощью ангиопульмонографии в режиме субтракции, но при этом уровне поражения присутствуют отличия в их оценке у разных специалистов [135, 136].

При выполнении ангиопульмонографии возможны осложнения. Легочная ангиография не свободна от риска. В исследовании, включающем 1111 пациентов смертность, связанная с процедурой, составила 0,5%; основные нефатальные осложнения возникали в 1%, а незначительные осложнения — в 5% случаев [137]. Большинство смертей произошло у пациентов с нестабильной гемодинамикой или дыхательной недостаточностью. Количество введенного контрастного вещества следует уменьшать и избегать неселективных инъекций у пациентов с гемодинамической нестабильностью [138].

Основные преимущества/недостатки/ограничения, а также дозы облучения при использовании ангиопульмонографии в диагностике ЛЭ обобщены в таблице 6.

#### 4.8. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) оценивалась в течение нескольких последних лет в отношении ее применения при подозрении на ЛЭ [139, 140]. Результаты крупных исследований показывают, что этот многообещающий метод, пока не может использоваться в клинической практике ввиду его низкой чувствительности и малой доступности в отделениях неотложной помощи, а также высокой доле непоказательных в плане диагностики ЛЭ МРТ-сканов. Предположение, что отрицательный МРТ-скан в сочетании с отсутствием проксимального ТГВ при компрессионном ультразвуковом исследовании вен (КВУЗИ) может безопасно исключить клинически значимую ЛЭ проверяется в настоящее время в многоцентровом исследовании (ClinicalTrials.gov NCT 02059551).

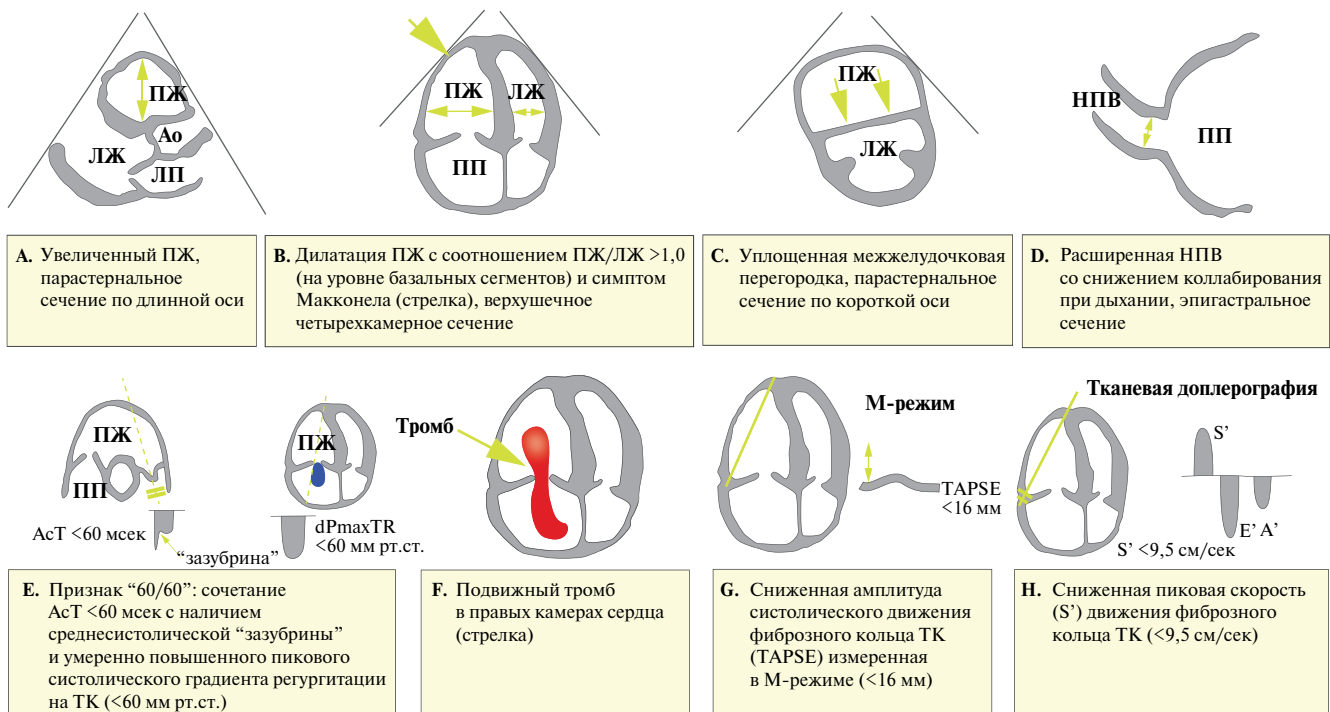
#### 4.9. Эхокардиография

Острая ЛЭ может привести к перегрузке давлением ПЖ и его дисфункции, что можно обнаружить с помощью ЭхоКГ. Учитывая специфическую геометрию ПЖ, не существует отдельного ЭхоКГ параметра, быстро и надежно оценивающего размер или функции ПЖ. Именно поэтому ЭхоКГ критерии диагностики ЛЭ различались в разных исследованиях. В силу низкой отрицательной прогностической ценности — ~40-50%, отрицательный результат при выполнении ЭхоКГ не может исключать ЛЭ [124, 142, 143]. С другой стороны, признаки перегрузки или дисфункции ПЖ могут выявляться и при отсутствии острой ЛЭ, и могут быть связаны в таком случае с сопутствующей патологией [144].

ЭхоКГ признаки перегрузки и/или дисфункции ПЖ графически представлены на рисунке 3. Дилатация ПЖ обнаруживается у более чем 25% пациентов с ЛЭ при выполнении трансторакальной ЭхоКГ (ТТЭхоКГ) и полезна для стратификации риска заболевания [145]. Было показано, что более специ-

фические ЭхоКГ данные сохраняют высокую положительную прогностическую ценность для ЛЭ даже при наличии у больного предсуществующих кардиореспираторных заболеваний. Так, сочетание времени ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ <60 мсек с максимальным систолическим градиентом на ТК <60 мм рт.ст. (признак “60/60”) или со снижением сократимости свободной стенки ПЖ в сравнении с верхушкой (симптом Макконела) предполагает наличие ЛЭ [146]. Однако эти признаки присутствуют примерно у 12% и 20% пациентов, соответственно, в общей группе больных с ЛЭ [145]. Обнаружение ЭхоКГ признаков перегрузки ПЖ помогает дифференцировать острую ЛЭ от гипокинезии/акинезии свободной стенки ПЖ при инфаркте ПЖ, который может имитировать симптом Макконела [147]. Следует отметить, что примерно у 10% пациентов с ЛЭ при выполнении ЭхоКГ могут выявляться такие находки, как значительная систолическая дисфункция ЛЖ или клапанная патология, которые вводят врача в заблуждение [145]. Снижение систолической экскурсии фиброзного кольца ТК (TAPSE) также может присутствовать у пациентов с ЛЭ [148, 149]. Показатели тканевой доплерографии и деформации (strain) свободной стенки ПЖ, свидетельствующие о функции ПЖ, также могут изменяться у больного с ЛЭ (рис. 3). Однако эти показатели, имеют низкую чувствительность в качестве самостоятельных критериев, т.к. в ряде работ было показано, что они могут оставаться нормальными у гемодинамически стабильных пациентов, несмотря на наличие ЛЭ [150, 151].

Выполнение ЭхоКГ исследования не обязательно в рамках диагностического алгоритма у гемодинамически стабильных пациентов при подозрении на ЛЭ [124], при этом оно может быть полезно при дифференциальной диагностике остро возникшей одышки в этой группе. Наоборот, при подозрении на ЛЭ высокого риска отсутствие ЭхоКГ признаков перегрузки или дисфункции ПЖ практически исключает диагноз ЛЭ как причину гемодинамической нестабильности больного. При этом ЭхоКГ может помочь в дифференциальной диагностике причины шока, выявляя тампонаду сердца, острую клапанную дисфункцию, тяжелую глобальную или региональную дисфункцию ЛЖ, расслоение аорты или гиповолемию [152]. Наоборот, при нестабильности гемодинамики у пациента с подозрением на ЛЭ, выявление признаков перегрузки давлением ПЖ, особенно в сочетании с такими специфическими находками, как признак “60/60”, симптом Макконела или тромб в правых камерах сердца, оправдывают экстренное реперфузионное лечение ТЭЛА, при отсутствии возможности немедленного выполнения КТ-АПГ у больного с высокой предтестовой вероятностью ЛЭ и без других очевидных причин перегрузки ПЖ [152].



**Рис. 3.** Показатели ЭхоКГ, оценивающие перегрузку давлением ПЖ.

**Сокращения:** А' — пиковая поздняя диастолическая (при сокращении предсердий) скорость движения трикуспидального кольца ТК при тканевой доплерографии, АсТ — время ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ, Ао — аорта, Е' — пиковая ранняя диастолическая скорость движения трикуспидального кольца ТК при тканевой доплерографии, НПВ — нижняя полая вена, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, S' — пиковая систолическая скорость движения трикуспидального кольца ТК при тканевой доплерографии, ТК — трикуспидальный клапан, ЭхоКГ — эхокардиография, TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК, dPmaxTR — максимальный градиент трикуспидальной регургитации.

Подвижные тромбы в правых камерах сердца выявляются с помощью чреспищеводной ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) или КТ-АПГ у  $< 4\%$  пациентов с ТЭЛА [153-155]. Их распространенность может достигать 18% среди пациентов с ЛЭ в условиях отделения интенсивной терапии [156]. Наличие подвижных правосторонних тромбов в сердце подтверждает диагноз ТЭЛА и ассоциировано с высокой ранней смертностью, особенно у пациентов с дисфункцией ПЖ [155, 157-159].

У некоторых пациентов с подозрением на острую ЛЭ при ЭхоКГ может выявиться утолщение стенки ПЖ или высокая скорость трикуспидальной регургитации, превышающая значения, совместимые с острой перегрузкой давления ПЖ ( $> 3,8$  м/с или пиковый систолический градиент на ТК  $> 60$  мм рт.ст.) [160]. В этих случаях необходимо проводить дифференциальный диагноз с ХТЭЛГ или другой легочной гипертензией (ЛГ).

#### 4.10. Компрессионное ультразвуковое исследование вен

В большинстве случаев источником ТЭЛА служат тромбированные глубокие вены нижних конечностей и очень редко — глубокие вены верхних конечностей (в основном после катетеризации этих вен). В исследовании с использованием венографии ТГВ

был обнаружен у 70% пациентов с верифицированной ТЭЛА [161]. В настоящее время КВУЗИ в значительной степени заменило венографию для диагностики ТГВ. КВУЗИ имеет чувствительность  $> 90\%$  и специфичность  $\sim 95\%$  для проксимального симптомного ТГВ [162, 163]. КВУЗИ выявляет ТГВ у 30-50% пациентов с ТЭЛА [162-164], при этом выявление проксимального ТГВ у пациентов с подозрением на ЛЭ достаточно для инициации терапии антикоагулянтами без дальнейшего дообследования [165]. При этом таким пациентам (косвенное подтверждение ТЭЛА) в обязательном порядке должна быть выполнена оценка тяжести ТЭЛА и стратификация риска ранней смерти.

При подозрении на ЛЭ выполнение КВУЗИ можно ограничить четырьмя точками (подколенная ямка и пах с обеих сторон). Единственным валидным диагностическим критерием для ТГВ является неполная сдавливаемость вены, говорящая о наличии тромба; тогда как измерение параметров кровотока ненадежно. Выявление проксимального ТГВ при КВУЗИ имеет высокую положительную прогностическую ценность для ТЭЛА. Так в недавнем метаанализе была продемонстрирована высокая диагностическая специфичность (96%), наряду с низкой чувствительностью (41%) метода [165, 166]. КВУЗИ является полезным методом в диагностическом

алгоритме для пациентов с противопоказаниями к КТ-АПГ. При этом вероятность обнаружения ТГВ у больных с подозрением на ЛЭ выше при наличии симптомов поражения вен нижних конечностей [162, 163].

У гемодинамически нестабильных пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с подозрением на ЛЭ, сочетание КВУЗИ с ЭхоКГ может еще больше повысить специфичность. И наоборот, по данным одного исследования, отсутствие

дисфункции ПЖ при выполнении ЭхоКГ в сочетании с нормальным вариантом КВУЗИ исключало ЛЭ с высокой (96%) отрицательной прогностической ценностью [167].

Для получения более подробной информации о диагностике и лечении ТГВ, читатель может обратиться к совместному согласованному документу нескольких Рабочих групп ESC: “Заболевания аорты и периферических сосудов” и “Легочная циркуляция и функция правого желудочка”.

#### 4.1.1. Рекомендации по диагностике ЛЭ

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| <b>Вероятная ЛЭ с нестабильной гемодинамикой</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    |                      |
| При подозрении на ЛЭ высокого риска с нестабильной гемодинамикой рекомендовано выполнение ЭхоКГ “у постели” или неотложной КТ-АПГ (в зависимости от доступности и конкретной клинической ситуации) [169].                                                                                                                                                                                | I                  | C                    |
| Рекомендовано безотлагательное в/в введение НФГ, включая скорректированное по возрасту болюсное введение у пациентов с вероятной ЛЭ высокого риска.                                                                                                                                                                                                                                      | I                  | C                    |
| <b>Вероятная ЛЭ без нестабильной гемодинамики</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                    |                      |
| Рекомендовано использование валидированных критериев для диагностики ЛЭ [12].                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | I                  | B                    |
| Рекомендована безотлагательная инициация антикоагулянтной терапии у пациентов с высокой и промежуточной вероятностью ЛЭ в процессе реализации диагностического алгоритма.                                                                                                                                                                                                                | I                  | C                    |
| <b>Клиническая оценка</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                    |                      |
| Диагностическая стратегия должна основываться на оценке клинической вероятности по клиническим данным или валидированным прогностическим шкалам [89, 91, 92, 103, 134, 170-172].                                                                                                                                                                                                         | I                  | A                    |
| <b>D-димер</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |                      |
| Рекомендовано измерять уровень D-димера в плазме крови у амбулаторных/экстренно госпитализированных пациентов с низким или промежуточным риском ЛЭ, либо если ЛЭ маловероятна, чтобы избежать лишних методов визуализации и облучения пациента [101-103, 122, 164, 171, 123, 174].                                                                                                       | I                  | A                    |
| Отрицательное значение теста на D-димер с использованием порогового значения, скорректированного по возрасту пациента (возраст*10 мг/л, у пациентов >50 лет), должно использоваться для исключения ЛЭ в качестве альтернативы фиксированным значениям нормального уровня D-димера у пациентов с низким и промежуточным предтестовым риском ЛЭ или в случае, когда ЛЭ маловероятна [106]. | Ila                | B                    |
| Отрицательное значение теста на D-димер с использованием порогового значения, скорректированного по уровню клинической вероятности <sup>c</sup> ЛЭ, должно использоваться для исключения ЛЭ в качестве альтернативы фиксированным значениям нормального уровня D-димера [107].                                                                                                           | Ila                | B                    |
| Измерение уровня D-димера не рекомендовано у пациентов с высокой предтестовой вероятностью ЛЭ, т. к. нормальный уровень D-димера достоверно не исключает ЛЭ, даже при использовании высоко чувствительных тест-систем [175, 176].                                                                                                                                                        | III                | A                    |
| <b>КТ-АПГ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                    |                      |
| У пациентов с низкой и промежуточной предтестовой вероятностью ЛЭ, а также в случае, когда ЛЭ маловероятна, отрицательный результат КТ-АПГ исключает диагноз ЛЭ без необходимости дальнейшего обследования [101, 122, 164, 171].                                                                                                                                                         | I                  | A                    |
| У пациентов с промежуточной и высокой предтестовой вероятностью ЛЭ визуализация при КТ-АПГ сегментарных и более проксимальных дефектов контрастирования подтверждает диагноз ЛЭ без необходимости дальнейшего дообследования [115].                                                                                                                                                      | I                  | B                    |
| У пациентов с высокой предтестовой вероятностью ЛЭ, а также в случае, когда ЛЭ вероятна нормальный вариант КТ-АПГ может исключать диагноз ЛЭ может без необходимости дальнейшего обследования [171].                                                                                                                                                                                     | Ila                | B                    |
| Дальнейшее применение визуализирующих методов может потребоваться для подтверждения ЛЭ при обнаружении изолированных субсегментарных дефектов контрастирования [115].                                                                                                                                                                                                                    | Ilb                | C                    |
| КТ-венография не рекомендована в качестве дополнения к КТ-АПГ [115, 164]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | III                | B                    |
| <b>V/Q скintiграфия (V/Q-скан)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    |                      |
| Нормальный результат V/Q-скана исключает диагноз ЛЭ без необходимости дальнейшего обследования [75, 122, 134, 174].                                                                                                                                                                                                                                                                      | I                  | A                    |
| Диагноз ЛЭ должен быть рассмотрен без необходимости дальнейшего обследования в случае получения высоко вероятного V/Q-скана [134].                                                                                                                                                                                                                                                       | Ila                | B                    |
| Отрицательный в диагностическом плане V/Q-скан может исключать ЛЭ, если сочетается с отрицательными данными КВУЗИ у пациентов с низкой предтестовой вероятностью ЛЭ, а также в случае, когда ЛЭ маловероятна [75, 122, 174].                                                                                                                                                             | Ila                | B                    |
| <b>V/Q-ОФЭКТ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    |                      |
| V/Q-ОФЭКТ может рассматриваться для диагностики ЛЭ [121, 126-128].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ilb <sup>d</sup>   | B                    |
| <b>КВУЗИ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |                      |
| КВУЗИ нижних конечностей, верифицирующее проксимальный ТГВ у пациента с клиническим подозрением на ЛЭ, подтверждает ВТЭ (или ЛЭ) [164, 165].                                                                                                                                                                                                                                             | I                  | A                    |



|                                                                                                                                                    |     |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| Если КВУЗИ нижних конечностей визуализирует только дистальный ТГВ, дальнейшее обследование следует рассмотреть для подтверждения ЛЭ [177].         | Ila | B |
| Если наличие ТГВ по данным КВУЗИ используется для подтверждения ЛЭ, необходимо провести оценку тяжести ЛЭ для выбора стратегии лечения [178, 179]. | Ila | C |
| <b>МРТ</b>                                                                                                                                         |     |   |
| МРТ не используется для исключения ЛЭ [139, 140].                                                                                                  | III | A |

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — пороговые значения D-димера, скорректированные по уровню клинической вероятности ЛЭ, согласно модели YEARS (симптомы ТГВ, кровохарканье, альтернативный диагноз менее вероятен, чем ЛЭ) могут быть использованы. Согласно этой модели, ЛЭ может исключаться у пациентов при отсутствии вышеперечисленных клинических признаков в сочетании с уровнем D-димера <1000 мг/л, или при наличии у пациента одного или более клинических признаков при уровне D-димера <500 мг/л [107], <sup>d</sup> — низкий уровень рекомендаций с учетом ограничений, приведенных в таблице 5.

**Сокращения:** в/в — внутривенное введение, ВТЭ — венозные тромбозы, КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен, КТ — компьютерная томография, КТ-АПГ — компьютерная томография с контрастным усилением легочной артерии, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЛЭ — легочная эмболия, НФГ — нефракционированный гепарин, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ЭхоКГ — эхокардиография, V/Q — вентилиционно-перфузионная (сцинтиграфия легких).

## 4.12. Компьютерная томография вен

При выполнении КТ-АПГ возможно визуализировать глубокие вены ног в рамках одного исследования [155]. Однако этот подход пока недостаточно валидирован, а дополнительная диагностическая ценность венозной визуализации ограничена [164]. Кроме того, использование КТ-венографии связано с повышенной лучевой нагрузкой [168].

## 5. Оценка тяжести легочной эмболии и риска ранней смерти

Стратификация риска у пациентов с острой ЛЭ обязательна для определения подходящей терапевтической стратегии. Как описано в разделе 3.3, первичная оценка риска основана на клинических симптомах и признаках наличия гемодинамической нестабильности (табл. 4), которые указывают на высокий риск ранней смерти. При отсутствии нестабильности гемодинамики дальнейшая (расширенная) стратификация риска требует оценки двух типов прогностических критериев: (i) клинических, визуализированных и лабораторных показателей тяжести ЛЭ, в основном связанных с наличием дисфункции ПЖ; и (ii) наличие сопутствующей патологии и любых других усугубляющих состояний, которые могут неблагоприятно повлиять на ранний прогноз.

### 5.1. Клинические признаки тяжести легочной эмболии

Острая правожелудочковая недостаточность возникает вследствие снижения наполнения ПЖ и/или снижения его сердечного выброса [68], определяется как быстро прогрессирующий синдром, сопровождающийся системными застойными явлениями, и является важной детерминантой исхода ЛЭ. Тахикардия, низкое систолическое АД, дыхательная недостаточность (тахипноэ и/или низкая SaO<sub>2</sub>) и синкопальные состояния как по отдельности, так и в сочетании друг с другом определяют неблагоприятный краткосрочный прогноз при острой ЛЭ.

## 5.2. Визуализация размеров и функции правого желудочка

### 5.2.1. ЭхоКГ

ЭхоКГ параметры, используемые для стратификации раннего риска у пациентов с ЛЭ, представлены на рисунке 3, а их прогностические значения суммированы в Дополнительной таблице 3. Для таких показателей как, соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ ≥1,0 и TAPSE <16 мм в исследованиях наиболее часто демонстрировалась ассоциация с неблагоприятным прогнозом [148].

В целом, признаки дисфункции ПЖ при ЭхоКГ обнаруживаются у более чем 25% пациентов с острой ЛЭ [145]. Результаты систематических обзоров и метаанализов позволяют предположить, что дисфункция ПЖ ассоциирована с повышенным риском краткосрочной смертности у пациентов, гемодинамически стабильных на момент обследования [180, 181]. При этом общая положительная прогностическая ценность дисфункции ПЖ в отношении смерти, связанной с ЛЭ, была низкой (<10%) по данным метаанализа [180]. Это отчасти связано с трудностями стандартизации показателя ЭхоКГ [148, 180]. Тем не менее, ЭхоКГ оценка морфологии и функции ПЖ является ценным инструментом для оценки прогноза гемодинамически стабильных пациентов с ЛЭ.

В дополнение к оценке функции ПЖ, ЭхоКГ может идентифицировать шунт справа налево через открытое овальное окно и наличие тромбов в правых отделах сердца, наличие которых ассоциировано с повышенной смертностью у пациентов с острой ЛЭ [67, 158]. Существование открытого овального окна также увеличивает риск ишемического инсульта из-за парадоксальной эмболии у пациентов с острой ЛЭ и дисфункцией ПЖ [182, 183].

### 5.2.2. КТ-АПГ

Параметры КТ-АПГ, используемые для стратификации раннего риска смерти у пациентов с ЛЭ суммированы в Дополнительной таблице 3. В качестве



индикатора дисфункции ПЖ при выполнении КТ-АПГ при анализе четырехкамерного сечения сердца может визуализироваться увеличенный ПЖ (конечно-диастолический размер ПЖ и соотношение ПЖ/ЛЖ, измеренное в поперечном или четырехкамерном сечении). Прогностическая значимость увеличенного ПЖ подтверждается результатами проспективного многоцентрового когортного исследования, включавшего 457 пациентов [184]. Так увеличение ПЖ (определяемое как отношение ПЖ/ЛЖ  $\geq 0,9$ ) было независимым предиктором неблагоприятного исхода в ходе госпитализации как в общей популяции с пациентами с ЛЭ (отношение рисков (ОР) 3,5, 95% ДИ 1,6-7,7), так и у гемодинамически стабильных больных с ЛЭ (ОР 3,8, 95% ДИ 1,3-10,9) [184]. Мета-анализ 49 исследований с включением более чем 13 тыс. пациентов с ЛЭ, подтвердил то, что увеличение соотношения ПЖ/ЛЖ  $\geq 1,0$  по данным КТ-АПГ, было связано с повышением риска смертности от всех причин в 2,5 раза (отношение шансов (ОШ) 2,5, 95% ДИ 1,8-3,5) и с пятикратным повышением риска смерти по причине ЛЭ (ОШ 5,0, 95% ДИ 2,7-9,2) [185].

Умеренное расширение ПЖ (ПЖ/ЛЖ незначительно выше 0,9) является частой находкой при выполнении КТ (обнаруживается у  $>50\%$  гемодинамически стабильных пациентов с ЛЭ [186]), но, вероятно, имеет низкое прогностическое значение. Тем не менее, увеличение соотношения диаметра ПЖ/ЛЖ ассоциировано с повышением специфичности прогноза [187, 188], даже у пациентов, которые относятся к категории “низкого” риска на основании клинических критериев [186]. Таким образом, соотношения ПЖ/ЛЖ  $\geq 1,0$  (вместо 0,9) по данным КТ-АПГ, вероятно, с большей точностью определяет плохой прогноз больных.

Помимо оценки размера ПЖ и отношения ПЖ/ЛЖ, КТ может давать дополнительную информацию для оценки прогноза, основанную на измерении объемов камер сердца [189-191] и оценке заброса контрастного вещества в нижнюю полую вену (НПВ) [185, 192, 193].

### 5.3. Лабораторные тесты и биомаркеры

#### 5.3.1. Маркеры поражения миокарда

Повышенные концентрации тропонина в плазме при поступлении может быть ассоциировано с плохим прогнозом в острой фазе ЛЭ. Повышение сердечного тропонина I или T определяется как их концентрации в крови выше нормального уровня, при этом пороговые значения зависят от используемых тест-систем; обзор пороговых значений был предоставлен в метаанализе [194]. Пациенты с острой ЛЭ от 30% (при использовании обычных тест-систем) [194, 195] до 60% (при использовании высокочувствительных тест-систем) [196, 197] случаев имели повышенный уровень сердечный тропонин I или T. Мета-

анализ показал, что повышенные концентрации тропонина были связаны с повышенным риском смертности, как в общей популяции пациентов с ЛЭ (ОШ 5,2, 95% ДИ 3,3-8,4), так и у гемодинамически стабильных на момент забора крови больных (ОШ 5,9, 95% ДИ 2,7-13,0) [195].

Само по себе повышение уровня сердечных тропонинов в крови имеют относительно низкую специфичность и положительную прогностическую ценность для ранней смертности у гемодинамически стабильных пациентов с острой ЛЭ. Однако при их интерпретации в сочетании с клиническими данными и результатами визуализирующих методов может быть улучшена идентификация пациентов высокого риска и последующая оценка прогноза (Дополнительная таблица 4). При этом высокочувствительный анализ на уровень тропонина демонстрирует высокую отрицательную прогностическую ценность в отношении неблагоприятного риска в больных с ЛЭ [197]. Так, в проспективном многоцентровом исследовании с включением 526 нормотензивных пациентов с ЛЭ уровень тропонина T  $<14$  пг/мл имел отрицательное прогностическое значение и в 98% случаев исключал неблагоприятный клинического исхода в рамках госпитализации [63]. Скорректированные по возрасту пороговые значения высокочувствительного теста на тропонина T ( $\geq 14$  пг/мл для пациентов в возрасте  $<75$  лет и  $\geq 45$  пг/мл для пациентов старше 75 лет) могут дополнительно улучшать отрицательную прогностическую ценность этого биомаркера [196].

Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (Н-FABP) — ранний и чувствительный маркер повреждения миокарда, предлагающий дополнительную прогностическую информацию при острой ЛЭ как во всей обследованной группе [198, 199], так и у гемодинамически стабильных пациентов [200, 201]. В метаанализе, анализирующем данные обследования 1680 пациентов с ЛЭ, концентрация Н-FABP  $\geq 6$  нг/мл была ассоциирована с неблагоприятным краткосрочным исходом (ОШ 17,7, 95% ДИ 6,0-51,9) и смертностью от всех причин (ОШ 32,9, 95% ДИ 8,8-123,2) [202].

#### 5.3.2. Маркеры дисфункции ПЖ

ЛЭ приводит к перегрузке ПЖ давлением, что сопровождается растяжением миокарда, и высвобождением натрийуретического пептида В-типа (BNP) и N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP). Таким образом, уровни натрийуретических пептидов в плазме отражают тяжесть дисфункции ПЖ и состояние гемодинамики малого круга кровообращения (МКК) при острой ЛЭ [203]. Метаанализ показал, что 51% из 1132 обследованных пациентов с острой ЛЭ имели при поступлении повышенные концентрации BNP или NT-

proBNP. Эти пациенты демонстрировали 10% риск ранней смерти (95% ДИ 8,0-13%) и 23% риск неблагоприятного клинического исхода (95% ДИ 20-26%) [204].

Подобно сердечным тропонинам (см. выше), повышение концентрации BNP или NT-proBNP обладает низкой специфичностью и положительной прогностической ценностью (для ранней смертности) у гемодинамически стабильных пациентов с ЛЭ [205], при этом низкие уровни BNP или NT-proBNP обладают высокой отрицательной прогностической ценностью и высокой чувствительностью, что позволяет исключать неблагоприятные ранние исходы в этой группе больных [180]. В связи с этим в многоцентровом исследовании пороговое значение NT-proBNP <500 пг/мл использовано для отбора пациентов для домашнего лечения [206]. При необходимости увеличения прогностической специфичности для оценки вероятности неблагоприятного раннего исхода может быть использовано более высокое пороговое значение ≥600 пг/мл [207].

### 5.3.3. Другие лабораторные биомаркеры

Лактат является маркером дисбаланса между доставкой и потреблением кислорода в тканях и, как следствие, тяжелой ЛЭ с нарушением гемодинамики МКК или пограничным состоянием. Повышенный уровень лактата в плазме артериальной крови ≥2 ммоль/л является предиктором ассоциированных с ЛЭ осложнений как во всей группе пациентов с ЛЭ [208], так и у исходно гемодинамически стабильных пациентов [209, 210].

Повышение уровня креатинина в сыворотке крови и снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации ассоциированы с 30-дневной летальностью от всех причин при острой ЛЭ [211]. Повышенные уровни липокалина, ассоциированного с желатинозой нейтрофилов и цистатина С указывают на острое повреждение почек, и также имеют прогностическую ценность [212].

Недавний метаанализ, включающий 18616 пациентов с острой ЛЭ, показал, что гипонатриемия также может быть предиктором внутрибольничной летальности (ОШ 5,6, 95% ДИ 3,4-9,1) [213].

Вазопрессин высвобождается при эндогенном стрессе, гипотонии и низком сердечном выбросе. Показано, что его суррогатный маркер, копептин, полезен для стратификации риска у пациентов с острой ЛЭ [214, 215]. Так, в одноцентровом исследовании с участием 268 гемодинамически стабильных пациентов с ЛЭ уровень копептина ≥24 пмоль/л был ассоциирован с повышением риска неблагоприятного исхода в 5,4 раза (95% ДИ 1,7-17,6) [216]. Эти результаты были подтверждены у 843 пациентов с ЛЭ без нарушения гемодинамики, включенных в три европейских когортных исследования [217].

## 5.4. Комбинирование показатели и шкалы для оценки тяжести легочной эмболии

У гемодинамически стабильных пациентов, оценка отдельных параметров может быть недостаточной для оценки тяжести состояния и прогноза риска ранней смерти. В связи с этим используются различные комбинации клинических, визуализирующих и лабораторных параметров, описанных выше, для составления прогностических шкал, позволяющих (полу) количественно оценивать риск ранней смерти, связанной с ЛЭ. Из них шкалы Bova [218-221] и FAST (H-FABP, Syncope, Tachycardia) [219, 222, 223] были валидированы в когортных исследованиях (Дополнительная таблица 4). Тем не менее, их значение для ведения пациентов в рутинной клинической практике остается неясным. На сегодняшний день только комбинация ЭхоКГ показателей дисфункции ПЖ (или показателей, полученных при КТ-АПГ) с положительным тестом на тропонин была опробована в РКИ пациентов с ЛЭ, сопровождающейся гемодинамической нестабильностью, в качестве определяющего критерия для выбора ранней терапевтической стратегии (антикоагуляция в сочетании с реперфузионной терапией против изолированной антикоагулянтной терапии) [224].

## 5.5. Интеграция отягощающих состояний и сопутствующей патологии в оценку риска острой легочной эмболии

Для оценки общего риска смерти пациента с ЛЭ и его ранних исходов помимо клинических, лабораторных и визуализированных показателей, непосредственно связанных с тяжестью ЛЭ, необходимо также учитывать сопутствующую патологию пациента и наличие обстоятельств, отягощающих его состояние. Из клинических шкал, учитывающих тяжесть ЛЭ и сопутствующую патологию, шкала тяжести ЛЭ (индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии (PESI)) (табл. 7) является наиболее валидированной на сегодняшний день [225-228]. Основное преимущество расчетного индекса PESI заключается в надежной идентификации пациентов с низким риском смертности в течение 30 дней (классы PESI I и II). Одно РКИ использовало низкий риск по шкале PESI в качестве основного критерия включения больных в группу амбулаторного лечения острой ЛЭ [178].

Ввиду сложности исходной шкалы PESI, которая включает в себя 11 показателей с разной степенью значимости, разработана и валидирована ее упрощенная версия (шкала sPESI; табл. 7) [229-231]. Как и в первоначальной версии индекса PESI, преимущество индекса sPESI заключается в надежной идентификации пациентов с низким риском смертности в течение 30 дней. Прогностическая эффективность sPESI подтверждена в обсервационных когортных исследованиях [227, 228], при этом данный индекс

**Таблица 7**  
**Оригинальный и упрощенный индекс тяжести ЛЭ**

| Параметр                              | Оригинальная версия [226]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Оригинальная версия [229]                                                                                                                                    |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Возраст                               | Возраст в годах                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 балл (если возраст >80 лет)                                                                                                                                |
| Мужской пол                           | +10 баллов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                            |
| Рак                                   | +30 баллов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1                                                                                                                                                            |
| Хроническая сердечная недостаточность | +10 баллов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1                                                                                                                                                            |
| Хронические заболевания лёгких        | +10 баллов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                              |
| Частота пульса ≥110 уд./мин           | +20 баллов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1                                                                                                                                                            |
| Систолическое АД <100 мм рт.ст.       | +30 баллов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1                                                                                                                                                            |
| Частота дыхания >30 в мин             | +20 баллов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                            |
| Температура <36° C                    | +20 баллов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                            |
| Нарушенное сознание                   | +60 баллов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                            |
| Насыщение оксигемоглобином крови <90% | +20 баллов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1                                                                                                                                                            |
|                                       | Уровни риска <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                              |
|                                       | <b>Класс I: ≤65 баллов</b><br>очень низкий риск 30-дневной смерти (0-1,6%)<br><b>Класс II: 66-85 баллов</b><br>низкий риск смерти (1,7-3,5%)<br><b>Класс III: 86-105 баллов</b><br>умеренный риск смерти (3,2-7,1%)<br><b>Класс IV: 106-125 баллов</b><br>высокий риск смерти (4,0-11,4%)<br><b>Класс V: &gt;125 баллов</b><br>очень высокий риск смерти (10,0-24,5%) | <b>0 баллов</b> = 30-дневный риск смерти 1,0% (95% ДИ 0,0-2,1%)<br><br><br><br><br><br><br><b>≥1 балла</b> = 30-дневный риск смерти 10,9% (95% ДИ 8,5-13,2%) |

**Примечание:** <sup>а</sup> — основан на сумме баллов.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал.

еще не использовался в проспективных исследованиях в качестве определяющего для выбора терапевтической стратегии фактора у пациентов с ЛЭ низкого риска.

ТГВ в качестве сопутствующего заболевания идентифицирован как самостоятельный неблагоприятный фактор, ассоциированный со смертью в течение первых 3 мес. после перенесения острой ЛЭ [232]. В метаанализе, обобщившем данные 8859 обследованных пациентов с ЛЭ, наличие сопутствующего ТГВ подтверждено в качестве предиктора

30-дневной смертности от всех причин (ОШ 1,9, 95% ДИ 1,5-2,4), при этом присутствие ТГВ у пациента не обладало прогностической ценностью в отношении неблагоприятных исходов, связанных с ЛЭ, в течение 90 дней наблюдения [223]. Таким образом, наличие ТГВ у больного с острой ЛЭ может рассматриваться в качестве значимой в отношении прогноза сопутствующей патологии.

## 5.6. Оценка прогноза

Классификация степени тяжести ЛЭ и риска ранней (внутрибольничной или 30-дневной) смерти приведена в таблице 8. Оценка риска острой ЛЭ начинается уже при подозрении на заболевание в самом начале диагностического алгоритма, т.к. уже на этой стадии крайне важно идентифицировать пациентов с (подозреваемой) ЛЭ высокого риска. Принадлежность пациента к категории высокого риска требует использования алгоритма экстренной диагностики (рис. 4) и немедленного проведения реперфузионного лечения, как объяснено в разделе 7 и показано на рисунке 6 и Дополнительном рисунке 1. Определение уровня лабораторных биомаркеров, таких как сердечные тропонины или натрийуретические пептиды, не требуется для принятия неотложных терапевтических решений у пациентов с ЛЭ высокого риска.

При отсутствии нестабильности гемодинамики в дебюте заболевания рекомендуется дальнейшая стратификация риска ЛЭ, поскольку это имеет значение для принятия решения о возможности ранней выписки из стационара (объяснено в разделе 7). В таблице 8 представлен набор клинических, визуализируемых и лабораторных параметров, используемых для разделения категорий ЛЭ среднего или низкого риска. Шкала PESI — в своей первоначальной или упрощенной форме — это наиболее хорошо валидированная и широко используемая клиническая шкала стратификации риска на сегодняшний день, объединяющая базовые показатели тяжести острого эпизода ЛЭ с отягощающими состояниями и сопутствующей патологией пациента. В целом, принадлежность пациента к I-II классу по шкале PESI или к категории sPESI 0 является надежным предиктором ЛЭ низкого риска.

При наличии у пациентов из группы промежуточного риска признаков дисфункции ПЖ (по данным ЭхоКГ или КТ-АПГ) и повышенного уровня сердечных биомаркеров (в частности, положительного теста на сердечный тропонин), они классифицируются как больные промежуточно-высокого риска. Как будет подробно обсуждаться в разделе 7, в этих случаях рекомендуется тщательный мониторинг, для своевременной диагностики декомпенсации гемодинамики с необходимостью применения спасительной реперфузионной терапии [179]. Пациенты с отсут-

Таблица 8

Классификация тяжести ЛЭ и риска ранней (госпитальной или 30-дневной) смерти

| Риск ранней смерти |                      | Показатели риска               |                                                                                                        |                                                            |                                                       |
|--------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                    |                      | Шок или гипотония <sup>a</sup> | Клинические признаки тяжести ЛЭ и/или сопутствующей патологии: класс III-IV по PESI или sPESI $\geq 1$ | Признаки дисфункции ПЖ при ТТЭхоКГ или КТ-АПГ <sup>b</sup> | Повышенный уровень сердечного тропонина <sup>c</sup>  |
| Высокий            |                      | +                              | (+) <sup>d</sup>                                                                                       | +                                                          | (+)                                                   |
| Промежуточный      | Промежуточно-высокий | -                              | + <sup>e</sup>                                                                                         | +                                                          | +                                                     |
|                    | Промежуточно-низкий  | -                              | + <sup>e</sup>                                                                                         | Один (или ни одного) положительный                         |                                                       |
| Низкий             |                      | -                              | -                                                                                                      | -                                                          | Оценка опциональна; если оценивался, то отрицательный |

**Примечание:** <sup>a</sup> — одно из следующих состояний (табл. 4): остановка кровообращения, обструктивный шок (систолическое АД  $< 90$  мм рт.ст. или необходимость использования вазопрессоров для поддержания АД  $\geq 90$  мм рт.ст. несмотря на адекватную коррекцию объема циркулирующей крови, в сочетании с гипоперфузией органов), или персистирующая гипотензия (систолическое АД  $< 90$  мм рт.ст. или падение систолического АД  $\geq 40$  мм рт.ст., длительностью  $> 15$  мин и не связанное с такими состояниями как аритмия, гиповолемия или сепсис), <sup>b</sup> — прогностически значимые показатели (при ТТЭхоКГ или КТ-АПГ) у пациента с ЛЭ и соответствующие пороговые значения графически представлены на рисунке 3, а их прогностическая значимость приведена в Дополнительной таблице 3, <sup>c</sup> — увеличение уровня таких лабораторных биомаркеров как NT-proBNP  $\geq 600$  нг/л, H-FABP  $\geq 6$  нг/мл, или копептин  $\geq 24$  пмоль/л может дать дополнительную прогностическую информацию. Эти биомаркеры были валидированы в когортных исследованиях, но еще не использовались для принятия терапевтических решений в рамках РКИ, <sup>d</sup> — нестабильность гемодинамики в сочетании с подтверждением ЛЭ при выполнении КТ-АПГ и/или признаками дисфункции ПЖ при ЭхоКГ достаточны для отнесения больного к категории высокого риска. В этом случае не требуется расчет индекса PESI, а также оценка уровня сердечного тропонина или других биомаркеров, <sup>e</sup> — могут присутствовать признаки дисфункции ПЖ при ТТЭхоКГ (или КТ-АПГ) или повышенные уровни биомаркеров сердца несмотря на то, что PESI I-II или sPESI 0 [234]. До тех пор, пока последствия таких несоответствий для ведения пациентов с ЛЭ полностью не поняты, эти пациенты должны быть классифицированы в категорию промежуточного риска.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, ЛЭ — легочная эмболия, ПЖ — правый желудочек, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, sPESI — упрощенный индекс тяжести лёгочной эмболии, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, H-FABP — сердечный белок, связывающий жирные кислоты, NT-proBNP — N-термальный мозговой натрийуретический пропептид, PESI — индекс тяжести лёгочной эмболии,

ствием признаков дисфункции ПЖ и/или имеющие нормальные уровни сердечных биомаркеров, принадлежат к категории с промежуточно-низкого риска. В качестве альтернативного подхода можно использовать дополнительные прогностические показатели, сочетающие клинические, визуализирующие и лабораторные параметры, для полуколичественной оценки тяжести эпизода ЛЭ и дополнительного разделения пациентов между категориями промежуточно-высокого и промежуточно-низкого риска. В Дополнительной таблице 4 перечислены дополнительные шкалы, наиболее часто используемые с этой целью в наблюдательных исследованиях; однако ни одна из них до сих пор не использовалась в РКИ.

Недавний метаанализ включал в себя 21 когортное исследование с оценкой 3295 пациентов с ЛЭ “низкого риска” на основе индекса PESI I-II или sPESI 0 [234].

В 34% случаев (95% ДИ 30-39%) имелись признаки дисфункции ПЖ при ЭхоКГ или КТ-АПГ. Данные о ранней смертности были предоставлены в семи исследованиях (1597 пациентов) и выявили ОШ 4,19 (95% ДИ 1,39-12,58) увеличение риска смерти по любой причине при наличии дисфункции ПЖ; повышение уровня сердечного тропонина связано с сопоставимым увеличением риска смерти [234]. Показатели ранней смертности от всех причин (1,8% для дисфункции ПЖ и 3,8% для повышенного уровня тропонина [234]) были ниже ранее приводимых для категории больных с промежуточным риском [235]. До выяснения клинических последствий подобных расхождений пациентов с признаками дисфункции ПЖ или повышением маркеров поражения сердца, несмотря на низкий индекс PESI или sPESI, равный 0, следует относить к категории с промежуточно-низкого риска.



## 5.7. Рекомендации по оценке прогноза

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                      | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| С целью выделения пациентов с высоким риском ранней смертности рекомендована первичная стратификация риска при подозрении на ЛЭ или ее верификации, основанная на наличии нестабильной гемодинамики [218, 219, 235].                                                              | I                  | B                    |
| У гемодинамически стабильных пациентов рекомендована последующая стратификация риска с выделением категорий промежуточного и низкого риска [179, 218, 219, 235].                                                                                                                  | I                  | B                    |
| У гемодинамически стабильных пациентов для оценки риска в острую фазу ЛЭ должны применяться прогностические шкалы, объединяющие показатели тяжести ЛЭ и коморбидный статус пациента; предпочтительно применение шкал PESI или sPESI [178, 226, 229].                              | IIa                | B                    |
| Должны выполняться оценка ПЖ с помощью визуализирующих методов <sup>c</sup> и измерение уровень биомаркеров <sup>d</sup> в крови даже в случае низкого риска по шкале PESI или отрицательном значении sPESI [234].                                                                | IIa                | B                    |
| У гемодинамически стабильных пациентов, использование валидированных прогностических шкал, объединяющих показатели тяжести ЛЭ и коморбидный статус пациента и лабораторных тестов, ассоциированных с ЛЭ, может выполняться для оценки тяжести ЛЭ и стратификации риска [218-223]. | IIb                | C                    |

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — трансторакальная ЭхоКГ или КТ с контрастным усилением легочной артерии, <sup>d</sup> — сердечный тропонин или натрийуретические пептиды.

**Сокращения:** ЛЭ — лёгочная эмболия, ПЖ — правый желудочек, PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии.

## 6. Терапия острого периода тромбоэмболии легочной артерии

### 6.1. Гемодинамическая и респираторная поддержка

#### 6.1.1. Кислородотерапия и ИВЛ

Одним из симптомов тяжелой ТЭЛА является гипоксемия, в основе которой лежит несоответствие между вентилиацией и перфузией легких. Поддерживающая кислородотерапия показана пациентам с ТЭЛА и  $\text{SaO}_2 < 90\%$ . Тяжелая гипоксемия/респираторная недостаточность, сохраняющаяся на фоне кислородной поддержки, может быть обусловлена шунтированием кровотока справа-налево через открытое овальное окно или дефект межпредсердной перегородки [67]. При нестабильной гемодинамике (например, остановка сердечной деятельности) и нарастании респираторной недостаточности следует начать высокопоточную кислородотерапию через носовую канюлю [236, 237] и искусственную вентилиацию легких (ИВЛ), принимая во внимание, что коррекция гипоксемии невозможна без одновременного восстановления перфузии легких.

У пациентов с правожелудочковой СН часто регистрируется гипотензия. Подобные пациенты очень чувствительны к развитию тяжелой гипотензивной реакции во время индукции анестезии, интубации и ИВЛ с позитивным давлением. Соответственно, интубацию следует проводить только при невозможности осуществления адекватной неинвазивной вентилиации. По возможности предпочтение следует отдавать неинвазивной вентилиации или высокопоточной кислородотерапии через носовую канюлю. При механической ИВЛ необходимо минимизировать негативные гемодинамические эффекты. Положительное внутригрудное давление, возникающее при механической ИВЛ, может уменьшить венозный возврат и снизить и так низкий минутный объем крово-

обращения (МОК) при правожелудочковой СН у пациентов с ТЭЛА высокого риска. Поэтому тактику ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха следует использовать с большой осторожностью. Рекомендуется ориентироваться на остаточный объем 6 мл/кг сухой массы тела для поддержания плато конечного давления вдоха  $< 30$  см водного столба. При необходимости интубации следует избегать анестетиков, которые вызывают гипотензию.

#### 6.1.2. Медикаментозное лечение острой правожелудочковой СН

Острая правожелудочковая СН с низким сердечным выбросом является основной причиной смерти у пациентов с ТЭЛА высокого риска. Принципы лечения острой правожелудочковой СН освещены в брошюре Ассоциации Сердечной Недостаточности и Рабочей группы Кровообращения Легких и Функции Правого Желудочка EOK (Heart Failure Association, Working Group on Pulmonary Circulation, Right Ventricular Function of the ESC) [68]. Обзор современных стратегий медикаментозного лечения острой правожелудочковой СН представлен в таблице 9.

В случае низкого центрального венозного давления (ЦВД) умеренная гидратация ( $\leq 500$  мл) может увеличить сердечный индекс (СИ) пациента с острой ТЭЛА [238]. Однако водная нагрузка может привести к дилатации ПЖ и, как следствие, неизбежному снижению сердечного выброса [239]. В эксперименте продемонстрировано отсутствие положительного эффекта и даже ухудшение функции ПЖ при агрессивной гидратации [240]. В случае низкого АД и отсутствия повышения давления рекомендуется осторожная инфузионная тактика. Оценка ЦВД с помощью ультразвуковой визуализации НПВ (малый диаметр и/или коллабирующая НПВ при



Таблица 9

## Лечение правожелудочковой СН у пациентов с ТЭЛА высокого риска

| Стратегия                                                                                                  | Свойство и применение                                                                                                                                | Предостережение                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Оптимизация волюмического статуса</b>                                                                   |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                         |
| Водная нагрузка с осторожностью, солевой раствор, или раствор Рингера лактата, ≤500 мл в течение 15-30 мин | У пациентов с нормальным — низким уровнем ЦВД (вследствие, например, сопутствующей гиповолемии)                                                      | Водная нагрузка может способствовать дилатации ПЖ, ухудшить межжелудочковое взаимодействие и снизить СВ [239]                                                                                           |
| <b>Вазопрессоры и инотропы</b>                                                                             |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                         |
| Норэпинефрин, 0,2-1,0 мкг/кг/мин <sup>a</sup> [240]                                                        | Усиление инотропной функции ПЖ и повышение АД, улучшение межжелудочкового взаимодействия и восстановление перфузионного градиента коронарных артерий | Избыточная вазоконстрикция может ухудшить перфузию в тканях                                                                                                                                             |
| Добутамин, 2-20 мкг/кг/мин [241]                                                                           | Усиление инотропной функции ПЖ, снижение давление заполнения                                                                                         | Может усугублять гипотензию при монотерапии без сопутствующего применения вазопрессора; может индуцировать или ухудшить нарушения ритма                                                                 |
| <b>Механическая поддержка кровообращения</b>                                                               |                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                         |
| Веноартериальное ЭКМО/экстракорпоральная поддержка жизнеобеспечения [251, 252, 258]                        | Краткосрочная поддержка в сочетании с оксигенатором                                                                                                  | Осложнения при длительном использовании (>5-10 дней) включают кровотечения, инфекции. Нет клинических преимуществ при отсутствии хирургической эмбол/тромбэктомии. Требуется наличия опыта в применении |

**Примечание:** <sup>a</sup> — эпинефрин применяется при остановке кровообращения.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, СВ — сердечный выброс, СН — сердечная недостаточность, ПЖ — правый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЦВД — центральное венозное давление, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

острой ТЭЛА высокого риска свидетельствуют о низком волюмическом статусе) или путем инвазивного мониторинга ЦВД помогает в осуществлении инфузионной терапии. При появлении признаков повышения ЦВД водную нагрузку следует прекратить.

Вазопрессорная поддержка обычно необходима одновременно с (или на период ожидания) достижением медикаментозной, хирургической или интервенционной реперфузии. Норэпинефрин может улучшить системную гемодинамику путем оптимизации систолического взаимодействия желудочков и перфузии коронарных артерий без влияния на ЛСС [240]. Норэпинефрин следует применять ограниченно, у пациентов с кардиогенным шоком. Основываясь на данных небольших исследований, добутиамин можно использовать у пациентов с ТЭЛА с низким СИ и нормальным АД. Однако увеличение СИ может увеличить V/Q несоответствие вследствие перераспределения кровотока из зон (частичной) обструкции в зону без обструкции кровотока в легочных артериях [241]. В эксперименте при острой ТЭЛА левосимендан восстанавливал взаимодействие ПЖ с легочной артерией за счет вазодилатации легочных артерий и повышения сократительной способности ПЖ [242]. Однако клинических данных, подтверждающих данное наблюдение, в настоящее время нет.

Вазодилататоры снижают ДЛА и ЛСС, но могут усугубить гипотензию и системную гипоперфузию вследствие отсутствия специфичности действия

на сосуды МКС при внутривенном введении. В малочисленных клинических исследованиях показано, что ингаляции оксида азота могут улучшить гемодинамику и газообмен у пациентов с ТЭЛА [243-245]. Однако достоверных данных о его клинической эффективности и безопасности в настоящее время [246].

### 6.1.3. Механическая поддержка кровообращения и оксигенация

Временное использование механической поддержки кровообращения, преимущественно веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), может помочь в ведении пациентов с ТЭЛА высокого риска и циркуляторным коллапсом или остановкой кровообращения. Данные о выживаемости пациентов, находящихся в критическом состоянии, получены из серии клинических случаев [247-252]. У пациентов с ТЭЛА высокого риска не проводились РКИ, которые бы оценивали эффективность и безопасность стратегий механической поддержки кровообращения. Использование ЭКМО сопряжено с большим количеством осложнений, даже при краткосрочном применении. Результаты зависят от опыта центра, где используют ЭКМО, и адекватного отбора пациентов. Следует помнить о высоком риске кровотечений, который связан как с потребностью в сосудистом доступе, так и с тромбозом, если он проводился пациенту. В настоящее время целесообразность применения ЭКМО

Таблица 10

## Режимы назначения тромболитической терапии, дозировка и противопоказания

| Молекула      | Режим назначения                                                                                | Противопоказания к фибринолизу                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| рТАП          | 100 мг за 2 ч                                                                                   | <b>Абсолютные</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Геморрагический инсульт или инсульт неясной этиологии в анамнезе</li> <li>Ишемический инсульт за последние 6 мес.</li> <li>Новообразование центральной нервной системы</li> <li>Политравма, оперативное вмешательство, травма головы за последние 3 нед.</li> <li>Геморрагический диатез</li> <li>Кровотечение</li> </ul> <b>Относительные</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Транзиторная ишемическая атака за последние 6 мес.</li> <li>Пероральные антикоагулянты</li> <li>Беременность или первая неделя после родоразрешения</li> <li>Места пункции не поддающиеся компрессии</li> <li>Травматическая реанимация</li> <li>Рефрактерная гипертензия (систолическое АД &gt;180 мм рт.ст.)</li> <li>Тяжелая патология печени</li> <li>Инфекционный эндокардит</li> <li>Активная пептическая язва</li> </ul> |
| Стрептокиназа | 0,6 мг/кг за 15 мин (максимальная дозировка 50 мг) <sup>a</sup>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|               | 250000 Ед. нагрузочная дозировка в течение 30 мин, в последующем 100000 Ед./ч в течение 12-24 ч |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|               | Ускоренный режим введения: 1,5 млн Ед. в течение 2 ч                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Урокиназа     | 4400 Ед./кг нагрузочная дозировка за 10 мин, в последующем 4400 Ед./кг/ч в течение 12-24 ч      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|               | Ускоренный режим введения: 3 млн Ед. за 2 ч                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**Примечание:** <sup>a</sup> — ускоренный режим введения для рТАП при ТЭЛА официально не одобрен, но иногда применяется в случаях тяжелой нестабильности гемодинамики, таких как остановка сердечной деятельности.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, Ед. — единицы, рТАП, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

в сочетании с антикоагулянтами в качестве единственного метода лечения вызывает сомнения [247, 252]. Прежде всего следует рассматривать сочетание ЭКМО с хирургической эмбол/тромбоэктомией (ХТЭ).

Были опубликованы несколько случаев благоприятных исходов при применении катетера Impella® у пациентов с шоком вследствие острой ТЭЛА [253, 254].

#### 6.1.4. Усовершенствованная система жизнеобеспечения при остановке кровообращения

При дифференциальной диагностике остановки кровообращения с наличием сердечного ритма, но без пальпируемого пульса, острая ТЭЛА является одним из состояний, не требующих электроимпульсной терапии. При остановке сердечной деятельности, возможной причиной которой является ТЭЛА, следует соблюдать существующие рекомендации по поддержанию жизнеобеспечения [255, 256]. Решение о лечении острой ТЭЛА должно приниматься как можно раньше, когда еще возможен хороший исход. Следует назначать тромболитическую терапию. Как только тромболитическое средство введено, сердечно-легочную реанимацию следует выполнять не менее 60-90 мин [257].

## 6.2. Стартовая антикоагулянтная терапия

### 6.2.1. Терапия парентеральными антикоагулянтами

У пациентов с ТЭЛА высокой или промежуточной вероятности (см. раздел 4), терапию антикоагулянтами следует начинать незамедлительно, ожидая результатов диагностических исследований. Обычно

терапия осуществляется путем подкожного введения низкомолекулярного гепарина (НМГ) согласно весу пациента или фондапаринукса (Дополнительная таблица 5), или внутривенным введением нефракционированного гепарина (НФГ). Согласно данным фармакокинетики (Дополнительная таблица 6) [259], одинаково быстрый антикоагулянтный эффект можно достигнуть на фоне применения не-витамина К зависимых, пероральных новых антикоагулянтов (НОАК). В III фазе РКИ не было продемонстрировано преимуществ приема в более высоких дозах апиксабана в качестве монотерапии в течение 7 дней, ни ривароксабана в течение 3 нед. [259-261].

При стартовой антикоагулянтной терапии у пациентов с ТЭЛА предпочтение отдается НМГ и фондапаринуксу, применение которых ассоциировано с более низким риском развития больших кровотечений и гепарин-индуцированной тромбоцитопении по сравнению с НФГ [262-265]. НМГ и фондапаринукс не нуждаются в рутинном мониторинге уровня анти-Ха. Применение НФГ в настоящее время ограничено пациентами с очевидной нестабильностью гемодинамики или неминуемым появлением гемодинамических нарушений, которые нуждаются в первичной реперфузионной терапии. НФГ рекомендуется пациентам с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина (КК) ≤30 мл/мин) или при выраженном ожирении. У пациентов с КК 15-30 мл/мин необходимо корректировать дозировку НМГ. Дозирование НФГ осуществляется по уровню активированного частичного тромбопластинового времени (Дополнительная таблица 7) [266].

### 6.2.2. НОАК

НОАК представляют собой молекулы малого размера, которые прямо ингибируют один из активированных коагуляционных факторов. Таковыми являются дабигатран для тромбина, апиксабан, эдоксабан и ривароксабан для Ха. Характеристики НОАК, используемых для лечения острой ТЭЛА, представлены в качестве дополнительных сведений в таблице 6. Соответственно предсказуемой биодоступности и фармакокинетики НОАК можно применять в фиксированной дозировке без рутинного лабораторного контроля. Описано небольшое количество межлекарственных взаимодействий с НОАК в отличие от антагонистов витамина К (АВК) [259]. В III фазе клинических исследований у пациентов с венозными тромбозами (ВТ) и легким/умеренным снижением функции почек (КК 30–60 мл/мин) дозировку дабигатрана, ривароксабана и апиксабана не снижали, тогда как эдоксабан назначали в дозировке 30 мг/сут. Пациенты с КК <25 мл/мин исключались из клинических исследований с апиксабаном, а пациенты КК <30 мл/мин — из исследований с ривароксабаном, эдоксабаном и дабигатраном (Дополнительная таблица 8).

В III фазе КИ по лечению острых ВТ (Дополнительная таблица 8), а также при продлении терапии после первых 6 мес. (см. раздел 8) было показано отсутствие преимущества НОАК по сравнению с комбинацией НМГ и АВК в отношении предотвращения рецидива симптомных или летальных ВТ. Одновременно регистрировалось значительное снижение риска больших кровотечений [267]. Различные варианты назначения препаратов в данных КИ представлены в Дополнительной таблице 8. В метаанализе частота достижения первичной конечной точки эффективности терапии была 2,0% у пациентов, получавших НОАК, и 2,2% в группе больных, находящихся на терапии АВК (относительный риск (RR) 0,88, 95% ДИ 0,74–1,05) [268]. Большие кровотечения регистрировались в 1,1% случаев пациентов группы НОАК и в 1,7% случаев — в группе больных, получавших АВК, RR 0,60 (95% ДИ 0,41–0,88). По сравнению с группой пациентов на терапии АВК жизнеугрожающие большие кровотечения регистрировались реже у пациентов, получавших терапию НОАК (RR 0,38, 95% ДИ 0,23–0,62). В особенности отмечалось значительное снижение частоты внутричерепных кровотечений (RR 0,37, 95% ДИ 0,21–0,68) и фатальных кровотечений (RR 0,36, 95% ДИ 0,15–0,87) среди пациентов группы НОАК по сравнению с больными, получающими терапию АВК [268].

Предложения по антикоагулянтной терапии при ТЭЛА в клинических ситуациях, для которых отсутствуют убедительные доказательства, представлены в Дополнительной таблице 9.

Практические рекомендации по назначению НОАК и тактике ведения в экстренных ситуациях

с применением НОАК регулярно обновляются Европейским обществом нарушений ритма [259].

### 6.2.3. АВК

Более 50 лет АВК оставались “золотым” стандартом антикоагулянтной терапии. При инициации терапии АВК следует одновременно продолжать терапию НФГ, НМГ или фондапаринуксом в течение  $\geq 5$  дней до достижения стабильного уровня международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0 в течение двух последовательных дней. Терапию варфарином можно начинать в дозировке 10 мг у пациентов более молодого возраста (т.е. <60 лет), не имеющих другой сопутствующей патологии и в дозировке  $\leq 5$  мг у пациентов старшего возраста [269]. Суточная дозировка варфарина подбирается по уровню МНО в течение 5–7 дней с целевым достижением уровня 2,0–3,0. Фармакогенетическое исследование может увеличить точность дозирования варфарина [270, 271]. Использование фармакогенетического исследования в дополнение к клиническим характеристикам позволяет улучшить контроль антикоагулянтной терапии, и ассоциировано со снижением риска кровотечений, но не уменьшения риска тромбоэмболических событий или летальности [272].

Внедрение структурированной антикоагулянтной службы (наиболее часто антикоагулянтных клиник) приводит к увеличению времени нахождения в терапевтическом окне антикоагуляции и улучшению клинических исходов по сравнению с результатами контроля за антикоагулянтной терапией в условиях общей врачебной практики [273, 274]. В заключении следует отметить, что тщательный отбор и обучение пациентов, самостоятельное мониторирование терапии АВК ассоциировано с меньшим числом тромбоэмболических событий и увеличением времени нахождения в терапевтическом диапазоне МНО по сравнению с общепринятой практикой наблюдения и контроля за терапией оральными антикоагулянтами [275].

## 6.3. Реперфузионная терапия

### 6.3.1. Системный тромболизис

Тромболитическая терапия ведет к более быстрому уменьшению обструкции легочной артерии, снижению давления в легочной артерии (ДЛА) и ЛСС у пациентов с ТЭЛА по сравнению с монотерапией НФГ. Эти положительные изменения сопровождаются уменьшением дилатации ПЖ по данным ЭхоКГ [276–279]. Наибольший эффект терапии наблюдается при инициации терапии в течение 48 ч от момента начала симптоматики, однако тромболизис может быть полезным и у пациентов в течение 6–14 дней от начала симптомов ТЭЛА [280]. Отсутствие эффекта тромболитической терапии в виде сохранения клинической нестабильности и дисфункции ПЖ по дан-

ным ЭхоКГ через 36 ч наблюдается у 8% пациентов с ТЭЛА высокого риска [281].

Метаанализ РКИ с тромболитической терапией, включавших (но не ограниченных только этой категорией пациентов) пациентов с ТЭЛА высокого риска, которая определялась преимущественно по наличию кардиогенного шока, показал значительное снижение комбинированного исхода, определяемого как летальность и рецидив ТЭЛА (Дополнительная таблица 10). Достижение данного результата сопровождалось тяжелым кровотечением в 9,9% случаев и в 1,7% — интракраниальным кровотечением [282].

У нормотензивных пациентов с ТЭЛА промежуточного риска, определяемой по наличию дисфункции ПЖ и повышения уровня тропонина, влияние тромболитической терапии изучалось в РКИ РЕИТНО (Pulmonary Embolism Thrombolysis) [179]. Применение тромболитической терапии ассоциировалось со значительным снижением риска декомпенсации гемодинамики или коллапса, но одновременно сопровождалось повышением риска тяжелого интра- и экстракраниального кровотечения [179]. В РКИ РЕИТНО 30-дневная летальность была низкой в обеих группах, однако по данным метаанализа в группе пациентов с ТЭЛА промежуточного риска, получавших тромболитическую терапию, смертность от всех причин и летальность, связанная с ТЭЛА, снизились на 50-60% (Дополнительная таблица 10) [282, 283].

Одобренные режимы дозирования препаратов, применяющихся для тромболитической терапии при ТЭЛА, противопоказания к данному виду лечения представлены в таблице 10. Ускоренное внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (рТАП) 100 мг за 2 ч является предпочтительным в сравнении с пролонгированной инфузией тромболитиков первого поколения (стрептокиназа и урокиназа). Предварительные данные об эффективности и безопасности применения более низких дозировок рТАП [284, 285] требуют убедительного подтверждения, прежде чем будут даны новые рекомендации. НФГ можно назначать во время инфузии альтеплазы, но следует прекратить введение гепарина при инфузии стрептокиназы или урокиназы [65]. Также проводились исследования с применением ретеплазы [286], десмотеплазы [287], тенектеплазы [179, 278, 279], однако ни один из этих препаратов до сих пор не одобрен к применению у пациентов с острой ТЭЛА.

Остается неясным влияет ли раннее применение тромболитической терапии у пациентов с острой ТЭЛА (промежуточного и высокого риска) на клиническую симптоматику, ограничение функциональных возможностей и развитие ХТЭЛГ в долгосрочной перспективе. В небольшом РКИ с включением 83 пациентов продемонстрировано положительное влия-

ние тромболитической терапии на переносимость физической нагрузки по сравнению с применением монотерапии антикоагулянтами через 3 мес. после ТЭЛА [278]. В РКИ РЕИТНО [179] при длительном наблюдении ( $41,6 \pm 15,7$  мес.) у 33% пациентов сохранялась небольшая симптоматика, преимущественно одышка [288]. Однако большинство пациентов (85% в группе тенектеплазы и 96% в группе плацебо), перенесших ТЭЛА, имели низкую или промежуточную вероятность персистенции или появления ЛГ по данным ЭхоКГ, согласно определению рекомендации ЕОК [288, 289]. Поэтому результаты данного исследования не поддерживают роли тромболитической терапии в предотвращении долгосрочных последствий (раздел 10) перенесенной ТЭЛА промежуточного риска, хотя подобные выводы лимитированы наличием данных длительного наблюдения только у 62% пациентов.

### 6.3.2. Чрескожное катетерное лечение

Механическая реперфузия осуществляется путем введения катетера в легочную артерию через феморальный доступ. Применяются различные типы катетеров (Дополнительная таблица 11) для механической фрагментации, аспирации тромба или наиболее часто используемого фармакомеханического подхода, при котором комбинируется механическая или ультразвуковая фрагментация тромба вместе с тромболитической терапией *in situ* в низких дозах.

Большая часть сведений о катетерной тромбэктомии подчерпнута из регистров и анализа объединенных серий клинических случаев [290, 291]. Общие показатели эффективности (определяемые как стабилизация гемодинамики, коррекция гипоксемии, выживаемость на момент выписки из стационара) чрескожного катетерного лечения, опубликованные по результатам данных исследований, достигали 87% [292]; однако эти результаты могут быть вследствие системного анализа необъективных публикаций. В одном РКИ у 59 пациентов с ТЭЛА промежуточного риска сравнивали общепринятую терапию с применением гепарина и катетерное лечение с ультразвуковой фрагментацией в сочетании с низкодозовым тромболитическим *in situ*. Применение ультразвуковой фрагментации вместе с тромболитической терапией было ассоциировано с большим уменьшением соотношения ПЖ/ЛЖ через 24 ч без повышения риска кровотечения [293]. При использовании данного подхода в лечении пациентов с ТЭЛА промежуточного и высокого риска улучшение функции ПЖ, перфузии легких и ДЛА было подтверждено в двух проспективных когортных исследованиях [294, 295] и регистре [296] с общим количеством пациентов 352. Интракраниальные кровотечения регистрировались редко, хотя уровень GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary) для



тяжелых и умеренных кровотечений составлял 10% в одной из данных когорт пациентов [294]. Полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание относительно небольшое количество пациентов, нехватку исследований, которые бы непосредственно сравнивали катетерное лечение и тромболитическую терапию, и данных из РКИ о клинической эффективности в зависимости от исхода.

### 6.3.3. Хирургическая тромбоэктомия

Хирургическая тромбоэктомия при острой ТЭЛА обычно выполняется в условиях экстракорпорального кровообращения без пережатия аорты и кардиоплегии с разрезом главных ветвей легочной артерии и удалением или аспирацией свежих тромботических масс. В последних публикациях описаны положительные результаты оперативного лечения у пациентов с ТЭЛА высокого риска с или без остановки сердечной деятельности и в отдельных случаях у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска [297–300]. Среди 174322 пациентов, госпитализированных между 1999 и 2013 гг с диагнозом ТЭЛА в Нью-Йорке показатели выживаемости и рецидивирования ТЭЛА были сопоставимыми между пациентами с тромболизисом ( $n=1854$ ) и ХТЭ ( $n=257$ ) в качестве первой линии лечения [297]. В целом не было различий между двумя стратегиями реперфузии на летальность в течение 30 дней (15 и 13%, соответственно), однако применение тромболизиса было ассоциировано с более высоким риском инсульта и повторного вмешательства в течение 30 дней. Не было найдено различий в 5-летней актуальной выживаемости, тем не менее, у пациентов, получавших тромболизис, чаще регистрировался рецидив ТЭЛА, требующей госпитализации, по сравнению с пациентами, перенесшими оперативное вмешательство (7,9 vs 2,8%). Однако в данном обсервационном ретроспективном исследовании пациенты не рандомизировались в две группы и больные, отобранные для хирургического лечения, могли существенно отличаться. По результатам анализа многоцентровой базы данных Общества Торакальных Хирургов, включавшей 214 пациентов с ТЭЛА высокого риска ( $n=38$ ) и промежуточного риска ( $n=176$ ), внутрибольничная летальность после ХТЭ составила 12%, причем наибольший уровень летальности (32%) регистрировался у пациентов с периперационной остановкой сердечной деятельности [299].

Опыт последних лет поддерживает использование ЭКМО при ХТЭ, в особенности у пациентов с ТЭЛА высокого риска с или без необходимости сердечно-легочной реанимации. Среди пациентов ТЭЛА промежуточного риска ( $n=28$ ), высокого риска без остановки сердечной деятельности ( $n=18$ ), и ТЭЛА с остановкой сердца ( $n=9$ ) внутрибольничная и годовая летальность составила 93 и 91%, соответственно [300].

### 6.4. Мультидисциплинарная команда по ведению пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

Концепция мультидисциплинарной команды быстрого реагирования для ведения пациентов с тяжелой ТЭЛА (ТЭЛА высокого риска и отдельные случаи ТЭЛА промежуточного риска) впервые была сформулирована в США, после чего данная стратегия была принята и внедрена врачебным сообществом в Европе и по всему миру. Организация команд быстрого реагирования по ведению ТЭЛА поощряется, поскольку они отражают потребности современной системы здравоохранения [301]. Команды ТЭЛА объединяют различных специалистов, включая, например, кардиологов, пульмонологов, гематологов, сосудистых хирургов, анестезиологов/реаниматологов, кардиоторакальных хирургов и специалистов интервенционной медицины. Командное обсуждение в ходе персонального общения или с помощью веб-конференции позволяет улучшить качество принимаемых решений. Кроме того, благодаря командному подходу, можно сформулировать план лечения и ускорить его немедленную реализацию [301]. Четкая структура команды по ведению пациентов с ТЭЛА и характер взаимодействия в настоящее время не регламентирован и зависит от ресурсов и опыта специалистов конкретного госпиталя в ведении пациентов с ТЭЛА.

### 6.5. Кава-фильтры

Целью перекрытия полых вен является механическое предотвращение попадания ВТ в легочную артерию. Большинство устройств, применяемых в настоящее время, устанавливают чрескожным путем и их можно удалить через несколько недель или месяцев, или же оставить на месте в течение длительного периода при необходимости. Возможные показания к установке кава-фильтра включают наличие ВТЭ при абсолютных противопоказаниях к антикоагулянтной терапии, рецидив ТЭЛА, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, и первичную профилактику у пациентов высокого риска ВТЭ. Другие показания для установки кава-фильтра, включая наличие свободного флотирующего тромба, не подтверждены у пациентов без противопоказаний к применению антикоагулянтов в лечебных дозировках.

Только в двух РКИ III фазы проводилось сравнение двух стратегий лечения: антикоагулянтной терапии с и без установки кава-фильтра у пациентов с проксимальным ТГВ в сочетании с ТЭЛА и без нее [302–304]. В РКИ PREPIC (Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism by Vena Cava Interruption) установка постоянного кава-фильтра ассоциировалась со значительным снижением риска рецидива ТЭЛА и значительным возрастанием риска ТГВ без существенного раз-



личия в рисках рецидива ВТЭ или смерти [303, 304]. В исследование PREPIC-2 рандомизировали 399 пациентов с ТЭЛА и ВТ на две группы: первая группа получала антикоагулянтную терапию в сочетании с установкой временного кава-фильтра, тогда как во второй группе терапия оральными антикоагулянтами проводилась без установки временного кава-фильтра. В данном исследовании уровень рецидивов был низкий и не различался между группами пациентов [302]. Систематический обзор и метаанализ опубликованных исследований по оценке эффективности и безопасности применения кава-фильтров включали 11 исследований с совокупным числом пациентов 2055, которым был имплантирован кава-фильтр, против 2149 пациентов контрольной группы без кава-фильтра [305]. Постановка кава-фильтра ассоциировалась со снижением на 50% частоты развития ТЭЛА и приблизительно на 70% риска развития ТГВ. Не обнаружено различий в смертности от всех причин и летальности, ассоциированной с ТЭЛА, между пациентами с кава-фильтром и без него.

Абсолютное показание для имплантации кава-фильтра у пациентов с недавним (<1 мес.) проксимальным ТГВ и абсолютным противопоказанием к антикоагулянтной терапии основано преимущественно на ощутимо высоком риске рецидива ТЭЛА и отсутствия других возможностей лечения.

Осложнения, связанные с кава-фильтрами, довольно распространены и могут быть серьезными. По данным систематического литературного обзора пенетрация венозной стенки регистрировалась во время 1699 (19%) из 9002 процедур имплантации кава-фильтра; среди данных случаев в 19% был поврежден смежный орган и в более чем 8% случаев развивалась соответствующая симптоматика [306]. Летальные осложнения были редкими (2 случая), но у 5% пациентов потребовалось хирургическое вмешательство, такое как удаление фильтра оперативным путем, эндоваскулярная имплантация стента или эмболизация, эндоваскулярное удаление постоянного стента, чрескожная нефростомия или постановка стента в мочеточник [306]. Кроме того, описаны такие осложнения как перелом стента и/или эмболизация, и ТГВ, порой распространяющийся вверх до полых вен [303, 307, 308].

## 6.6. Рекомендации по ведению пациентов с тромбозом легочной артерии высокого риска в острую фазу<sup>a</sup>

| Рекомендации                                                                                                                                                 | Класс <sup>b</sup> | Уровень <sup>c</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Рекомендуется начинать без промедления антикоагулянтную терапию с болюсным введением НФГ, дозированного по весу пациента, у пациентов с ТЭЛА высокого риска. | I                  | C                    |
| Системный тромболитизис рекомендован для лечения пациентов с ТЭЛА высокого риска [282].                                                                      | I                  | B                    |

|                                                                                                                                                                                                             |     |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| ХТЭ из легочной артерии рекомендована пациентам с ТЭЛА высокого риска с противопоказанием или неэффективным тромболитизисом <sup>d</sup> [281].                                                             | I   | C |
| Чрескожное катетерное лечение следует обсуждать у пациентов с ТЭЛА высокого риска с противопоказанием или неэффективным тромболитизисом <sup>d</sup> .                                                      | Ila | C |
| Норэпинефрин и/или добутамин следует рассматривать в лечении пациентов с ТЭЛА высокого риска.                                                                                                               | Ila | C |
| ЭКМО можно рассматривать в комбинации с ХТЭ из легочной артерии или катетерным лечением у пациентов с ТЭЛА и рефрактерным циркуляторным коллапсом или остановкой сердечной деятельности <sup>d</sup> [252]. | Ilb | C |

**Примечание:** <sup>a</sup> — см. табл. 4 для определения ТЭЛА высокого риска. После стабилизации гемодинамики показано продолжение антикоагулянтной терапии у пациентов с ТЭЛА промежуточного и низкого риска (раздел 6.7), <sup>b</sup> — класс рекомендаций, <sup>c</sup> — уровень доказательности, <sup>d</sup> — при необходимости доказательства и источники доступны на сайте.

**Сокращения:** НФГ — нефракционированный гепарин, ТЭЛА — эмболия легочной артерии, ХТЭ — хирургическая тромбэктомия, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

## 6.7. Рекомендации по ведению пациентов с тромбозом легочной артерии промежуточного и низкого риска в острую фазу

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                  | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| <b>Инициация антикоагулянтной терапии</b>                                                                                                                                                                                                     |                    |                      |
| У пациентов с ТЭЛА <sup>c</sup> высокого или промежуточного риска антикоагулянтную терапию рекомендуется начинать без промедления в процессе обследования.                                                                                    | I                  | C                    |
| При начале парентеральной антикоагулянтной терапии рекомендуется предпочтительно НМГ или фондапаринукс над НФГ у большинства пациентов [262, 309-311].                                                                                        | I                  | A                    |
| Если пероральная антикоагулянтная терапия начинается у пациентов с ТЭЛА, которые подходят для назначения НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан), то рекомендуется выбрать терапию НОАК по сравнению с АВК [260, 261, 312-314]. | I                  | A                    |
| При старте терапии АВК рекомендуется временный совместный прием с парентеральными антикоагулянтами до достижения МНО 2,5 (целевой уровень 2,0-3,0) [315-316].                                                                                 | I                  | A                    |
| НОАК не рекомендуются пациентам с тяжелым поражением почек <sup>d</sup> во время беременности и лактации и пациентам с антифосфолипидным синдромом [260, 261, 312-314].                                                                       | III                | C                    |
| <b>Реперфузионная терапия</b>                                                                                                                                                                                                                 |                    |                      |
| Жизнеспасающая тромболитическая терапия показана у пациентов с ухудшением гемодинамики на фоне терапии антикоагулянтами [282].                                                                                                                | I                  | B                    |
| В качестве альтернативы жизнеспасающему тромболитизису следует обсуждать ХТЭ <sup>e</sup> или чрескожные катетерные методы лечения <sup>e</sup> у пациентов с ухудшением гемодинамики на фоне антикоагулянтной терапии.                       | Ila                | C                    |
| Рутинное применение первичного системного тромболитизиса у пациентов с ТЭЛА промежуточного и низкого риска не рекомендуется <sup>c,f</sup> [179].                                                                                             | III                | B                    |

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — см. таблицу 8 для определения тяжести ТЭЛА и риска, ассоциированного с ТЭЛА, <sup>d</sup> — дабигатран не рекомендуется для применения у пациентов с КК <30 мл/мин. Эдоксабан следует назначать в дозировке 30 мг/сут. у пациентов с КК 15-50 мл/мин; эдоксабан не рекомендуется у пациентов с КК <15 мл/мин. Следует с осторожностью применять ривароксабан и аликсабан у пациентов с КК 15-29 мл/мин; использование ривароксабана и аликсабана не рекомендуется у пациентов с КК <15 мл/мин, <sup>e</sup> — при необходимости доказательства и источники доступны на сайте, <sup>f</sup> — соотношение риска-пользы хирургической эмболизэктомии и катетерных методов лечения у пациентов с ТЭЛА промежуточного и низкого риска до настоящего времени не определено.

**Сокращения:** АВК — антагонист витамина К, КК — клиренс креатинина, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — не-витамины-К-зависимые оральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭ — хирургическая тромбоэктомия.

## 6.8. Рекомендации для мультидисциплинарной команды по ведению пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

| Рекомендации                                                                                                                                                                                    | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Следует рассмотреть организацию мультидисциплинарной команды и программы ведения пациентов с ТЭЛА высокого и (в отобранных случаях) промежуточного риска с учетом возможностей и опыта клиники. | Ia                 | C                    |

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращение:** ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

## 6.9. Рекомендации по установке фильтров в нижнюю полую вену

| Рекомендации                                                                                                                | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Постановку кава-фильтра следует обсуждать у пациентов с острой ТЭЛА и противопоказанием к антикоагулянтной терапии.         | Ia                 | C                    |
| Постановку кава-фильтров следует обсуждать у пациентов с рецидивом ТЭЛА несмотря на терапевтический уровень антикоагуляции. | Ia                 | C                    |
| Рутинное применение кава-фильтров не рекомендуется [302-304].                                                               | III                | A                    |

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращение:** ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

## 6.10. Рекомендации по ранней выписке из стационара и амбулаторному ведению пациентов

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                 | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Следует тщательно отбирать пациентов с ТЭЛА низкого риска для ранней выписки из стационара и продолжения лечения в амбулаторных условиях при наличии надлежащих возможностей для амбулаторного ведения пациента и антикоагулянтной терапии <sup>c</sup> [178, 206, 317-319]. | Ia                 | A                    |

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — см. раздел 7 и рисунок 6 для определения ТЭЛА низкого риска и стратегии ведения.

**Сокращение:** ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

## 7. Интегрированный риск-адаптированный подход в диагностике и тактике ведения

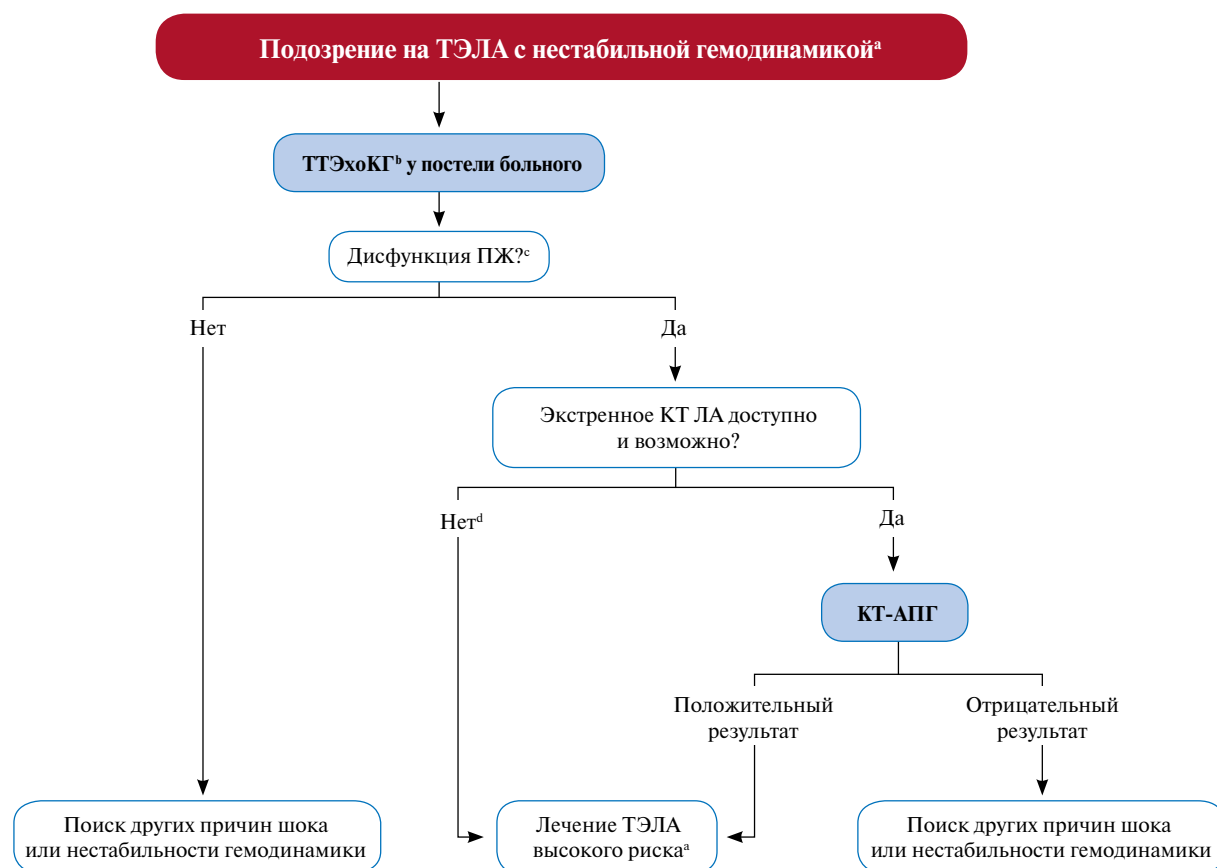
### 7.1. Стратегии диагностики

Существуют различные варианты комбинаций клинической оценки. Определение уровня Д-димеров в плазме крови и визуализирующие методики были предложены и утверждены для диагностики ТЭЛА. Данные стратегии диагностики были проверены на пациентах с подозрением на ТЭЛА, находящихся в отделениях неотложной терапии, или во время пребывания в стационаре [101, 164, 171, 320] и совсем недавно в отделениях оказания первой помощи [111]. Отказ от антикоагулянтной терапии без следования диагностическим стратегиям, имеющим крепкую доказательную базу, ассоциировано со значительным увеличением числа ВТЭ эпизодов и внезапной сердечной смерти в течение 3-х мес. периода наблюдения [12]. Наиболее передовой диагностический алгоритм при подозрении ТЭЛА с и без нестабильной гемодинамики представлен на рисунках 4 и 5, соответственно. Однако следует иметь в виду, что диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА может варьировать в зависимости от доступности специфических диагностических исследований и опыта проведения/интерпретации данных в различных больницах и при различных клинических обстоятельствах.

Диагностический алгоритм при подозрении на острую ТЭЛА у беременных обсуждается в разделе 9.

#### 7.1.1. Подозрение на ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой

Предлагаемая стратегия при ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой представлена на рисунке 4. При возникновении острой нестабильности гемодинамики клиническая вероятность ТЭЛА обычно высока и дифференциальный диагноз включает в себя тампонаду сердца, острый коронарный синдром, диссекцию аорты, острую дисфункцию клапана сердца и гиповолемию. Наиболее полезным начальным тестом в этой ситуации является ТТЭхоКГ у постели больного, с помощью которой можно выявить острую дисфункцию ПЖ, если острая правожелудочковая СН является причиной гемодинамической декомпенсации пациента. У пациентов с выраженной нестабильностью гемодинамики наличие ЭхоКГ признаков дисфункции ПЖ достаточно для немедленного начала реперфузионного лечения без дальнейшего тестирования. Это решение усиливается при обнаружении тромбов в ПЖ [155, 157, 321, 322]. Вспомогательные визуализирующие методики включают ЧПЭхоКГ непосредственно у постели больного, с помощью которой можно обнаружить тромбы в легочной артерии и ее основных ветвях в особенности у пациентов с дисфункцией ПЖ. ЧПЭхоКГ следует выполнять с осторожностью у пациентов с гипоксемией. Кроме того, с помощью ком-



**Рис. 4.** Диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ТЭЛА высокого риска с признаками нестабильной гемодинамики.

**Примечание:** <sup>а</sup> — см. таблицу 4 для определения нестабильности гемодинамики и ТЭЛА высокого риска, <sup>б</sup> — вспомогательные методики визуализации у постели пациента могут включать ЧПЭхоКГ, которая позволяет обнаружить эмболы в стволе легочной артерии и ее главных ветвях; билатеральная КВУЗИ, с помощью которой можно подтвердить ТГВ и таким образом, венозную эмболию, <sup>с</sup> — в экстренной ситуации при подозрении на ТЭЛА высокого риска это относится преимущественно к соотношению диаметров ПЖ/ЛЖ >1,0; ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ и соответствующие пределы значений графически представлены на рисунке 3, а их прогностическое значение обобщено в дополнительных сведениях в таблице 3, <sup>д</sup> — включает случаи, когда состояние пациента настолько критично, что возможно диагностические исследования возможно выполнить исключительно у постели больного. В подобной ситуации ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ подтверждают ТЭЛА высокого риска, что является показанием к реперфузионной терапии.

**Сокращения:** КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен, КТ — компьютерная томография, КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ТЭЛА — тромбоэмболия в легочную артерию, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

прессионного ультразвукового исследования вен можно обнаружить проксимальные ТГВ. При стабилизации состояния пациента на фоне поддерживающей терапии следует верифицировать диагноз ТЭЛА с помощью КТ-АПГ.

Если пациент с нестабильной гемодинамикой поступил напрямую в рентгенэндоваскулярное отделение с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС), то после исключения ОКС возможно выполнение КТ-АПГ для исключения возможного альтернативного диагноза ТЭЛА в особенности при наличии возможности катетерного лечения.

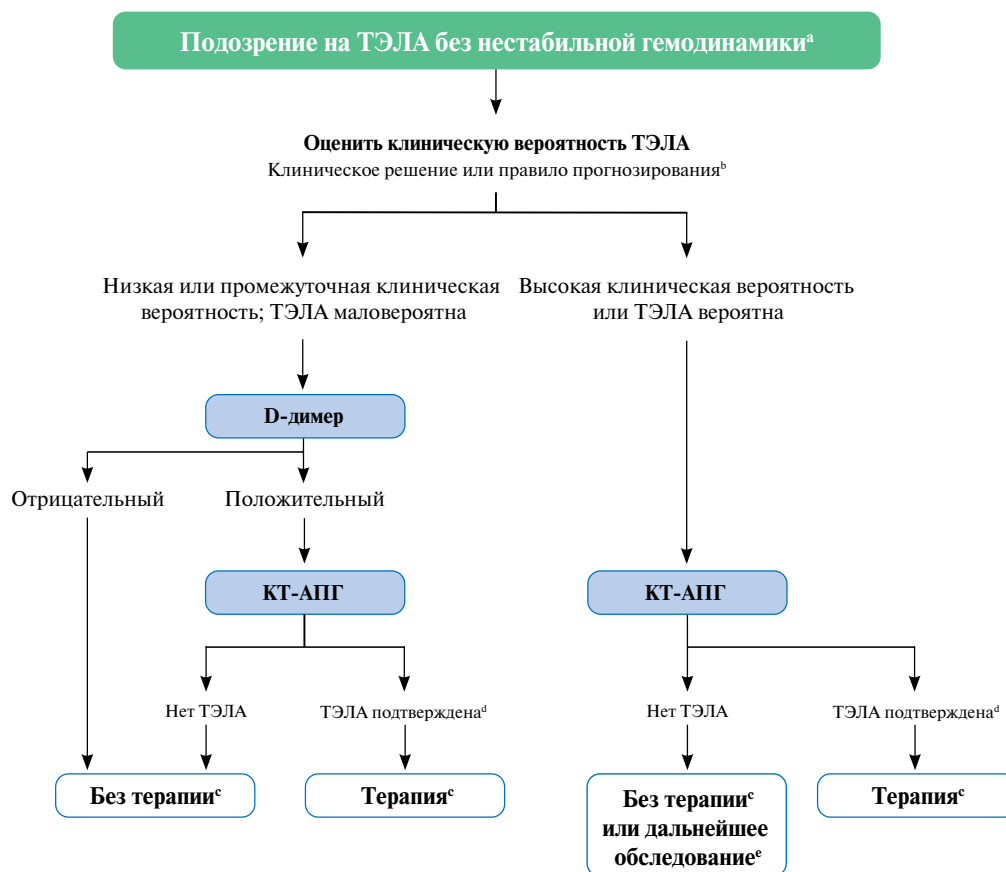
## 7.1.2. Подозрение на ТЭЛА без нестабильной гемодинамики

### 7.1.2.1. Стратегии, основанные на результатах КТ-АПГ

Предлагаемая стратегия при ТЭЛА без нестабильной гемодинамики, основанная на результатах КТ-

АПГ, представлена на рисунке 5. У пациентов, госпитализированных в отделение неотложной помощи, измерение уровня Д-димера в плазме крови является логичным первым шагом вслед за клинической оценкой вероятности ТЭЛА, который позволяет исключить ТЭЛА приблизительно у 30% амбулаторных пациентов. Не следует измерять уровень Д-димера у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА вследствие низкого отрицательного прогностического значения теста у данной категории больных [323]. Использование Д-димера у стационарных пациентов также менее информативно, потому что число пациентов, у которых необходимо выполнить тест для получения клинически значимого отрицательного результата, велико.

В большинстве медицинских центров многосрезовая КТ-АПГ является исследованием второй линии у пациентов с повышенным уровнем Д-димеров



**Рис. 5.** Диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ТЭЛА без признаков нестабильной гемодинамики.

**Примечание:** <sup>а</sup> — диагностический алгоритм у беременных при подозрении ТЭЛА обсуждается в разделе 9, <sup>б</sup> — две альтернативные классификации можно использовать для оценки клинической вероятности, т. е. трехуровневая схема (клиническая вероятность низкая, промежуточная и высокая) или двухуровневая схема (ТЭЛА вероятна или ТЭЛА сомнительна). При использовании аналитических систем с умеренной чувствительностью, определение уровня Д-димеров следует проводить только у пациентов с низкой клинической вероятностью ТЭЛА или при сомнительной ТЭЛА, тогда как анализы с высокой чувствительностью можно так же применять у пациентов с промежуточной клинической вероятностью ТЭЛА в связи с их более высокой чувствительностью и отрицательной предсказательной ценностью. Обратите внимание, что измерение Д-димера в плазме имеет ограниченное применение при подозрении на ТЭЛА, возникающем у госпитализированных пациентов, <sup>с</sup> — антикоагулянтная терапия при ТЭЛА, <sup>д</sup> — КТ-АПГ позволяет выявить диагностические признаки ТЭЛА на сегментарном и более проксимальном уровне, <sup>е</sup> — в случае отсутствия признаков ТЭЛА по данным КТ-АПГ у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА следует выполнить дальнейшие визуализирующие исследования прежде, чем отказаться от специфического лечения ТЭЛА.

**Сокращения:** КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

и исследование первой линии — у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА. Изменения на КТ-АПГ считаются диагностически значимыми при обнаружении тромба как минимум на сегментарном уровне легочной артерии. Ложноотрицательные результаты КТ-АПГ встречаются и у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА [115], однако подобное несоответствие наблюдается редко, и у таких пациентов трехмесячный риск тромбоэмболий низкий [171]. Соответственно остается неясным нужно ли выполнять дальнейшие исследования и какие именно в таких ситуациях.

#### 7.1.2.2. Стратегия, основанная на результатах V/Q сцинтиграфии легких

При наличии в клинике V/Q сцинтиграфия легких этот метод является надежным исследованием для диагностики ТЭЛА у пациентов с повышенным уровнем

Д-димеров и противопоказанием для выполнения КТ-АПГ. V/Q сцинтиграфия легких может быть предпочтительным диагностическим тестом по сравнению с КТ-АПГ с целью избегания лучевой нагрузки в особенности у молодых пациентов и женщин, у которых КТ грудной клетки может увеличить риск рака молочной железы в течение жизни [324]. V/Q сцинтиграфия легких является диагностической (как при нормальной, так и высокой вероятности данных) у ~30-50% пациентов с подозрением на ТЭЛА в отделении неотложной помощи [75, 122, 134, 325]. Доля диагностических V/Q сканов выше у больных с нормальными результатами рентгенографии грудной клетки, и это подтверждает целесообразность применения V/Q сцинтиграфии легких в качестве диагностического теста первой линии для выявления ТЭЛА у молодых пациентов в зависимости от доступности исследования [326]. Число пациентов с неубедитель-



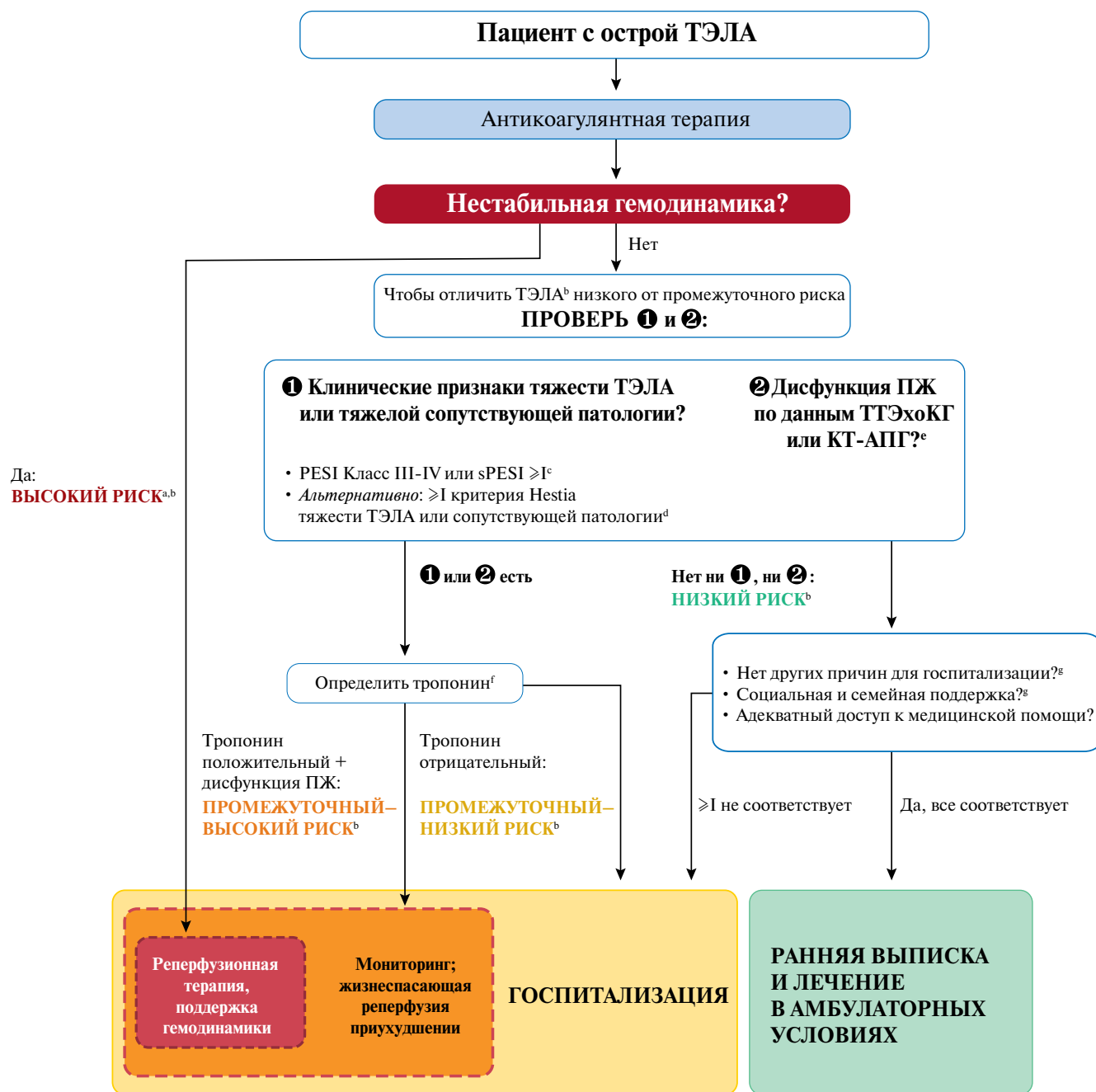


Рис. 6. Главная иллюстрация. Стратегия ведения пациентов с острой ТЭЛА, основанная на стратификации риска.

**Примечание:** <sup>a</sup> — см. так же алгоритм неотложной терапии в онлайн Дополнительных данных, <sup>b</sup> — ссылка на таблицу 8 для определения ТЭЛА высокого, промежуточного-высокого, промежуточного-низкого и низкого риска, <sup>c</sup> — наличие онкопатологии, СН и хронических заболеваний легких включено в систему оценки PESI и sPESI (табл. 7), <sup>d</sup> — см. Дополнительную таблицу 12 для критериев Hestia, <sup>e</sup> — прогностически значимые данные визуализирующих методов исследований (ТТЭхоКГ или КТ-АПГ) у пациентов с острой ТЭЛА представлены графически на рисунке 3, <sup>f</sup> — определение сердечного тропонина можно выполнять во время первичной диагностики, <sup>g</sup> — включен в критерий Hestia.

**Сокращения:** КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии.

ными результатами исследования можно уменьшить в дальнейшем, опираясь на клиническую вероятность ТЭЛА. Таким образом, пациенты с недиагностической V/Q сцинтиграфией и низкой клинической вероятностью ТЭЛА имеют низкую распростра-

ненность подтвержденной ТЭЛА [124, 325]. Негативное предсказательное значение данной комбинации усиливается при отсутствии ТГВ при выполнении компрессионного ультразвукового исследования вен нижних конечностей. Если же данные сцинти-

графии легких демонстрируют высокую вероятность ТЭЛА при низкой клинической вероятности, следует выполнить дополнительные подтверждающие исследования.

## 7.2. Стратегии лечения

### 7.2.1. Неотложная терапия пациентов с ТЭЛА высокого риска

Алгоритм лечения острой ТЭЛА, основанный на стратификации риска летальности, представлен на рисунке 6. Алгоритм экстренного лечения в особенности у пациентов с острой ТЭЛА высокого риска описан в Дополнительном рисунке 1. Первичная реперфузионная терапия, в большинстве случаев системный тромболизис, является терапией выбора у пациентов с ТЭЛА высокого риска. ХТЭ из легочной артерии или чрескожное катетерное лечение могут рассматриваться в качестве альтернативных реперфузионных стратегий у пациентов с противопоказанием к тромболизису при наличии опыта и соответствующих ресурсов в центре для реализации данных методик.

Вслед за реперфузионной терапией, стабилизацией гемодинамики и разрешения ТЭЛА высокого риска пациента можно перевести с парентеральной на пероральную терапию антикоагулянтами. Пациентов с ТЭЛА высокого риска не включали в клинические исследования III фазы с НОАК, поэтому оптимальное время для перевода на пероральную терапию не подтверждено доказательными методами и в настоящее время определяется на основании клинических данных. Следует придерживаться рекомендаций использования более высокой первоначальной дозировки апиксабана или ривароксабана (1 и 3 нед. после диагностики ТЭЛА, соответственно), минимального периода (5 дней) антикоагулянтной терапии гепарином до переключения на пероральную терапию дабигатраном или эдоксабаном (см. Дополнительную таблицу 8 для тестируемых и одобренных режимов терапии).

### 7.2.2. Лечение ТЭЛА промежуточного риска

Для большинства случаев ТЭЛА без гемодинамических нарушений парентеральная или пероральная антикоагулянтная терапия (без реперфузионного лечения) является адекватной медикаментозной терапией. Как показано на рисунке 6, нормотензивных пациентов с хотя бы одним ФР, ассоциированным с ТЭЛА, или с усугубляющим состояние сопутствующим заболеванием, следует госпитализировать. Подобных пациентов с признаками дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ или КТ-АПГ (графически представлено на рисунке 3) в сочетании с положительным тропониновым тестом необходимо тщательно мониторировать в течение первых часов и дней в связи с высоким риском ранней декомпенсации гемодина-

мики и циркуляторного коллапса [179]. Рутинное первичное реперфузионное лечение в особенности полнодозовый системный тромболизис, не рекомендуется, т.к. риск жизнеугрожающего кровотечения слишком высокий по сравнению с возможной пользой данного вида лечения [179]. Жизнеспасающая тромболитическая терапия или альтернативная стратегия в виде ХТЭ из легочной артерии или чрескожного катетерного лечения следует оставить для пациентов с признаками нестабильной гемодинамикой. В РКИ РЕИТНО среднее время между рандомизацией и до летального исхода или декомпенсации гемодинамики составляло  $1,79 \pm 1,60$  день в группе плацебо (монотерапия гепарином) [179]. Таким образом, целесообразно оставлять пациентов с ТЭЛА промежуточного-высокого риска на терапии НМГ в течение первых 2-3 дней, убедившись в стабильности состояния пациента перед переключением на пероральную антикоагулянтную терапию. Как упоминалось в предыдущем разделе, следует придерживаться особенностей назначения более высокой стартовой дозировки апиксабана или ривароксабана, а также минимального периода антикоагулянтной терапии гепарином перед переключением на пероральную терапию дабигатраном или эдоксабаном.

Рекомендации по антикоагулянтной терапии и ведению пациентов с острой ТЭЛА в отдельных клинических ситуациях, для которых недостаточно доказательной базы, представлены в Дополнительной таблице 9.

### 7.2.3. Тактика ведения у пациентов с ТЭЛА низкого риска: определение приоритета ранней выписки из стационара и лечения в амбулаторных условиях

Как правило, раннюю выписку пациента с острой ТЭЛА и продолжение терапии антикоагулянтами следует обсуждать при наличии совокупности трех критериев: (i) низкий риск ранних осложнений и смерти, ассоциированных с ТЭЛА (раздел 5); (ii) отсутствие серьезной сопутствующей патологии или отягчающих состояний, определяющих показания к пребыванию в стационаре (раздел 5); (iii) адекватное наблюдение и антикоагулянтная терапия осуществимы в амбулаторных условиях, включая комплаентность пациента и соответствующие возможности локальной системы здравоохранения и социальной инфраструктуры.

Критерии ранней выписки из стационара сформулированы на основании изучения РКИ и проспективных когортных наблюдений, оценивающих тактику ведения, осуществимость и безопасности ранней выписки пациентов с ТЭЛА и лечения в амбулаторных условиях на основании вышеперечисленных принципов, иногда с небольшим отклонением критериев выписки и их комбинации.

Критерий исключения Hestia (Дополнительная таблица 12) представляют собой чек-лист клиниче-

ских параметров или вопросов, которые оценивают у постели больного. Они интегрируют в себя показатели тяжести ТЭЛА, сопутствующую патологию и возможность лечения в амбулаторных условиях. Если ответ на один или более вопросов “да”, в таком случае ранняя выписка пациента из стационара не показана. В исследовании с использованием вышеописанных критериев ранней выписки из стационара рецидив ТЭЛА в течение 3-х мес. наблюдался в 2,0% (0,8-4,3%) у пациентов с острой ТЭЛА, выписанных из стационара в течение 24 ч [317]. В последующем было проведено клиническое исследование с оценкой превосходства нового подхода, в которое рандомизировали 550 пациентов на две группы: группу с решением о выписке на основании только критериев Hestia против группы с дополнительным тестированием уровня NT-proBNP и выписке из стационара при концентрации NT-proBNP  $\leq 500$  пг/мл. Первичная конечная точка (30-дневная летальность, ассоциированная с ТЭЛА или кровотечением, сердечно-легочная реанимация или госпитализация в отделение интенсивной терапии) была очень низкой в обеих группах. Результаты свидетельствуют о том, что у пациентов, которых можно выписать на амбулаторное лечение на основе критериев Hestia, нет дополнительной ценности в определении уровня NT-proBNP, хотя исследование не исключает эту возможность [318].

Индекс PESI или его упрощенный вид sPESI (табл. 7), также интегрирует показатели тяжести ТЭЛА и сопутствующей патологии для оценки общей 30-дневной летальности. По сравнению с критериями Hestia PESI более стандартизирован, однако включает менее полный список утяжеляющих состояний; более того, sPESI включает всех пациентов с онкопатологией из категории низкого риска (сравните данные таблицы 7 с Дополнительной таблицей 12). Первоначально индекс PESI не рассматривался в качестве средства отбора пациентов для амбулаторного лечения. Тем не менее, в РКИ с использованием индекса PESI включили 344 пациентов, рандомизированных на группу лечения ТЭЛА в стационаре и группу лечения в амбулаторных условиях [178]. В каждой группе в течение 90 дней умерло по одному (0,6%) пациенту [178].

В проспективных когортных исследованиях среди пациентов, лечившихся в амбулаторных условиях, с или без предшествующего короткого периода госпитализации, частота рецидива тромбоэмболий, большого кровотечения и смерти в течение 3-х мес. составляли 1,75, 1,43, и 2,83%, соответственно [327].

В заключение можно сказать, что доступные в настоящее время факты свидетельствуют о способности надежно идентифицировать пациентов, которые (i) имеют низкий ТЭЛА, ассоциированный риск, и (ii) не имеют серьезной сопутствующей патологии

при использовании как правила Hestia, так и индекса PESI или sPESI. Следовательно, любую из шкал можно использовать для клинической сортировки пациентов для ранней выписки в соответствии с местным опытом и предпочтениями. Если выбран подход, основанный на PESI или sPESI, он должен сочетаться с оценкой возможности ранней выписки и амбулаторного лечения; эта оценка уже включена в критерии Hestia.

Более сложное решение связано с немедленной или ранней выпиской, и оно заключается в определении адекватности исключения ТЭЛА промежуточного риска только по клиническим признакам или для обеспечения максимальной безопасности пациента в “уязвимый” ранний период необходима оценка тяжести дисфункции ПЖ или повреждения миокарда (см. раздел 5) с помощью визуализирующего теста или определения уровня лабораторного биомаркера. Систематический обзор и результаты метаанализа когортных исследований свидетельствуют об увеличении чувствительности прогнозирования при комбинации клинических критериев (PESI или sPESI) с визуализирующими тестами и лабораторным определением уровня биомаркеров [234]. В многоцентровом проспективном исследовании изучена эффективность и безопасность ранней выписки из стационара и терапии ривароксабаном в амбулаторных условиях у пациентов, отобранных согласно клиническим критериям и отсутствию дисфункции ПЖ. В целом ~20% неотобранных скринированных пациентов с ТЭЛА включили в исследование. При заранее спланированном промежуточном анализе данных 525 пациентов (50% от запланированной популяции) частота симптомного или фатального рецидива ВТЭ в течение 3 мес. составила 0,6% (односторонний верхний уровень 99,6% ДИ 2,1%), что позволило рано опровергнуть нулевую гипотезу и досрочно завершить клиническое исследование. Большое кровотечение было зарегистрировано у 6 пациентов (1,2%) контрольной группы. Не зарегистрировано смертей, ассоциированных с ТЭЛА [319]. Принимая во внимание имеющиеся факты и (i) катастрофический сценарий с ранней смертью в ситуации, когда пациент с острой ТЭЛА ошибочно был охарактеризован как имеющий низкий риск на основании только клинических данных и выписан из стационара слишком рано (как это описано в досрочно прекращенном клиническом исследовании [328]) и (ii) легкость и минимальные дополнительные усилия по оценке размера и функции ПЖ с помощью ЭхоКГ при поступлении пациента; или КТ-АПГ для диагностики ТЭЛА [329] (раздел 5), целесообразно исключать дисфункцию ПЖ и тромбы в правых камерах сердца незамедлительно или как можно раньше (в течение первых 24-48 ч) перед планируемой выпиской пациента.

Таблица 11

## Категоризация ФР развития ВТЭ на основе долгосрочного риска рецидива

| Предполагаемый риск долгосрочных рецидивов <sup>a</sup> | Категоризация ФР индексированной ТЭЛА <sup>b</sup>                                                                                               | Примеры <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Низкий риск <3% в год                                   | Большой транзиторный или обратимые ФР, ассоциированные с >10-кратным увеличением риска повторного ВТЭ события (по сравнению с пациентами без ФР) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оперативное лечение с общим наркозом &gt;30 мин</li> <li>• Постельный режим в условиях стационара (возможность реализации санитарных нужд) ≥3 дней вследствие острого заболевания или обострения хронического заболевания</li> <li>• Травма с переломами</li> </ul>                                                                                                                                                                                   |
| Промежуточный риск (3-8% в год)                         | Транзиторные или обратимые факторы ассоциированы с ≤10-кратным увеличением риска повторного ВТЭ                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Малое хирургическое вмешательство (общий наркоз &lt;30 мин)</li> <li>• Госпитализация в стационар &lt;3 дней вследствие острого заболевания</li> <li>• Терапия эстрогенами/ контрацепция</li> <li>• Беременность/послеродовый период</li> <li>• Постельный режим вне госпиталя ≥3 дней с острым заболеванием</li> <li>• Повреждение нижних конечностей (без перелома) с ограничением подвижности ≥3 дней</li> <li>• Длительный авиаперелет</li> </ul> |
|                                                         | Незлокачественные персистирующие ФР                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Воспалительное заболевание кишечника</li> <li>• Аутоиммунное заболевание, активно протекающее</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                         | Отсутствие идентифицированных ФР                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Высокий риск (>8% в год)                                |                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Активно протекающее онкологическое заболевание</li> <li>• Один и более эпизодов ВТЭ при отсутствии большого транзиторного или обратимого ФР</li> <li>• Антифосфолипидный синдром</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                           |

**Примечание:** <sup>a</sup> — при прекращении антикоагулянтной терапии после первых трех месяцев лечения (на основании данных из Baglin et al. [340] и Iorio et al. [341]), <sup>b</sup> — категоризация ФР для индекса венозного тромбозомболического события в соответствии с рекомендациями Международного Общества Тромбозов и Гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis) [338]. В настоящих рекомендациях не используются термины “спровоцированная”, “неспровоцированная” или “идиопатическая” ВТЭ.

**Сокращения:** ВТЭ — венозная тромбозомболия, ТЭЛА — тромбозомболия легочной артерии, ФР — факторы риска.

## 8. Хроническая терапия и профилактика рецидива

Цель антикоагулянтной терапии после острой ТЭЛА завершить лечение острого эпизода и предотвратить рецидив ВТЭ в долгосрочной перспективе. Современные лекарственные препараты и режимы терапии первоначальной и последующих нескольких месяцев антикоагулянтной терапии описаны в разделе 6.

В большинство РКИ, посвященных изучению долгосрочной антикоагулянтной терапии при ВТЭ, включали больных с ТГВ с или без ТЭЛА; только 2 РКИ специально фокусировались на пациентах с ТЭЛА [330, 331]. Похоже, что частота рецидивирования ВТЭ не зависит от клинической манифестации первичного события (т.е. одинаково часто как при ТЭЛА, так и при проксимальном). Однако у пациентов, перенесших ТЭЛА, ВТЭ чаще рецидивирует в виде ТЭЛА, тогда как у пациентов с ТГВ — в виде ТГВ [332]. Как следствие, летальность вследствие рецидива ВТЭ в 2 раза выше у пациентов с исходной ТЭЛА по сравнению с пациентами, перенесшими тромбоз глубоких вен [333, 334].

В основных клинических исследованиях оценивали различную продолжительность антикоагулянт-

ной терапии АВК для лечения ВТЭ [330, 331, 335-337]. Результаты данных исследований позволили прийти к следующему заключению. Во-первых, пациенты с ТЭЛА должны получать терапию антикоагулянтами ≥3 мес. Во-вторых, после отмены антикоагулянтов через 3-6 мес. риск рецидива будет сопоставимым с таковым при более длительном периоде лечения (т.е. 12-24 мес.). В-третьих, пролонгированная терапия пероральными антикоагулянтами снижает риск рецидива ВТЭ на ≤90%, что, однако, сопряжено с повышением риска кровотечений.

Пероральная антикоагулянтная терапия высокоэффективна в предупреждении рецидивирующих ВТЭ на период непосредственного приема препаратов, однако они не устраняют риск последующих ВТЭ после прекращения терапии [330, 331]. Учитывая с одной стороны, этот факт, а, с другой стороны, сопутствующий антикоагулянтной терапии риск кровотечения, клинически важным является оптимальный отбор пациентов для длительной или неопределенно длительной терапии антикоагулянтами. Вовлечение пациента в процесс принятия решений имеет решающее значение для оптимизации и поддержания приверженности лечению.

### 8.1. Оценка риска рецидива венозного тромбоза

Риск рецидива ВТ после прекращения лечения связан с особенностями первичного эпизода острой ТЭЛА (или в более широком смысле индекса первичного острого ВТ, который подразумевает совокупную характеристику локализации тромбоза и ФР). Исследование, в котором участвовали пациенты после первого эпизода острой ТЭЛА, показало, что частота рецидивов после прекращения лечения составляла ~2,5% в год после ТЭЛА, связанной с временными ФР, по сравнению с 4,5% в год после возникновения ТЭЛА в отсутствие таких известных ФР как онкопатология, документированная тромбофилия или любого транзиторного ФР [331]. Аналогичные наблюдения были сделаны в других проспективных исследованиях у пациентов с ТГВ [337]. Для дальнейшего развития концепции, пациентов из РКИ за последние 15 лет с применением антикоагулянтов для вторичной профилактики ВТ классифицировали по отдельным группам в зависимости от их риска рецидива ВТЭ после прекращения лечения антикоагулянтами. Пациенты разделены на следующие группы: (i) пациенты с сильным (большим) транзиторным или обратимым ФР, наиболее часто большая травма или хирургическое вмешательство, которое можно идентифицировать в качестве причины острого первичного эпизода ВТЭ; (ii) пациенты, у которых эпизод может частично объяснен наличием слабого (малого) транзиторного или обратимого ФР или при наличии неонкологического ФР; (iii) пациенты, у которых первый эпизод произошел при отсутствии известных ФР (в настоящих Рекомендациях термин “неспровоцированный” или “идиопатический” ВТ не употребляется); (iv) пациенты с одним или более эпизодами ВТ с большим перманентным про-тромботическим состоянием, таким как антифосфолипидный синдром; и (v) пациенты с активным онкологическим заболеванием [338].

В таблице 11 представлены примеры транзиторных/обратимых и постоянных ФР ВТ, классифицированных в соответствии с долгосрочным риском рецидивирования. Поскольку активное онкологическое заболевание является наиболее значимым (большим) ФР ВТ, как и, впрочем, кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии [339], раздел 8.4 специально посвящен тактике ведения ТЭЛА у пациентов с онкопатологией.

В целом, оценка риска ВТЭ после острой ТЭЛА при отсутствии большого транзиторного или обратимого ФР представляет собой сложную проблему. За пределами примеров, приведенных в таблице 11, пациенты являющиеся носителями некоторых форм наследственных тромбофилий, в особенности с большими с подтвержденным дефицитом антитромбина, протеина С или протеина S и пациенты с гомозиготной мутацией гена фактора V Leiden или гомозигот-

ной мутацией гена протромбина *G20210A* часто являются кандидатами для неопределенно длительного режима антикоагулянтной терапии после первого эпизода ТЭЛА, случившейся при отсутствии большого обратимого ФР. Учитывая возможные последствия, тестирование на тромбофилию (включая антифосфолипидные антитела и волчаночный антикоагулянт) [342] следует проводить у пациентов с ВТ в молодом возрасте (например, в возрасте <50 лет) и при отсутствии идентифицированного ФР, в особенности при наличии семейной истории ВТ. В подобных случаях тестирование может помочь в подборе режима и дозировки антикоагулянтов на длительный срок. С другой стороны, доказательств клинической пользы пролонгированной терапии антикоагулянтами у носителей гетерозиготной мутации гена фактора V (Лейденовская мутация) или мутации гена протромбина *20210A* нет.

Были разработаны различные модели прогнозирования риска рецидива у отдельных пациентов (Дополнительная таблица 13) [343, 344]. Однако остается неясным клиническое значение данных моделей и возможные последствия в модификации медикаментозной терапии в эру применения НОАК.

### 8.2. Риск кровотечений, ассоциированный с антикоагулянтной терапией

Оценка заболеваемости по данным когортных исследований, проведенных >15 лет назад, показала, что ежегодная частота больших кровотечений у пациентов, получавших АВК, составляла ~3% [345]. Мета-анализы III фазы КИ с акцентом на первые 3-12 мес. лечения антикоагулянтами показали снижение риска большого кровотечения на фоне терапии НОАК на ~40% по сравнению с терапией АВК [346]. Риск большого кровотечения выше в первый месяц антикоагулянтной терапии, и в последующем снижается и остается стабильным с течением времени. Основываясь на имеющихся в настоящее время фактических данных, ФР кровотечения включают в себя: (i) пожилой возраст (в особенности >75 лет); (ii) предшествующее кровотечение (если оно не связано с обратной или излечимой причиной) или анемия; (iii) активное онкологическое заболевание; (iv) наличие в анамнезе геморрагического или ишемического инсульта; (v) хроническое заболевание почек или печени; (vi) сопутствующая антитромбоцитарная терапия или нестероидные противовоспалительные препараты (по возможности следует избегать); (vii) другие серьезные острые или хронические заболевания; и (viii) плохой антикоагулянтный контроль.

Существующие системы оценки риска кровотечения и их текущий статус валидации рассматриваются в Дополнительной таблице 14. Риск кровотечения у пациента следует оценивать либо путем неявного суждения после оценки индивидуальных ФР,



либо с помощью оценки риска кровотечения во время начала лечения антикоагулянтами. Риски кровотечения следует периодически пересматривать (например, 1 раз в год у пациентов с низким риском и каждые 3 или 6 мес. у пациентов с высоким риском кровотечения). Оценка риска кровотечения должна использоваться для выявления и лечения модифицируемых ФР кровотечения, и она может влиять на принятие решения о продолжительности и режиме/дозировке антикоагулянтного лечения после острого эпизода ТЭЛА.

### 8.3. Режимы дозирования и длительность терапии НОАК и другими не-АВК антитромботическими препаратами

Все пациенты с ТЭЛА должны получать антикоагулянтную терапию >3 мес. [347]. По истечении этого периода следует оценить баланс между риском рецидива ВТ и кровотечения для решения вопроса о продлении антикоагулянтной терапии. В настоящее время критерии отбора кандидатов для длительного приема антикоагулянтов пересматривается на основании более низких показателей кровотечения на фоне приема НОАК по сравнению с эпохой применений АВК. Однако, несмотря на улучшение параметров безопасности при использовании НОАК по сравнению с АВК, терапия НОАК имеет свои риски. В III фазе РКИ с пролонгированной терапией ВТ показано, что уровень больших кровотечений составлял ~1%, а частота клинически значимых, но небольших кровотечений — 6%. Частота кровотечений может быть выше в повседневной клинической практике [348, 349].

Данные клинических исследований с применением пролонгированной терапии НОАК ВТ представлены в Дополнительной таблице 15. Во всех исследованиях пациенты с ТЭЛА составляли приблизительно одну треть от общей популяции больных, тогда как остающиеся две третьих пациентов с проксимальным ТГВ без клинических проявлений ТЭЛА. Пациенты должны были завершить начальную и долгосрочную антикоагулянтную фазу для включения в длительные исследования.

Терапия дабигатраном сравнивалась с варфарином или плацебо в двух различных исследованиях (Дополнительная таблица 15) [350]. В данных исследованиях терапия дабигатраном не имела превосходства над варфарином в отношении предотвращения подтвержденного рецидива симптомной ВТЭ или смерти, ассоциированной с ВТ, но терапия дабигатраном была более эффективной по сравнению с плацебо в предупреждении симптомного рецидива ВТ или необъяснимой смерти [350]. Частота большого кровотечения составляла 0,9% у пациентов, получавших дабигатран, по сравнению с 1,8% — у пациентов, принимавших варфарин (ОР 0,52, 95% ДИ 0,27-1,02) [350].

Терапия ривароксабаном сравнивалась с плацебо или аспирином в двух различных исследованиях у пациентов, завершивших 6-12 мес. прием антикоагулянтов по поводу первого эпизода ВТ (Дополнительная таблица 15). На фоне терапии ривароксабаном (20 мг 1 раз/сут.) частота рецидивов ВТ снижалась до ~80%, частота большого кровотечения или клинически значимого небольшого кровотечения составляла 6% по сравнению с 1,2% в группе плацебо [351]. В другом исследовании терапия ривароксабаном в дозировке 20 или 10 мг 1 раз/сут. сравнивалась с аспирином (100 мг 1 раз/сут.) у 3365 пациентов [352]. На фоне обеих дозровок ривароксабана регистрировалось уменьшение числа симптомных рецидивов фатальных и нефатальных ВТ до ~70% по сравнению с применением аспирина. Частота больших или клинически значимых небольших кровотечений не различалась между пациентами, получавшими ривароксабан и аспирин [352].

В исследовании с апиксабаном пациенты с ВТЭ рандомизировались на группы с различными дозировками апиксабана (2,5 или 5 мг 2 раза/сут.) vs плацебо спустя 6-12 мес. начальной антикоагулянтной терапии (Дополнительная таблица 15) [353]. На обеих группах с различными дозировками апиксабана отмечалось снижение частоты симптомных рецидивов ВТЭ или смерти от всех причин по сравнению с группой плацебо без проблем в отношении безопасности терапии [353].

Пациенты с высоким риском кровотечений, который был сформулирован на основании мнения исследователей, истории болезни пациента и результатах лабораторного исследования, не включались в вышеупомянутые клинические исследования; тоже касается и клинических исследований пролонгированного применения АВК [330, 331]. Этот факт следует иметь в виду при отборе пациентов для пролонгированной терапии с использованием одного из описанных режимов антикоагуляции.

В открытом РКИ с участием пациентов высокого риска с антифосфолипидным синдромом (положительные тесты на волчаночный антикоагулянт, антикардиолипидные антитела и анти-β2-гликопротеин I) терапия ривароксабаном была ассоциирована с увеличением числа тромбоэмболических событий и больших кровотечений по сравнению с группой пациентов, получавших варфарин (ОР для комбинированной конечной точки 6,7; 95% ДИ 1,5-30,5) [354]. В настоящее время НОАК не являются альтернативой АВК у пациентов с антифосфолипидным синдромом.

В двух исследованиях с общим количеством пациентов 1224 пролонгированная терапия аспирином (после прекращения стандартной антикоагулянтной терапии) ассоциирована со снижением на 30-35% риска рецидива по сравнению с группой плацебо

(Дополнительная таблица 15) [355, 356]. Однако недавно в другом исследовании было продемонстрировано преимущество антикоагулянтной терапии ривароксабаном в дозировке 20 или 10 мг/сут. по сравнению с аспирином для вторичной профилактики рецидива ВТЭ [352].

Результаты плацебо-контролируемого РКИ по изучению эффекта терапии сулодексидом (2×250 липасомические единицы в капсуле 2 раза/сут.) для преду-

ждения рецидива после первого эпизода ВТ у 615 пациентов без идентифицированных ФР, завершивших 3-12 мес. антикоагулянтную терапию (Дополнительная таблица 15) [357]. На фоне терапии сулодексидом регистрировалось снижение риска на ~50% без очевидного повышения риска кровотечения. Однако только у 8% пациентов в данном исследовании ТЭЛА индексировалась как венозное тромбоэмболическое событие [357].

#### 8.4. Рекомендации по режиму дозирования и длительности антикоагулянтной терапии после ТЭЛА у пациентов без онкологических заболеваний

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Антикоагулянтная терапия ≥3 мес. рекомендуется у всех пациентов с ТЭЛА [347].                                                                                                                                                                                                                 | I                  | A                    |
| <b>Пациенты, которым рекомендуется отмена антикоагулянтной терапии спустя 3 мес.</b>                                                                                                                                                                                                          |                    |                      |
| У пациентов с первым эпизодом ТЭЛА/ВТЭ вследствие больших транзиторных/обратимых ФР рекомендуется отмена антикоагулянтной терапии спустя 3 мес. [331, 340, 341].                                                                                                                              | I                  | B                    |
| <b>Пациенты, которым рекомендуется продолжение антикоагулянтной терапии спустя 3 мес.</b>                                                                                                                                                                                                     |                    |                      |
| Пероральная антикоагулянтная терапия рекомендуется на неопределенный срок пациентам с рецидивом ВТЭ (хотя бы с одним предшествующим эпизодом ТЭЛА или ТГВ), не связанным с большим транзиторным или обратимым ФР [358].                                                                       | I                  | B                    |
| Пероральная терапия АВК на неопределенный период рекомендуется пациентам с антифосфолипидным синдромом [359].                                                                                                                                                                                 | I                  | B                    |
| <b>Пациенты, у которых следует обсуждать продолжение антикоагулянтной терапии спустя 3 мес.<sup>c,d</sup></b>                                                                                                                                                                                 |                    |                      |
| Продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период следует обсуждать у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА и отсутствием идентифицированных ФР [330, 331, 347, 351-353].                                                                                                              | IIa                | A                    |
| Продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период следует обсуждать у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, ассоциированным с постоянным ФР, другим нежели антифосфолипидный синдром [330, 352, 353].                                                                                 | IIa                | C                    |
| Продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период следует обсуждать у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, ассоциированным с малым транзиторным или обратимым ФР [330, 331, 352].                                                                                                    | IIa                | C                    |
| <b>Дозировка НОАК при продолжении антикоагулянтной терапии<sup>e</sup></b>                                                                                                                                                                                                                    |                    |                      |
| При решении о продолжении антикоагулянтной терапии после ТЭЛА у пациента без онкопатологии следует назначать уменьшенную дозировку НОАК апиксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) или ривароксабана (10 мг 1 раз/сут.) через 6 мес. применения антикоагулянтов в терапевтических дозировках [352, 353]. | IIa                | A                    |
| <b>Пролонгированное лечение альтернативными антитромботическими препаратами</b>                                                                                                                                                                                                               |                    |                      |
| Пациентам, которые отказываются или не переносят любые пероральные антикоагулянты, можно назначить аспирин или сулодексид в качестве длительной профилактики ВТЭ [355-357].                                                                                                                   | IIb                | B                    |
| <b>Динамическое наблюдение за пациентами, принимающими антикоагулянты</b>                                                                                                                                                                                                                     |                    |                      |
| У пациентов, получающих пролонгированную терапию антикоагулянтами, рекомендуется регулярно оценивать переносимость лекарств, функцию печени и почек <sup>f</sup> и риск кровотечений [259].                                                                                                   | I                  | C                    |

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — необходимо оценить риск кровотечения у пациента (см. Дополнительную таблицу 14 для предсказания риска) для идентификации и лечения модифицируемых факторов кровотечения, поскольку это может повлиять на принятие решения в отношении длительности и режима дозирования антикоагулянтной терапии, <sup>d</sup> — ссылка на Дополнительную таблицу 9 для принятия решения в определенных клинических ситуациях, <sup>e</sup> — при выборе дабигатрана или эдоксабана для длительной антикоагулянтной терапии после ТЭЛА дозировка должна оставаться неизменной, поскольку терапия в более низких дозировках не исследована в соответствующих длительных исследованиях [313, 350], <sup>f</sup> — специально для пациентов, получающих НОАК.

**Сокращения:** АВК — антагонист витамина К, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, НОАК — не-витамины-К-зависимые оральные антикоагулянты, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФР — факторы риска.

#### 8.5. Ведение пациентов с ТЭЛА и онкологическим заболеванием

Проведено пять РКИ, сравнивающих терапию НМГ против традиционного лечения (гепарин с последующим назначением ВКА), у пациентов с ВТЭ, ассоциированными с онкопатологией [360-364]. В 2003г были опубликованы данные о значительном снижении рецидивов ВТЭ на фоне терапии НМГ по сравнению с общепринятой терапией АВК без увеличения частоты кровотечений [362]. В последних иссле-

дованиях долгосрочная терапия тинзапарином не привела к достоверному уменьшению рецидивов ВТЭ по сравнению с традиционной терапией (ОР 0,65, 95% ДИ 0,41-1,03); однако в целом частота рецидивов ВТЭ в контрольной группе (АВК) была ниже по сравнению с ранее наблюдавшейся, что, вероятно, обусловлено включением в исследование пациентов с более низким онкоспецифичным тромботическим риском [360]. В совокупности, на фоне лечения НМГ риск рецидивов ВТЭ снижался на 40% при риске кро-

вотечений аналогичном терапии АВК [365]. Таким образом, НМГ стали стандартом лечения. Однако терапия НМГ достаточно дорогостоящая и может ложиться существенным финансовым бременем на пациента. В дополнение, абсолютное число рецидивов ВТ на фоне терапии НМГ остается довольно высоким (7-9%) по сравнению с пациентами с ВТ без онкопатологии (1,5-3%), получающих общепринятую антикоагулянтную терапию [365].

Применение НОАК может сделать терапию ВТЭ более легким и удобным для пациентов с онкологическим заболеванием, поскольку НОАК имеют фиксированную дозировку, пероральный прием и более низкую стоимость по сравнению с НМГ. Однако в клинических исследованиях III фазы с НОАК включали только 3-9% пациентов с ВТ на фоне онкопатологии [260, 261, 312, 314, 351]. В открытом РКИ эдоксабана препарат сравнивался с НМГ в качестве вторичной профилактики ВТЭ у 1050 пациентов с тромбозами, ассоциированными с онкологическим заболеванием (в большинстве случаев симптомной или бессимптомной ТЭЛА) [366]. Эдоксабан (60 мг/сут., дозировка уменьшена до 30 мг/сут. у пациентов с умеренным поражением почек, низким весом, или сопутствующей необходимостью в терапии сильными ингибиторами гликопротеина — Р) назначали через 5 дней терапии НМГ и продолжали лечение  $\geq 6$  мес. В результате не выявлено превосходства эдоксабана по сравнению с дельтапарином в отношении профилактики рецидивов ВТЭ, а также увеличения частоты кровотечений в течение 12 мес. с момента рандомизации (ОР 0,97, 95% ДИ 0,70-1,36). Большие кровотечения регистрировались в 6,9% пациентов группы эдоксабана и у 4% пациентов группы дельтапарина (разница в рисках в 2,9%, 95% ДИ 0,1-5,6). Наблюдаемое различие преимущественно обусловлено более высокой частотой кровотечений в группе пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, которые были рандомизированы на получение терапии эдоксабаном [366]. Подобные результаты получены в открытом пилотном РКИ, в котором сравнивали терапию ривароксабаном и дельтапарином у 406 пациентов с ВТ и онкологическими заболеваниями, причем у 58% пациентов были метастазы [367]. Значительное снижение риска рецидивирования ВТЭ наблюдалось в группе пациентов, получавших ривароксабан (ОР 0,43, 95% ДИ 0,19-0,99). Совокупная 6-мес. частота больших кровотечений, преимущественно из желудочно-кишечного тракта, составляла 6% (95% ДИ 3-11%) для группы ривароксабана и 4% (95% ДИ 2-8%) для группы дельтапарина (ОР 1,83, 95% ДИ 0,68-4,96). Соответствующий уровень клинически значимых небольших кровотечений составлял 13% (95% ДИ 9-19%) и 4% (95% ДИ 2-9%), соответственно (ОР 3,76, 95% ДИ 1,63-8,69) [367].

На основании доступных в настоящее время фактов, и как описано выше, пациентов с острой ТЭЛА и онкологическим заболеванием, в особенности с опухолями желудочно-кишечного тракта, следует поощрять к продолжению терапии НМГ в течение  $\geq 3-6$  мес. Такой же подход применим к пациентам с невозможностью пероральной терапии вследствие проблем с приемом или всасыванием препарата и у пациентов с тяжелым поражением почек. Во всех остальных случаях, в особенности у пациентов с ожидаемым низким риском кровотечения и при отсутствии опухолей желудочно-кишечного тракта, выбор между НМГ и эдоксабаном или ривароксабаном остается на мнении лечащего врача с учетом предпочтений пациента.

Из-за высокого риска рецидива пациенты с онкопатологией должны получать неопределенно долго антикоагулянтную терапию первого эпизода ВТ. Хотя существующие данные ограничены, вполне возможно, что после того, как онкологическое заболевание излечено, риск рецидива уменьшается, и антикоагулянты можно отменить. Однако критерии излеченности рака не всегда понятны. Риск рецидива ТЭЛА оценен в когортном исследовании с участием 543 пациентов и был подтвержден в независимой группе из 819 пациентов [368]. В предложенной шкале прогнозирования риска рецидива ВТ включены такие параметры как, рак молочной железы (-1 балл), стадия метастазирования I или II (-1 балл), женский пол, рак легких и предшествующие ВТЭ (+1 балл при наличии каждого параметра). Пациенты с суммой баллов  $\leq 0$  имеют низкий ( $\leq 4,5\%$ ), тогда как пациенты с суммой баллов  $\geq 1$  имеют высокий риск ( $\geq 19\%$ ) риск рецидива ВТ в течение первых 6 мес. после первого эпизода [368].

Через первые 3-6 мес. антикоагулянтную терапию можно продолжить, используя НМГ, или перевести пациента на пероральные антикоагулянты. В двух когортных исследованиях оценивали эффективность и безопасность продленной терапии НМГ ( $\leq 12$  мес.) при тромбозе, ассоциированном с онкопатологией [369, 370]. В обоих исследованиях частота кровотечений была выше в течение первых месяцев, а затем достигала плато и не изменялась спустя 6 мес. При отсутствии убедительных доказательств решение о продолжении терапии НМГ или переводе на терапию АВК или НОАК следует принимать индивидуально после оценки успеха противораковой терапии, предполагаемого риска рецидива ВТ, риска кровотечений и предпочтений пациента. Обязательно периодически переоценивать соотношение риска и пользы продолжения антикоагулянтной терапии.

Как описано в разделе 5, венозные фильтры принципиально показаны в случае невозможности назначения антикоагулянтов вследствие активного кровотечения или чрезмерного риска кровоте-

ния. Однако риск рецидива ВТЭ чрезвычайно высокий у пациентов с онкологическими заболеваниями в отсутствии антикоагулянтной терапии, поэтому постановка фильтра не должна задерживать начало назначения антикоагулянтов, как только это будет безопасно. Доказательств, поддерживающих применение венозных фильтров в качестве дополнения к антикоагулянтной терапии у пациентов с раком, нет.

По данным ряда исследований у части пациентов с ТЭЛА при отсутствии идентифицированных ФР в течение первого года с момента постановки диагноза диагностируется онкологическое заболевание [371]. В результате изучена стратегия раннего выявления подобных скрытых онкологических заболеваний. Однако в двух крупных РКИ не было показано, что комплексная КТ брюшной полости или позитронно-эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -дезоксифторглюкозой

способствовали выявлению большего числа раковых заболеваний по сравнению с ограниченным скринингом пациентов с неспровоцированной ВТЭ [372, 373]. Таким образом, основываясь на современных данных, поиск скрытого онкологического заболевания после эпизода ВТЭ может быть ограничен тщательным сбором анамнеза, физикальным обследованием, базовыми лабораторными исследованиями и рентгенологическим обследованием грудной клетки (если не было проведено КТ-АПГ для диагностики ТЭЛА) [372, 374, 375].

У пациентов с онкологическими заболеваниями случайно выявленную ТЭЛА следует лечить также, как и симптомную ТЭЛА, независимо от того, вовлечены ли сегментарные или более проксимальные ветви, или несколько субсегментарных легочных артерий с сопутствующим обнаруженным ТГВ [376, 377].

## 8.6. Рекомендации режима и длительности антикоагулянтной терапии после ТЭЛА у пациентов с активными онкологическими заболеваниями

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                   | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| У пациентов с ТЭЛА и онкопатологией следует отдать предпочтение назначению НМГ подкожно сообразно весу пациента перед АВК в течение первых 6 мес. [360-363].                                                                                                                   | Ila                | A                    |
| Следует назначать эдоксaban в качестве альтернативы НМГ в дозировках, соответствующих весу пациента, при отсутствии рака желудочно-кишечного тракта [366].                                                                                                                     | Ila                | B                    |
| Следует назначать ривароксaban в качестве альтернативы НМГ в дозировках, соответствующих весу пациента, при отсутствии рака желудочно-кишечного тракта [367].                                                                                                                  | Ila                | C                    |
| У пациентов с ТЭЛА и онкологическим заболеванием следует обсуждать пролонгированную антикоагулянтную терапию (свыше первых 6 мес.) <sup>c</sup> на неопределенный период или до излечения онкозаболевания [378].                                                               | Ila                | B                    |
| У пациентов с раком ведение случайно обнаруженной ТЭЛА должно осуществляться, так же как и симптомной ТЭЛА при наличии тромбов сегментарных и более проксимальных ветвей легочной артерии, или единственной сегментарной ветви легочной артерии с сочетанием с ТГВ [376, 377]. | Ila                | B                    |

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — см. Дополнительную таблицу 9 по дальнейшей тактике ведения после 6 мес. с момента ТЭЛА.

**Сокращения:** АВК — антагонисты витамина К, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

## 9. Беременность и эмболия легочной артерии

### 9.1. Эпидемиология и факторы риска эмболии легочной артерии во время беременности

Острая ЛЭ остается одной из основных причин материнской летальности в странах с высоким уровнем дохода [379, 380]. Например, в Великобритании и Ирландии за период с 2013 по 2015гг тромбоз и тромбоэмболия явились наиболее распространенными причинами прямой материнской летальности (причина смерти связана с состоянием беременности, а не с существовавшими ранее заболеваниями), которая составила 1,13 смертей на 100 тыс. матерей (<https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk>). Беременные женщины имеют более высокий риск развития ВТЭ по сравнению с сопоставимыми по возрасту небеременными женщинами; риск ВТЭ увеличивается во время беременности и достигает пика в послеродовом

периоде [381]. Исходный риск, связанный с беременностью, возрастает в дальнейшем при наличии дополнительных ФР ВТЭ, в т.ч. такого как экстракорпоральное оплодотворение (в перекрестном исследовании данных шведского регистра, ОР для ВТЭ после экстракорпорального оплодотворения составило 1,77 (95% ДИ 1,41-2,23) в целом и 4,22 (95% ДИ 2,46-7,20) в первом триместре [382]. Другими важными и распространенными ФР являются ВТЭ в анамнезе, ожирение, наличие сопутствующих заболеваний, мертворождение, преэклампсия, послеродовое кровотечение и кесарево сечение; в связи с этим, оценка риска имеет важное значение [383].

Рекомендации, представленные в данных Рекомендациях, соответствуют рекомендациям ESC 2018г по ведению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности [384].



**Рис. 7.** Диагностическое обследование и лечение подозреваемой ЛЭ во время беременности и в первые 6 недель после родов.

**Примечание:** <sup>а</sup> — в случае выявления патологии на рентгеновском снимке легких, необходима дифференциальная диагностика с другими заболеваниями легких, <sup>б</sup> — тромбоз глубоких вен таза не может быть исключен КВУЗИ. Если отек распространяется на всю ногу, или есть боль в ягодицах или другие симптомы, наводящие на мысль о тромбозе сосудов таза, для исключения ТГВ необходимо рассмотреть возможность выполнения магнитно-резонансной венографии, <sup>с</sup> — КТ-АПГ должна выполняться с использованием методик, снижающих облучение плода (табл. 12), <sup>д</sup> — рекомендовано выполнение расширенного клинического анализа крови (с оценкой гемоглобина и количества тромбоцитов), а также расчёт клиренса креатинина перед введением. Также необходимо оценить риск кровотечений и убедиться в отсутствии противопоказаний, <sup>е</sup> — см. таблицу 8.

**Сокращения:** КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен, ЛЭ — легочная эмболия, НМГ — низкомолекулярные гепарин, ТГВ — тромбоз глубоких вен.

## 9.2. Диагностика тромбоза легочной артерии во время беременности

### 9.2.1. Стратификация риска и D-димер

Диагностика ЛЭ во время беременности может вызывать затруднение в связи с тем, что симптомы часто схожи с симптомами обычной физиологической беременности. В целом, после обследования в данной группе женщин, диагноз ЛЭ подтверждается не очень часто и колеблется от 2 до 7% [385-388]. Во время беременности уровень D-димера прогрессивно увеличивается [389, 390], и в третьем триместре беременности превышает пороговое значение “исключения” ВТЭ почти у четверти беременных женщин [390]. Результаты международного проспективного исследования, в котором приняли участие

441 беременная женщина, поступившая в отделения неотложной помощи с клинически подозреваемой ЛЭ показали, что диагностическая стратегия, основанная на оценке клинической вероятности возникновения ЛЭ (стратификация риска), оценка уровня D-димера, выполнение КВУЗИ, а также КТ-АПГ позволяет достоверно исключить ЛЭ при беременности [388]. При этом исключение диагноза ЛЭ на основе только лишь отрицательного (диагностически незначимого) уровня D-димера (без использования визуализирующих методик) было возможно у 11,7% из 392 женщин, стратифицированных как низкого риска (Женевская шкала), причем доля женщин в третьем триместре составила всего лишь 4,2% [388]. В другом проспективном исследовании у 498



женщин с подозрением на ЛЭ во время беременности оценивалась комбинация адаптированного к беременности диагностического алгоритма YEARS с уровнем D-димера. Диагноз ЛЭ был исключен без выполнения КТ-АПГ у женщин, стратифицированных как имеющих низкий риск развития ЛЭ согласно комбинации данного алгоритма и результатов уровня D-димера. Через 3 мес. только у одной женщины с исключенным на основе этого алгоритма диагнозом ЛЭ, развился подколенный ТГВ (0,21%, 95% ДИ 0,04–1,2), и ни у одной женщины не развивалась ЛЭ [391].

### 9.2.2. Визуализирующие методики

Алгоритм обследования беременной или родившей <6 нед. назад женщины представлен на рисунке 7. Методы современной визуализации позволяют обеспечить низкий уровень облучения как матери, так и плода (табл. 12) [385, 392–398]. При выполнении сцинтиграфии легких и КТ-АПГ дозы облучения плода значительно ниже пороговых, ассоциированных с развитием осложнений (составляющих 50–100 мЗв) [399, 400]. Еще несколько лет назад в литературе обсуждалось негативное влияние КТ-АПГ из-за экспозиции молочных желез, повышающей пожизненный риск развития онкологии [395, 401]. Однако компьютерные технологии значительно шагнули вперед и в настоящее время имеются методики, позволяющие уменьшить воздействие излучения без ущерба для качества изображения. К ним относятся уменьшение анатомического охвата сканирования [393],

снижение киловольтаж, использование итерационных методов реконструкции, а также сокращение мониторинга контрастного компонента при выполнении КТ-АПГ [392, 393]. В связи с этим при использовании современных методов КТ-визуализации доза экспозиции на материнскую грудь оценивается как средняя доза и составляет 3–4 мГр (табл. 12) [392]. Влияние на риск развития рака у матери при использовании таких технологий оценивается как незначительный (по данным литературы, риск возникновения рака в течение жизни увеличивается на 1,0003–1,0007); избегать выполнения КТ-АПГ на основании увеличения вероятности развития рака груди у матери не является обоснованным [394].

По данным ретроспективных исследований отсутствие патологии при перфузионном сканировании легких или при КТ-АПГ, являются одинаково безопасными для исключения ЛЭ во время беременности [385, 386, 402–404]. Неубедительные результаты могут являться диагностической проблемой, их доля составляет от 4 до 33% от всех исследований [385, 386, 405], особенно на поздних сроках беременности [405]. Недавнее исследование 24 центров в Великобритании, с населением в 15,5 млн человек, выявили аналогичные показатели неадекватной трактовки или неопределенных результатов КТ-АПГ и сцинтиграфии легких, в связи с чем было высказано предположение, что первоначальный выбор методики обследования должен определяться наличием специалистов и имеющимися ресурсами больниц [406].

V/Q ОФЭКТ связана с низким уровнем облучения плода и воздействия на мать и выглядит многообещающей при диагностике ЛЭ во время беременности [407]. Однако перед широким включением данной методики в диагностические алгоритмы необходима дальнейшая ее тщательная оценка. Что касается МРТ, то долгосрочные эффекты влияния контраста гадолиния на плод не изучены. У небеременных пациентов часто получают технически неадекватные изображения, и частота неубедительных результатов сканирования высока [140]. В связи с этим, использование этой техники для диагностики или исключения ЛЭ во время беременности не может быть рекомендовано в настоящее время. Обычная инвазивная ангиопульмонография подразумевает значительно более высокое облучение плода (2,2–3,7 мЗв) и его следует избегать во время беременности [400].

Гипердиагностика ЛЭ является потенциальной ловушкой, которая может иметь серьезные последствия для беременной женщины на протяжении всей жизни, включая риск кровотечений во время родов, отказ от контрацепции эстрогенами и необходимость тромбопрофилактики во время будущих беременностей. Следовательно, избегать гипердиагностики ЛЭ при беременности также важно, как и не пропустить диагноз ЛЭ.

Таблица 12

**Расчетное количество поглощенного излучения при процедурах, используемых для диагностики ЛЭ (по разным источникам) [385, 392–398]**

| Исследование                                                  | Предполагаемая экспозиция плода (мГр) <sup>a</sup> | Предполагаемая экспозиция на молочную железу матери (мГр) <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Рентгенография грудной клетки                                 | <0,01                                              | <0,1                                                                   |
| Перфузионное сканирование легких с технецием 99m на альбумине |                                                    |                                                                        |
| Низкая доза: ~40 МБк                                          | 0,02–0,20                                          | 0,16–0,5                                                               |
| Высокая доза: ~200 МБк                                        | 0,20–0,60                                          | 1,2                                                                    |
| Вентиляционное сканирование легких                            | 0,10–0,30                                          | <0,01                                                                  |
| Компьютерная томографическая ангиография легких               | 0,05–0,5                                           | 3–10                                                                   |

**Примечание:** <sup>a</sup> — в этом разделе доза поглощенной радиации выражается в мГр, для отражения уровня радиационного облучения отдельных органов или плода при различных методах диагностики. Сравните с таблицей 6, в которой эффективная доза облучения выражается в миллизивертах для отражения эффективных доз всех органов, подвергнувшихся радиационному воздействию.

**Сокращения:** мГр — миллигрей, МБк — мегабеккерель.

### 9.3. Лечение тромбоза легочной артерии у беременных

Терапия НМГ является методом выбора при лечении ЛЭ во время беременности [384]. В отличие от АВК и НОАК, НМГ не проникают через плаценту, а, следовательно, не создают риска кровотечения и не обладают тератогенным влиянием на плод. По сравнению с НФГ, также безопасными для применения во время беременности, НМГ имеют более предсказуемую фармакокинетику и более благоприятный профиль рисков [408, 411]. Несмотря на то, что ни в одном РКИ не оценивалась оптимальная доза НМГ для лечения ЛЭ во время беременности, опубликованные в настоящее время данные рекомендуют использование аналогичных дозировок, применяемых у небеременных пациенток, рассчитанных на основании веса на начало беременности с частотой введения один или два раза в сутки [408, 410]. Для большинства пациентов с ЛЭ, получающих лечение НМГ во время беременности [412, 413], остается неясным, имеет ли клиническое преимущество выполнение последовательных измерений активности анти-Х активности для определения дозы. Важно иметь в виду, что: (i) НМГ имеет предсказуемый фармакокинетический профиль, (ii) отсутствуют данные об оптимальных уровнях антиХа активности и (iii) сам анализ также имеет ограничения [414]. Кроме того, нет достоверных данных о клинической пользе и вреде частых корректировок дозы НМГ на основе массы тела во время беременности. Таким образом, мониторинг антиХа активности может выполняться при наличии специфических факторов высокого риска, таких как рецидивирующее ВТЭ, почечная недостаточность и экстремальные значения массы тела.

Использование НФГ ассоциировано с развитием гепарин-индуцированной тромбоцитопении и потерей костной массы. Остается неясным, увеличивается ли риск потери костной массы при использовании НМГ. В недавнем обсервационном когортном исследовании, в котором пациентам измерялась минеральная плотность костей с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии через 4-7 лет после последних родов, у 152 женщин (92 из которых получали длительную терапию НМГ во время беременности), минеральная плотность костей поясничного отдела позвоночника была аналогичной женщинам, получавшим терапию НМГ, а также женщинам контрольной группы после поправки на потенциальные ФР. Не было зарегистрировано признаков ни остеопороза, ни остеопорозных переломов [415].

Использование фондапаринукса может рассматриваться в случае, если есть аллергия или неблагоприятная реакция на введение НМГ, хотя убедительные данные на сегодняшний день отсутствуют,

и доказано что препарат проникает через плацентарный барьер, хоть и в незначительном количестве [416]. АВК также проникают через плаценту и вызывают эмбриопатии в первом триместре беременности. Использование АВК в третьем триместре может быть причиной кровоизлияний у плода и новорожденного, а также отслойки плаценты. Терапия варфарином может быть ассоциирована с аномалиями центральной нервной системы у плода на протяжении всей беременности. Препараты группы НОАК противопоказаны и не применяются у беременных пациенток [417].

Тактика ведения родов и способ родоразрешения требует особого внимания. У женщин, получающих терапевтическую НМГ, особое внимание следует уделять плановым родам, и привлекать к сотрудничеству междисциплинарную команду, чтобы избежать риска самопроизвольных родов на фоне выраженной гипокоагуляции. Частота возникновения спинальных гематом после проведения регионарной анестезии на фоне лечения антикоагулянтами у беременных женщин неизвестна. Если региональная спинальная или эпидуральная анестезия планируется женщине, получающей терапевтические дозы НМГ, рекомендован перерыв  $\geq 24$  ч с момента введения последней дозы НМГ до проведения анестезии (при условии нормальной функции почек и с оценкой риска при экстремальных значениях массы тела).

У пациентов с высоким риском, например, у пациентов с недавней ЛЭ, рекомендуется перевод с НМГ на НФГ в сроки  $\geq 36$  ч до предполагаемого родоразрешения. Введение НФГ следует прекратить за 4-6 ч до предполагаемого родоразрешения, а значение активированного частичного тромбопластинового времени должно быть в пределах нормы (т.е. не продленным) для проведения регионарной анестезии [418].

В настоящее время отсутствуют данные по оптимальным временным интервалам возобновления терапии НМГ после родоразрешения [419, 420]. Сроки будут зависеть от способа родоразрешения и оценки рисков тромбоза/кровотечений мультидисциплинарной бригадой. Терапию НМГ не следует возобновлять менее чем через 4 ч после удаления эпидурального катетера. Решение о сроках и дозе должно приниматься с учетом того, насколько сильна была травматизация тканей при проведении процедуры регионарной анестезии, а также с учетом профиля рисков женщины. Например, возможно рассматривать вариант однократного введения профилактической дозы НМГ после операции (кесарева сечения), по крайней мере, минимум через 4 ч после удаления эпидурального катетера и далее с интервалом  $\geq 8-12$  ч между профилактической и следующей терапевтической дозой. Рекомендуется тесное сотрудничество между акушером-гинекологом, анестезиологом и терапевтом/кардиологом.

Антикоагулянтная терапия рекомендована после родоразрешения на срок  $\geq 6$  нед. и с минимальной общей продолжительностью лечения 3 мес. НМГ и варфарин могут назначаться кормящим матерям; использование NOAC не рекомендуется [417].

Жизнеугрожающая ЛЭ высокого риска — явление во время беременности редкое, но потенциально серьезное. Недавний систематический обзор продемонстрировал 127 случаев тяжелой ЛЭ во время беременности (и в течение 6 нед. после родов), потребовавших применения тромболиза, тромбоэктомии и/или установки ЭКМО [421]. В обзор были включены как случаи ЛЭ высокого, так и промежуточного риска, 23% женщины перенесли остановку сердца. Показатели выживаемости были 94 и 86% после тромболиза и ХТЭ, соответственно. Однако эти благоприятные результаты могут быть связаны с погрешностями в отчетности. После тромболиза серьезное кровотечение возникло в 18% и 58% случаев во время беременности и в послеродовом периоде, соответственно [421]. Антенатальная гибель плода произошла в 12% случаев после тромболиза и в 20% случаев после тромбоэктомии [421]. Тромболитическая терапия не рекомендована в перипартальном периоде, за исключением жизнеугрожающей ЛЭ. Как правило, в остром периоде лечения ЛЭ высокого риска используется НФГ.

Хотя показания к имплантации кава-фильтра аналогичны для небеременных пациентов (обсуждается в разделе 6) опыт их использования во время беременности ограничен, а риск, связанный с процедурой, может быть выше, чем у небеременных.

Предложения по антикоагулянтной терапии при ЛЭ в специфических клинических ситуациях во время беременности, с дефицитом доказательной базы, представлены в Дополнительной таблице 9.

### 9.3.1. Роль междисциплинарной бригады по беременности на фоне сердечно-сосудистых заболеваний

Междисциплинарная бригада должна сотрудничать в планировании тактики ведения женщин с сердечно-сосудистой патологией (включая женщин с ЛЭ) в до-, пери- и послеродового периоде. Как можно больше членов этой команды должны иметь опыт ведения ЛЭ во время беременности, а также в послеродовом периоде. Выработка согласованного и регламентированного подхода к оказанию медицинской помощи позволяет (если позволяют сроки) обеспечить эффективный путь оказания медицинской помощи пациентам с ЛЭ (пример на рис. 7).

### 9.4. Эмболия околоплодными водами

Эмболия околоплодными водами (ЭОВ) — редкое состояние, возникающее во время беременности или сразу после родов, которое является одной из основных причин прямой материнской летальности (т.е.

смерти, ассоциированной непосредственно с состоянием беременности, а не с сопутствующими заболеваниями) в странах с высоким уровнем дохода [422]. Диагностика ЭОВ часто вызывает затруднение, и это всегда клинический диагноз исключения. Решающее значение в диагностике этого состояния играют осведомленность врача об ЭОВ, быстрая диагностика и агрессивная тактика лечения. Необходимо подумать о возможной ЭОВ у пациентки во время беременности или после родов [423, 424], когда на фоне полного благополучия появляются жалобы/симптомы со стороны ССС или дыхательной системы, связанные с внезапным ухудшением гемодинамики [422], часто с одновременным развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Зарегистрированная заболеваемость составляет приблизительно 2–7 случаев на 100 тыс. родовспоможений, при этом уровень летальности достигает 0,5–6 смертей на 100 тыс. родов [422, 425, 426]. Статистические показатели летальности варьируются, отражая проблемы в диагностике и редкость ЭОВ. В ретроспективном Калифорнийском исследовании, включающем  $>3,5$  млн случаев родов, уровень смертности составил 13%, как и в других исследованиях, проведенных в США и Канаде [425]. Аналогичные данные были получены в недавнем проспективном популяционном исследовании в Великобритании, где с подтвержденными критериями ЭОВ был зарегистрирован уровень смертности 19% [422]. В последних публикациях высказано предположение, что ФР для ЭОВ могут включать в себя наличие сердечной, цереброваскулярной и почечной патологии, предлежание плаценты, многоводие, мертворождение, хориоамнионит, гипертонические расстройства, роды, с применением пособий (перинеотомия и т.д.), а также кесарево сечение [422, 425]. Тактика ведения и лечения пациентов с ЭОВ основаны на своевременном оказании высококачественной неотложной помощи после распознавания и диагностики состояния с безотлагательным началом лечения расстройств коагуляции [423]. Повышение информированности о ЭОВ должно быть неотъемлемой частью обучения врачей, наряду с разработкой четких алгоритмов действий при неотложных ситуациях.

### 9.5. Рекомендации по ведению пациентов с ЛЭ во время беременности

| Рекомендации                                                                                                                                                               | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| <b>Диагноз</b>                                                                                                                                                             |                    |                      |
| При подозрении на ЛЭ во время беременности или в послеродовом периоде рекомендовано стандартное диагностическое обследование с использованием валидных методов [388, 391]. | I                  | B                    |
| Рекомендовано выполнять оценку уровня Д-димера и стратификацию риска для исключения ЛЭ во время беременности или в послеродовом периоде [388, 391].                        | Ila                | B                    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| У беременных с подозрением на ЛЭ (особенно при наличии симптомов ТГВ) рекомендовано выполнение КВУЗИ с целью снижения лучевой нагрузки [388].                                                                                                                                              | Ila | B |
| Рекомендовано выполнение V/Q сцинтиграфии или КТ-АПГ (с протоколом низкодозного облучения) для исключения ЛЭ у беременных женщин; при выявлении патологии при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки КТ-АПГ следует рассматривать как метод выбора [385, 386].             | Ila | C |
| <b>Лечение</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |   |
| Рекомендовано использование терапевтических фиксированных доз НМГ рассчитанных на основании веса на начало беременности в качестве терапии ЛЭ у большинства гемодинамически стабильных беременных женщин [408, 410].                                                                       | I   | B |
| Беременным с ЛЭ высокого риска может быть рекомендовано выполнение тромболитика или хирургической эмболектomie [421].                                                                                                                                                                      | Ila | C |
| Не рекомендуется выполнение спинальной или эпидуральной анестезии, если прошло $\leq 24$ ч с момента введения последней терапевтической дозы НМГ.                                                                                                                                          | III | C |
| Не рекомендуется введение НМГ в течение первых 4 ч после удаления эпидурального катетера.                                                                                                                                                                                                  | III | C |
| Не рекомендуется использование НОАК во время беременности или кормления грудью.                                                                                                                                                                                                            | III | C |
| <b>ЭОВ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |   |
| ЭОВ следует заподозрить у беременных или женщин в послеродовом периоде с необъяснимой остановкой сердца, сохраняющейся гипотензией или симптомами ухудшения дыхания, особенно если эти симптомы сопровождаются синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания [422, 425, 426]. | Ila | C |

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** КВУЗИ — компрессионное венозное ультразвуковое исследование, КТ-АПГ — мультиспиральная компьютерная томография ангиопульмонография, ЛЭ — легочная эмболия, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НОАК — не-витамин-К-зависимые новые пероральные антикоагулянты, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ЭОВ — эмболия околоплодными водами, V/Q — вентилиционно-перфузионная (сцинтиграфия легких).

## 10. Долгосрочные последствия легочной эмболии

У большинства выживших после острого эпизода ЛЭ проходимость легочного артериального русла восстанавливается в течение первых нескольких месяцев. Таким образом, нет необходимости в плановом выполнении КТ АПГ у пациентов после лечения ЛЭ [427]. Однако существует категория пациентов, у которых тромб становится постоянным и организованным, что в редких случаях может привести к формированию ХТЭЛГ — потенциально жизнеугрожающей обструктивной васкулопатии. Редкая встречаемость этого состояния контрастирует с относительно большим числом пациентов, сообщавших о сохраняющейся одышке или плохой переносимости физической нагрузки в течение нескольких месяцев после острой ЛЭ. Таким образом, целью эффективной

стратегии последующего наблюдения после ЛЭ должно быть: (i) оказание надлежащей помощи (физическая реабилитация, лечение сопутствующей патологии, поведенческое обучение и модификация ФР) пациентам с сохраняющимися симптомами и (ii) обеспечение раннего выявления ХТЭЛГ для направления пациента на дальнейшее диагностическое обследование и специальное лечение.

### 10.1. Симптомы и толерантность к физической нагрузке после тромбоэмболии легочной артерии

Когортные исследования, проведенные за последнее десятилетие (литературный обзор Klok et al. [428]) показали, что в период от 6 мес. до 3 лет после острого эпизода ЛЭ пациенты часто жалуются на постоянную или нарастающую одышку, а также на плохую переносимость физических нагрузок. Доля пациентов, заявляющих что их состояние здоровья хуже через 6 мес. наблюдения, чем было в время установления диагноза ЛЭ варьирует в широких пределах и составляет от 20 до 75% [429–431]. Предикторами одышки при длительном наблюдении после эпизода ЛЭ являлись такие факторы как пожилой возраст, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых или легочных заболеваний, высокий индекс массы тела и курение [429]; повышенный уровень систолического давления в легочной артерии, признаки дисфункции ПЖ [430, 432, 433]; а также наличие резидуальной обструкции легочных сосудов на момент выписки [434].

Недавно опубликованы результаты проспективного когортного исследования, включавшего 100 пациентов из пяти канадских больниц в период с 2010 по 2013гг, за период наблюдения в течение 1 года после выписки [435]. У 47% пациентов была снижена максимальная аэробная нагрузка, определяемая как пиковое потребление кислорода  $<80\%$  от должного значения при проведении кардио-респираторного нагрузочного теста (КРТ). Этот функциональный параметр связан со значительным ухудшением общих показателей качества жизни и индекса одышки, а также со значительным уменьшением результатов теста с шестиминутной ходьбой [435]. Независимыми предикторами ухудшения переносимости физической нагрузки и качества жизни с течением времени были женский пол, высокий индекс массы тела, наличие сопутствующих заболеваний легких, повышенный уровень систолического давления в легочной артерии по результатам ЭхоКГ, а также расширение диаметра легочной артерии на исходном КТ-АПГ [436]. Следует отметить, что параметры тестов, исследующие функцию легких, а также ЭхоКГ параметры были в основном в пределах нормы как у пациентов со сниженной максимальной аэробной нагрузкой, так и без нее [435]. Отсутствие связи между ухудше-



Таблица 13

## Факторы риска и предрасполагающие условия для развития ХТЭЛГ [447-449]

| Признаки, полученные при обследовании при ЛЭ                                                                    | Сопутствующие хронические заболевания и состояния, предрасполагающие к развитию ХТЭЛГ (задокументированы при обследовании при ЛЭ или через 3-6 мес. наблюдения) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Предыдущие эпизоды ЛЭ или ТГВ                                                                                   | Вентрикуло-атриальные шунты                                                                                                                                     |
| Большие тромбы в ЛА по результатам КТ-АПГ                                                                       | Инфицированные в/в катетеры или кардиостимуляторы                                                                                                               |
| Эхокардиографические признаки ЛГ: дисфункция ПЖ <sup>а</sup>                                                    | Спленэктомия                                                                                                                                                    |
| Результаты КТ-АПГ, свидетельствующие о ранее существовавшем хронической тромбоэмболической болезни <sup>б</sup> | Тромбофилические расстройства, особенно синдром антифосфолипидных антител и высокий уровень фактора свертывания крови VIII                                      |
|                                                                                                                 | Не 0 группа крови                                                                                                                                               |
|                                                                                                                 | Гормональная терапия гипотиреоза                                                                                                                                |
|                                                                                                                 | Онкология в анамнезе                                                                                                                                            |
|                                                                                                                 | Миелопролиферативные заболевания                                                                                                                                |
|                                                                                                                 | Воспалительные заболевания кишечника                                                                                                                            |
|                                                                                                                 | Хронический остеомиелит                                                                                                                                         |

**Примечание:** <sup>а</sup> — эхокардиографические критерии дисфункции ПЖ графически представлены на рисунке 3, а их прогностическая ценность суммирована в Дополнительной таблице 3. На КТ-АПГ (четырёхкамерная позиция сердца), дисфункция ПЖ определяется как отношение диаметра ПЖ/ЛЖ >1,0, <sup>б</sup> — прямые и непрямые сосудистые признаки, а также признаки поражения паренхимы легких представлены в Дополнительной таблице 2.

**Сокращения:** в/в — внутривенное введение, КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛЭ — легочная эмболия, ПЖ — правый желудочек, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

нием переносимости физической нагрузки и наличием постоянных признаков дилатации или дисфункции ПЖ также зарегистрировано в исследовании, наблюдавшем 20 выживших пациентов с массивной или субмассивной ТЭЛА [437].

Проанализировав результаты как более старых, так и недавно проведенных когортных исследований высказано предположение, что жалобы на одышку и плохую переносимость физической нагрузки у пациентов после острого эпизода ЛЭ, особенно при наличии избыточной массы тела и сопутствующей сердечно-легочной патологии, в значительной степени обусловлены детренированностью мышц. Это также означает, что, по крайней мере, в большинстве случаев низкая толерантность к физической нагрузке у пациентов после ЛЭ, по-видимому, не связана с “большими” остаточными тромбами, или резидуальной/прогрессирующей ЛГ и дисфункцией ПЖ. Продолжающиеся проспективные исследования с большим количеством пациентов могут помочь в более точном определении предикторов функциональных и/или гемодинамических нарушений после острой ЛЭ, а также их возможных последствий для разработки последующих программ [438].

Как упоминалось в разделе 6, до сих пор остается неясным, чем обусловлены жалобы на одышку и снижение переносимости физической нагрузки у пациентов после эпизода ЛЭ при долгосрочном наблюдении: ранним реперфузионным лечением, особенно тромболизиса, или же наличием сохраняющейся (или вновь возникшей) ЛГ. Следовательно, в настоящее время профилактика долгосрочных осложнений ЛЭ не является показанием для инициации тромболитической терапии в острой фазе ЛЭ.

## 10.2. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

### 10.2.1. Эпидемиология и патофизиология ХТЭЛГ

ХТЭЛГ — заболевание, вызванное наличием постоянной обструкции легочных артерий организованными тромбами, приводящее к перераспределению потока крови и вторичному ремоделированию легочного микрососудистого русла. По данным литературы заболеваемость ХТЭЛГ составляет от 0,1 до 9,1% в первые 2 года после симптомного эпизода ЛЭ, такая большая погрешность обусловлена необъективностью диагноза при первичных обращениях, слабой выраженностью симптоматики на ранней стадии заболевания, трудностью проведения дифференциального диагноза между симптомами острого эпизода ЛЭ и симптомами ранее существовавшей ХТЭЛГ [439, 440]. В период с марта 2009г по ноябрь 2016г в Швейцарии проводилось проспективное многоцентровое наблюдательное скрининговое исследование, целью которого было обследование пациентов для выявления ХТЭЛГ, и в котором приняли участие пациенты из 11 центров, выжившие после острой ЛЭ. Скрининг на наличие ХТЭЛГ проводился 6, 12 и 24 мес. спустя после эпизода ЛЭ, с использованием пошагового алгоритма, включавшего в себя телефонный опрос на предмет наличия одышки, выполнение ТТЭхоКГ, катетеризации правых камер сердца, а также подтверждение ХТЭЛГ с помощью визуализирующих радиологических методик. Из 508 пациентов, обследованных для скрининга ХТЭЛГ в течение 2 лет, частота выявления ХТЭЛГ после ЛЭ составила 3,7 на 1 тыс. пациентов в год, с совокупной 2-х летней заболеваемостью 0,79% [441]. В Германии заболеваемость ХТЭЛГ в 2016г оценивалась как 5,7 на млн человек взрослой популяции [442].



Отличительным признаком ХТЭЛГ является фиброзная трансформация тромба легочной артерии, вызывающая постоянную механическую обструкцию сосуда и приводящая к переполнению открытого легочного артериального русла. В совокупности с коллатеральным кровотоком от системных артерий ниже места окклюзии легочной артерии, это способствует ремоделированию микрососудистого русла, что приводит к постепенному повышению ЛСС [443]. Из-за этой сложной патофизиологии отсутствует четкая корреляция между степенью механической обструкции, выявленной на визуализирующих исследованиях, и гемодинамическими изменениями, которые могут нарасти даже при отсутствии рецидива ЛЭ [444].

По данным литературы доступны результаты двух исследований, оценивающих выживаемость у пациентов с ХТЭЛГ в период до появления хирургических методов лечения ХТЭЛГ. В обоих исследованиях среднее значение давления в легочной артерии >30 мм рт.ст. было ассоциировано с плохой выживаемостью, аналогичной той, которая репортировалась для идиопатической легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [445, 446].

Наиболее часто встречающиеся ФР и предрасполагающие условия для ХТЭЛГ перечислены в таблице 13. В международном регистре анамнез острой ЛЭ был зарегистрирован у 75% пациентов [447]. Ассоциированные состояния и сопутствующие заболевания включали тромбофилические расстройства, в частности, антифосфолипидный синдром и высокий уровень фактора свертывания крови VIII, рак, спленэктомию в анамнезе, воспалительные заболевания кишечника, вентрикуло-предсердные шунты и хроническая инфекция внутривенных катетеров, а также имплантируемые устройства (например, кардиостимуляторы).

#### 10.2.2. Клиническая картина и диагностика

Диагностика ХТЭЛГ сложна. Алгоритмы для того, чтобы заподозрить [450] или исключить диагноз ХТЭЛГ [451, 452], ограничены отсутствием специфичности. Клинические характеристики пациентов, включенных в международный регистр ХТЭЛГ, показали, что средний возраст на момент постановки диагноза составил 63 года, что оба пола встречались с примерно одинаковой частотой; у детей это заболевание встречается редко [447]. Клинические симптомы неспецифичны или отсутствуют на ранних этапах развития ХТЭЛГ, а признаки правожелудочковой недостаточности проявляются только при прогрессии заболевания. Таким образом, ранняя диагностика при ХТЭЛГ остается проблемой, среднее время между появлением симптомов и окончательной установкой диагноза в экспертном центре составляет 14 мес. [453]. Клинические проявления ХТЭЛГ могут

напоминая таковые при острой ЛЭ или ЛАГ; при этом отек и кровохарканье встречаются чаще при ХТЭЛГ, в то время как для ЛАГ более характерны синкопальные состояния [453].

Диагноз ХТЭЛГ базируется на результатах обследования, выполненного после 3-х мес. эффективной антикоагулянтной терапии, чтобы отличить это состояние от острого эпизода ЛЭ. Для установки этого диагноза необходим уровень среднего ДЛА  $\geq 25$  мм рт.ст., давление заклинивания  $\leq 15$  мм рт.ст. по данным катетеризации правых камер сердца у пациента с зонами V/Q несоответствия по V/Q скintiграфии легких. Специфические диагностические признаки ХТЭЛГ, полученные по данным мультidetекторной КТ-АПГ или обычной легочной ангиографии, включают кольцевидные стенозы, дисковидные ателектазы, неровности интимы сосудов, признаки полной окклюзии сосудов [289].

У некоторых пациентов сохраняется нормальная легочная гемодинамика в состоянии покоя, несмотря на наличие клинической симптоматики. В случае, если исключены другие причины снижения толерантности к физической нагрузке, эти пациенты рассматриваются как имеющие хроническую тромбоэмболическую болезнь. Идентификация пациентов с хронической тромбоэмболией без формирования ЛГ, имеющих показания к хирургическому или интервенционному лечению, требует особой квалификации и должна проводиться в экспертных центрах ХТЭЛГ. Среди 1019 пациентов, которым была выполнена операция легочной эндартерэктомии в экспертном центре Великобритании, у 42 пациентов отсутствовала ЛГ в состоянии покоя, несмотря на это после операции отмечалось функциональное улучшение [454].

Плоскостная V/Q скintiграфия легких является валидным методом визуализации первой линии при диагностике ХТЭЛГ, поскольку он обладает чувствительностью 96-97% и специфичностью 90-95% [455]. ОФЭКТ обладает меньшей чувствительностью, нежели планарная V/Q скintiграфия легких, если их оценивать по уровню визуализации отдельных сегментарных артерий, однако существует вероятность недооценки состояния при клинически значимый ХТЭЛГ у отдельных пациентов. В отличие от ХТЭЛГ, дефекты перфузии, иногда выявляемые у пациентов с ЛАГ и легочной веноокклюзионной болезнью, обычно носят несегментарный характер.

КТ-АПГ получает все большее распространение в качестве диагностического метода при ХТЭЛГ [456], однако его не следует использовать в качестве единственного метода диагностики заболевания [455]. К новым диагностическим методикам относится двухэнергетическую компьютерная томография, позволяющая одновременно оценить проходимость легочных артерий и перфузию легких, вероятно,

за счет некоторого увеличения лучевой нагрузки пациента. До сих пор считается, что магнитно-резонансная томография сосудистой системы легких обладает меньшей диагностической ценностью по сравнению с КТ [457]. Плоско-панельная КТ [458], ангиоскопия [459], внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография в большей степени подходят для характеристики поражений во время интервенционного лечения, нежели для диагностики. КТ грудной клетки с высоким разрешением может помочь в дифференциальной диагностике ХТЭЛГ, объективизируя признаки эмфиземы, бронхиальную или интерстициальную болезнь легких, а также инфаркты и пороки развития сосудов и грудной стенки. При ХТЭЛГ часто встречаются дефекты перфузии, определяющиеся в виде мозаичного поражения паренхимы легких, при этом они также выявляются у  $\leq 12\%$  пациентов с другими причинами ЛГ. Дифференциальная диагностика ХТЭЛГ должен также проводиться с легочным артериитом, легочной ангиосаркомой, опухолевыми эмболиями, контоминацией паразитами (гидатидная киста), эмболией инородным телом, а также врожденными или приобретенными стенозами легочной артерии [289].

### 10.2.3. Хирургическое лечение

Хирургическая эндартерэктомия легочной артерии является методом выбора при лечении операбельной ХТЭЛГ. В отличие от хирургической эмболэктомии при острой ЛЭ, лечение ХТЭЛГ требует выполнения истинной двусторонней эндартерэктомии до медиального слоя легочных артерий. Для выполнения этой операции требуется глубокая гипотермия и временная остановка кровообращения без необходимости осуществления церебральной перфузии [460, 461]. В настоящее время внутрибольничная летальность составляет всего 4,7% [462] и даже ниже в отдельных специализированных центрах [463]. У большинства пациентов происходит значительное уменьшение симптоматики и практически нормализуется гемодинамика [461–464]. В связи со сложностью как хирургического лечения, так и периоперационной подготовки, легочная тромбартерэктомия (ЛТЭ) выполняется в специализированных центрах. Показания к хирургическому лечению определяются консилиумным решением междисциплинарной команды ХТЭЛГ, включающей опытных хирургов, выполняющих ЛТЭ, интервенционных хирургов, врачей-радиологов, имеющих опыт визуализации легочных сосудов, и кардиологов с опытом ведения пациентов с ЛГ. Междисциплинарная команда ХТЭЛГ должна подтвердить диагноз, оценить хирургическую доступность уровня посттромботической обструкции (операбельность пациента) и оценить риски, связанные с сопутствующими заболеваниями.

Операбельность пациентов с ХТЭЛГ определяется множеством факторов, которые сложно стандартизировать. Также имеют значение готовность пациента, опыт хирургической бригады и доступные ресурсы госпиталя. Общие критерии включают предоперационную оценку функционального класса (NYHA) и хирургическую доступность тромбов в главной, долевых и/или сегментарных легочных артериях [462]. Пожилой возраст сам по себе не является противопоказанием к оперативному лечению. Также не существует гемодинамических пороговых критериев или степени дисфункции ПЖ, которые могут рассматриваться как препятствие ЛТЭ.

Данные международного реестра ХТЭЛГ, в котором приняли участие 27 центров, оценивавшие результаты лечения в долгосрочной перспективе, а также предикторы исхода у 679 оперированных и неоперированных пациентов, продемонстрировали 3-х летнюю выживаемость у 89% прооперированных и у 70% неоперированных пациентов [465]. Уровень летальности ассоциирован с функциональным классом NYHA, давлением в правом предсердии и онкологическим анамнезом [465]. Результаты данного проспективного регистра показали, что долгосрочный прогноз оперированных пациентов был лучше, чем неоперированных пациентов [465]. Дополнительными предикторами летальности также являлись предшествующая терапия вазодилататорами малого круга кровообращения, наличие послеоперационной ЛГ, хирургические осложнения, проведение дополнительных инвазивных кардиологических вмешательств у оперированных пациентов, а также наличие сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, левожелудочковая СН, хроническая обструктивная болезнь легких у неоперированных пациентов [465]. В недавно опубликованном исследовании определено, что среднее ДЛА  $\geq 38$  мм рт.ст. и ЛСС  $\geq 425$  дин\*с\*см<sup>-5</sup> были предикторами плохого прогноза у выживших пациентов после хирургического лечения ХТЭЛГ [466].

Использование ЭКМО в послеоперационном периоде рекомендуется как стандарт лечения в центрах, выполняющих ЛТЭ [461]. Развитие раннего послеоперационного реперфузионного отека может потребовать использования веноартериального ЭКМО, а тяжелая персистирующая ЛГ — экстренной трансплантации легких с использованием ЭКМО. После ЛТЭ пациенты должны наблюдаться в центрах по лечению ХТЭЛГ для выявления персистирующей ЛГ или ее рецидива с частотой посещений через 6 и 12 мес. после хирургического вмешательства.

### 10.2.4. Баллонная ангиопластика легочных артерий

За последнее десятилетие баллонная катетерная ангиопластика легких (БАПЛА) возникла как эффек-

тивное лечение при технически неоперабельной ХТЭЛГ. Этот метод позволяет устранить обструкцию сосудов вплоть до субсегментарного уровня, который недоступен для большой хирургии. БАПЛА — этапная процедура, и обычно требуется несколько (от 4 до 10) отдельных процедур. Это необходимо для того, чтобы охватить все сегменты легких с недостаточной перфузией, одновременно снижая объем контрастной нагрузки и уровня лучевой нагрузки, получаемой пациентом за одну процедуру. Навигация в дистальных отделах легочных артерий требует особого исследования, поскольку сложность и индивидуальная вариабельность строения легочного артериального дерева значительно превышает таковую в других органах. К осложнениям БАПЛА относятся повреждение, вызванное катетером и баллоном, которое может привести к развитию внутреннего кровотечения, кровохарканью и реперфузионному повреждению легких. Обычно кровотечение разрешается самопроизвольно, однако иногда оно может потребовать временной установки раздутого баллона в месте, проксимальнее уровня перфорации; в редких случаях может потребоваться эмболизация. Легкая гипоксемия встречается довольно часто и может контролироваться инсфуляцией кислорода. Потребность в механической вентиляции легких или установке ЭКМО возникают редко.

Крупнейший опубликованный на сегодняшний день регистр включает в себя 249 пациентов со средним возрастом 61,5 лет, которым выполнена процедура БАПЛА в период с 2004г по 2013г в семи центрах Японии [467]. После последней процедуры БАПЛА зарегистрировано снижение среднее ДЛА с 43 до 24 мм рт.ст., и этот результат сохранялся у 196 пациентов по данным катетеризации правых камер сердца. Осложнения возникли у 36% пациентов, в т.ч. повреждение легких (18%), кровохарканье (14%) и перфорация легочная артерия (2,9%). 30 дневная летальность после БАПЛА составила 2,6%, а выживаемость достигала 97% за 1 год [467].

Несмотря на то, что большинство процедур БАПЛА выполняется у пациентов, признанных неоперабельными для выполнения ЛТЭ, этот метод был использован для лечения ЛГ, сохраняющейся после ЛТЭ. Несколько “спасательных” процедур БАПЛА выполнено у гемодинамически нестабильных пациентов, оставшихся на ЭКМО после ЛТЭ, которые оказались неэффективными [468].

#### 10.2.5. Медикаментозная терапия

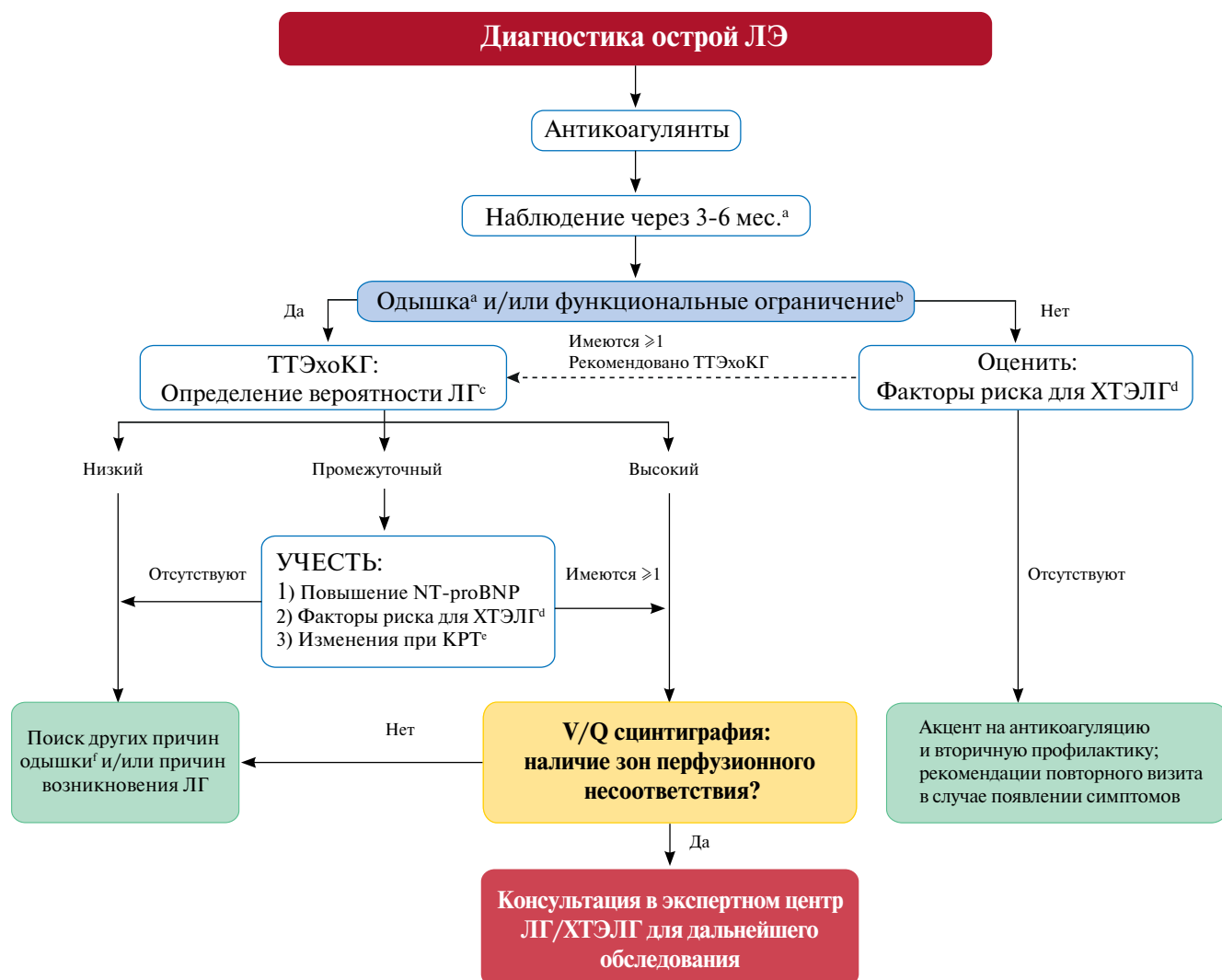
Оптимальная медикаментозная терапия ХТЭЛГ включает в себя антикоагулянтную и диуретическую терапию, а также кислородную поддержку, в случаях развития признаков СН или гипоксемии. Рекомендуются пожизненная пероральная антикоагулянтная терапия препаратами группы АВК, в том числе после

выполнения ЛТЭ или БАПЛА. На сегодняшний день отсутствуют данные об эффективности и безопасности препаратов группы НОАК у данной категории больных.

Поражение микроциркуляторного русла системы легочных артерий при ХТЭЛГ является веским основанием тестирования лекарственных препаратов, одобренных для лечения ЛАГ по этому показанию. Основываясь на имеющихся данных, медикаментозное лечение ХТЭЛГ с помощью таргетной терапии в настоящее время оправдано для неоперабельных пациентов [469, 470], а также для пациентов с ЛГ, сохраняющейся после ЛТЭ [469]. На сегодняшний день единственным препаратом, одобренным для лечения неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЛТЭ является риоцигуат, пероральным стимулятор растворимой гуанилатциклазы [469]. В проспективном РКИ у 261 пациента с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЛТЭ, получавших лечение риоцигуатом, значительно выросла дистанция в тесте с 6 минутной ходьбой, а также снизилось ЛСС [469]. В аналогичной популяции из 157 пациентов, получавших препарат группы антагонистов эндотелиновых рецепторов бозентан, отмечено его положительное влияние на гемодинамику, однако улучшения толерантности к физической нагрузке не наблюдалось, и первичные конечные точки не были достигнуты [471]. В другом исследовании показано, что препарат из группы антагонистов эндотелиновых рецепторов мацитентан значительно снижает ЛСС и улучшает результаты теста с 6 минутной ходьбой по сравнению с плацебо во II фазе клинического исследования с участием неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ [470]. В настоящее время идут клинические исследования, посвященные оценке эффективности и безопасности риоцигуата: (i) в качестве “мост-терапии” для пациентов, которым показано выполнение ЛТЭ (NCT 03273257) в сравнении с пациентами (ii) отобранными на проведение БАПЛА (NCT 02634203).

В целом, до сих пор остается неясным влияние препаратов, протестированных в плацебо-контролируемых РКИ на клиническое ухудшение у пациентов с ХТЭЛГ. Кроме того, отсутствуют данные о медикаментозной терапии у операбельных пациентов с противопоказаниями к оперативному лечению по сопутствующей патологии или у тех, кто отказывается от операции. Для пациентов с ХТЭЛГ и тяжелыми гемодинамическими нарушениями, предложена нерегламентированная (off-label) комбинация препаратов, одобренных для лечения ЛАГ, однако на сегодняшний день доступны только ограниченные проспективные данные [470].

Медикаментозная терапия не показана у выживших после острой ЛЭ симптомных пациентов с доку-



**Рис. 8.** Стратегия последующего наблюдения и диагностический алгоритм для выявления отдаленных последствий легочной эмболии.

**Примечание:** <sup>а</sup> — оценить наличие (или появления) и тяжесть одышки или функциональных ограничений, а также проверить возможные признаки рецидива ВТЭ, рака или кровотечений, как возможного осложнения терапии антикоагулянтами, <sup>б</sup> — Шкала Совета по медицинским исследованиям может использоваться для стандартизации оценки одышки [160]. В качестве альтернативы может быть определен функциональный класс по шкале Всемирной организации здравоохранения (Дополнительная таблица 16) [289], <sup>с</sup> — в соответствии с рекомендациями ESC/ERS по диагностике и лечению ЛГ (Дополнительные таблицы 17 и 18) [289], <sup>д</sup> — ФР и предрасполагающие условия для ХТЭЛГ перечислены в таблице 13, <sup>е</sup> — проведение КРТ, при наличии возможностей и ресурсов; к признакам патологии, среди прочего относятся, снижение максимальной аэробной производительности (пиковое потребление кислорода), уменьшение вентилиционного эквивалента по углекислому газу и снижение конечного давления углекислого газа, <sup>г</sup> — учитывать КРТ в диагностическом алгоритме обследования.

**Сокращения:** ВТЭ — венозная тромбоэмболия, КРТ — кардио-респираторный нагрузочный тест, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЭ — легочная эмболия, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ФР — факторы риска, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, V/Q — вентилиционно-перфузионная скintiграфия легких, NT-proBNP — N-концевой натрийуретический пропептид.

ментированными посттромботическими обструктивными нарушениями, и отсутствием ЛГ по данным катетеризации правых камер сердца в покое (хроническая тромбоэмболическая болезнь).

### 10.3. Алгоритм наблюдения пациентов после тромбоэмболии легочной артерии

На рисунке 8 предложен алгоритм наблюдения за выжившими пациентами с ЛЭ после выписки из больницы. Осмотр пациентов через 3-6 мес. после острого эпизода ЛЭ рекомендуется для оценки нали-

чия и степени выраженности одышки, переносимости физических нагрузок, а также для проверки возможных признаков рецидива ВТЭ, рака или осложнений антикоагулянтной терапии (кровотечений). Выраженности одышки может быть оценена по шкале Совета по медицинским исследованиям [160]; в качестве альтернативы можно также определить функциональный класс по шкале Всемирной организации здравоохранения (Дополнительная таблица 16) [289].

Пациентам с жалобами на постоянную одышку и плохую переносимость физических нагрузок, необ-



ходимо рекомендовать выполнение ТТЭхоКГ для оценки вероятности наличия ЛГ (хронической) и, следовательно, возможной ХТЭЛГ. Критерии диагностики и вероятность наличия ЛГ определены текущими рекомендациями ЕОК [289] и перечислены в Дополнительных таблицах 17 и 18. Пациентам с высокой ЭхоКГ вероятностью наличия ЛГ или с промежуточной вероятностью в сочетании с повышенными уровнями NT-proBNP или наличием ФР, предрасполагающими условиями для формирования ХТЭЛГ (перечислены в таблице 13), следует рекомендовать выполнение V/Q скintiграфии легких.

Если по данным V/Q скintiграфии обнаружены зоны V/Q несоответствия, таких пациентов рекомендуется направлять в экспертный центр ЛГ/ХТЭЛГ для дальнейшей обследования. С другой стороны, если по данным V/Q скintiграфии не выявлено патологии, и симптомы пациента остаются необъясненными, рекомендовано выполнение КРТ. Объективизируя снижение уровня максимальной аэробной нагрузки КРТ определяет необходимость дальнейших визитов и помогает выявить пациентов, которым показана дальнейшую реабилитацию, физические упражнения, или программы снижения веса [435, 436]. КРТ также может быть полезен пациентам с подозрением на ХТЭЛГ и сопутствующей патологией левых камер сердца и/или респираторных заболеваний; в таких случаях КРТ может помочь определить основной ограничивающий фактор и, таким образом, обозначить приоритеты для выработки дальнейшей тактики лечения [472].

Для пациентов, не жалующихся на одышку или снижение толерантности к физической нагрузке через 3-6 мес. наблюдения после эпизода острой ЛЭ, но имеющих ФР или предрасполагающими условиями для развития ХТЭЛГ (табл. 13), могут быть назначены дополнительные контрольные посещения, а также необходимо рекомендовать пациенту дополнительно проконсультироваться в случае возобновления симптоматики. Помимо этого, рекомендуется выполнение ТТЭхоКГ для оценки вероятной ЛГ (рис. 8).

Помимо рекомендуемых скрининговых и диагностических мероприятий, необходимо разработать и внедрить интегрированную модель маршрутизации пациента после ЛЭ с учетом инфраструктуры и возможностей, предлагаемых системой здравоохранения каждой страны. Модель должна включать в себя средний медицинский персонал с соответствующей квалификацией, междисциплинарное взаимодействие врачей на каждом уровне оказания медицинской помощи, стандартизированные протоколы лечения, адаптированные к возможностям каждой больницы, и двунаправленного взаимодействия между врачами амбулаторного и стационарного звеньев. Такие модели способствуют обеспече-

нию плавного перехода пациента между госпитальным и амбулаторным звеньями; обеспечивают преемственность и легкий доступ к медицинской помощи наряду с информационной поддержкой и образованием; обеспечивают уважение к предпочтениям пациентов, а также их семей и социальной среды. Эффективность подобных моделей обеспечения медицинской помощью была показана на примерах модели медицинской помощи под руководством медсестры для последующего наблюдения пациентов после острого коронарного синдрома [473], в первичном звене оказания медицинской помощи для пациентов с хроническими заболеваниями [474] и общинах с инициативой самоуправления [475]. Опубликованные недавно результаты исследования, в котором изучалась помощь 42 пациентам, наблюдавшимся в амбулаторном отделении для пациентов с ЛАГ/ХТЭЛГ под руководством медсестры, также показали положительные результаты [476]. Во время последующих посещений пациентов медсестры с соответствующей квалификацией проверяли признаки и симптомы, указывающие на рецидив ВТЭ или развитие осложнений лечения, а также оценивали приверженность к лечению. Медсестры работают совместно с пациентами, используя поведенческий подход и мотивационное консультирование для определения и изменения модифицируемых ФР (отказ от курения, диета, физическая активность и физические упражнения). Кроме того, они развивают навыки самоконтроля, такие как использование компрессионных чулок, безопасное увеличение физической активности, повышение осведомленности о признаках рецидива или осложнениях.

#### 10.4. Рекомендации по наблюдению после острого легочной эмболии

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Класс <sup>a</sup> | Уровень <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Рекомендуется плановая клиническая оценка <sup>c</sup> пациентов через 3-6 мес. после острой ТЭЛА [288, 352, 353, 437].                                                                                                                                                                                                   | I                  | B                    |
| С целью обеспечения оптимального взаимодействия госпитального и амбулаторного этапов при лечении пациентов после ТЭЛА рекомендуется разработка модели маршрутизации пациента, с регламентацией участия специалистов стационара, среднего медицинского персонала, а также специалистов звена первичной медицинской помощи. | I                  | C                    |
| Симптомных пациентов после острой ТЭЛА с сохраняющимися через 3 мес. зонами V/Q несоответствия (по данным V/Q скintiграфии <sup>d</sup> ), рекомендуется направлять в экспертный центр ЛГ/ХТЭЛГ с предварительно выполненными ЭхоКГ, анализом уровня натрийуретического пептида и/или КРТ [477].                          | I                  | C                    |
| Пациентам после ЛЭ с сохраняющимися/усилившимися одышкой/ограничением физической активности рекомендуется продолжить диагностический поиск <sup>e</sup> .                                                                                                                                                                 | Ila                | C                    |

|                                                                                                                             |     |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| Бессимптомным пациентам с ФР ХТЭЛГ <sup>f</sup> рекомендуется продолжить диагностический поиск <sup>e</sup> [447-449, 478]. | IIb | C |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — для симптомов, предполагающих рецидив, кровотечение, злокачественное образование (имеющееся или впервые выявленное) — ограничение физических нагрузок и принятие решения о продлении лечения антикоагулянтами, <sup>d</sup> — в качестве альтернативы, можно использовать двухэнергетическую КТ при наличии специалистов и ресурсов, <sup>e</sup> — как предложено в алгоритме, показанном на рисунке 8, <sup>f</sup> — ФР и предрасполагающие условия для развития ХТЭЛГ перечислены в таблице 13.

**Сокращения:** КРТ — кардио-респираторный нагрузочный тест, КТ — компьютерная томография, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЭ — легочная эмболия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФР — факторы риска, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография, V/Q — вентиляционно-перфузионная (сцинтиграфия легких).

## 11. Нетромботическая легочная эмболия

Этот раздел посвящен в Дополнительных данных, доступных онлайн на веб-сайтах Европейского кардиологического журнала и ЕОК ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)).

## 12. Основные положения

Рабочая группа ЕОК выбрала 10 простых ключевых сообщений и правил для рекомендаций врачам по диагностике и ведению ЛЭ:

(1) У гемодинамически нестабильных пациентов необходимо выполнение ТТЭхоКГ “у кровати” пациента в качестве быстрого и немедленного этапа для дифференциальной диагностики подозреваемой ЛЭ высокого риска от других острых жизнеугрожающих состояний.

(2) При подозрении на острую ТЭЛА рекомендовано немедленная инициация антикоагулянтной терапии пока продолжается диагностика, при условии, что пациент не имеет абсолютных противопоказаний или продолжающегося кровотечения.

(3) Используйте рекомендуемые и проверенные диагностические алгоритмы для ЛЭ, включая стратификацию риска (до начала обследования) клинической вероятности ЛЭ и определения уровня D-димера. Это поможет избежать ненужных, дорогих и потенциально опасных диагностических методов, а также дополнительного воздействия ионизирующего излучения.

(4) При обнаружении на КТ-АПГ единичной субсегментарной ЛЭ рассмотрите возможность ложноположительного результата. Еще раз обсудите результаты с врачом-рентгенологом и/или привлечите специалистов для второго мнения, чтобы избежать ошибочного диагноза и безосновательного назначения потенциально вредной антикоагулянтной терапии.

(5) После подтверждения диагноза ЛЭ у гемодинамически стабильного пациента необходимо провести дальнейшую стратификацию риска, включающая оценку клинических данных, оценку размера и/или

функции ПЖ, а также лабораторных биомаркеров при необходимости. Эта информация поможет вам принять решение о необходимости реперфузионного лечения или мониторинга пациента с повышенным риском развития ЛЭ, а также даст возможность рассмотреть вариант ранней выписки и продолжения терапии антикоагулянтами на амбулаторном этапе у пациентов с низким риском.

(6) Как только вы диагностируете (или уверены в своих подозрениях) ЛЭ высокого риска, выберите наиболее оптимальный вариант реперфузии (системный тромболизис, хирургическая эмболоэктомия или транскатетерные методы лечения) с учетом ФР пациента, а также ресурсов и опыта, доступных в вашем лечебном учреждении. Для пациентов с ЛЭ промежуточного риска, реперфузия не является методом лечения первой линии, однако необходимо разработать стратегию ведения пациента с вашей командой на случай непредвиденного ухудшения состояния пациента.

(7) В случае отсутствия противопоказаний к использованию НОАК предпочтительна антикоагулянтная терапия препаратами этой группы по сравнению с “традиционным” сочетанием НМГ+АВК.

(8) Всегда помните, что, за исключением острой спровоцированной ЛЭ временным/обратимым ФР, существует пожизненный риск рецидива ВТЭ после первого эпизода ЛЭ. Учитывая это, рекомендуется повторный осмотр пациента после первых 3-6 мес. антикоагуляции, оценкой преимуществ и рисков продолжения лечения, и дальнейшее принятие решение о необходимости продолжения и дозе антикоагулянтной терапии с учетом предпочтений пациента. Не забудьте рекомендовать регулярные повторные осмотры, например, с ежегодными интервалами.

(9) Если вы подозреваете ЛЭ у беременной пациентки, рассмотрите диагностические пути и алгоритмы, включая КТ-АПГ или V/Q сцинтиграфию легких, которые можно безопасно использовать во время беременности.

(10) После эпизода острой ЛЭ пациенты не должны быть потеряны для последующего наблюдения. Кроме обследования на предмет возможных признаков рецидива ВТЭ, рака или возможных осложнений антикоагулянтной терапии (кровотечения), спросите пациента о наличии постоянной одышки или ограничений при физической нагрузке. Если они имеются, проведите поэтапное диагностическое обследование, чтобы исключить ХТЭЛГ или хроническую тромбоэмболическую болезнь, а также для выявления/лечения сопутствующей патологии или “простой” декомпенсации. Использование визуализирующих методик не рекомендуется в рутинной практике у пациентов без клинической симптоматики, однако они могут быть рекомендованы пациентам с ФР развития ХТЭЛГ.

### 13. Пробелы доказательной базы

#### Диагностика

• Еще предстоит определить оптимальный метод для корректировки (в зависимости от возраста пациента и уровня стратифицированного риска ЛЭ) пороговых значений уровня D-димера, позволяющий исключить ЛЭ и, одновременно, снизить количество инструментальных лучевых исследований до необходимого минимума.

• До сих пор остаются спорными диагностическая ценность и клиническая значимость выявленных изолированных субсегментарных дефектов контрастного наполнения при проведении мультиспиральной КТ-АПГ.

• Отсутствуют надежные доказательные данные, позволяющие принять решения о том, следует ли начинать лечение антикоагулянтами при случайно выявленной ЛЭ или придерживаться стратегии “бдительного” ожидания.

• Необходимы дополнительные данные для оценки соотношения преимущество/риск выполнения КТ ангиографии у пациентов с болевым синдромом в груди нетравматического характера для исключения “триады” (ишемической болезни сердца, ЛЭ и расслоения аорты), прежде чем КТ ангиография будет рекомендована в рутинной практике для данной категории пациентов.

#### Оценка тяжести легочной эмболии и риска ранней смерти

• Еще предстоит определить оптимальную наиболее клинически значимую комбинацию (и пороговые уровни) клинических и биохимических предикторов ранней смерти у пациентов с ЛЭ, особенно в отношении выявления возможных кандидатов на реперфузионное лечение среди пациентов с ЛЭ промежуточного риска.

• Существует необходимость дальнейшего подтверждения проспективными когортными исследованиями важность оценки функции ПЖ в дополнении к клинической картине для того, чтобы стратифицировать пациента с острой симптоматической ЛЭ как низкого/промежуточного риска.

#### Лечение в остром периоде ЛЭ

• Клинические преимущества против рисков низкодозного тромболиза и катетерных реперфузионных методов у пациентов с ЛЭ высокого риска нуждаются в дальнейшей оценке в проспективных РКИ.

• Место ЭКМО в ведении пациентов с острой ЛЭ высокого риска нуждается в обосновании дополнительными данными проспективных когортных исследований.

• До сих пор не определены антикоагулянтный препарат(ы) выбора и оптимальный режим у пациентов с почечной недостаточностью и СКФ <30 мл/мин.

• Нуждаются в дальнейшей оценке в проспективных когортных исследованиях критерии отбора

пациентов для ранней выписки и амбулаторного лечения ЛЭ, и особенно, необходимость оценки состояния ПЖ с помощью методов визуализации и/или лабораторных маркеров как важных дополнений при стратификации рисков.

#### Постоянная терапия и профилактика рецидивов

• В современную эру НОАК нуждаются в пересмотре своей актуальности модели и шкалы, оценивающие риск рецидива ВТЭ, а также риск кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии.

• Эффективность длительного лечения с уменьшенной дозой апиксабана или ривароксабана, требует подтверждения у пациентов с высоким риском развития рецидива ЛЭ.

• Необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие эффективность и безопасность НОАК для лечения ЛЭ у больных раком.

• У пациентов с раком, режим и дозы антикоагулянтной терапии после первые 6 мес. должны быть уточнены и проверены в проспективных исследованиях.

• Требуется дальнейшего уточнения оптимальное время для прекращения лечения антикоагулянтами после эпизода острого ЛЭ у больных раком.

#### Беременность и ЛЭ

• Нуждаются в дальнейшей оценке в проспективных адекватных когортных исследованиях алгоритмы диагностики ЛЭ при беременности с использованием современных методов радиологической визуализации и низких доз облучения.

• Остается дискуссионным вопрос об оптимальной дозе и режиме НМГ для лечения ЛЭ во время беременности.

• Не допустимо применение препаратов группы НОАК при беременности. Однако если препараты этой группы по какой-либо причине применялись во время беременности, несмотря на это предупреждение, любые возможные последствия для плода требуют регистрации, с целью обеспечения более точной информацией о рисках и осложнениях препаратов этой группы, а также для дальнейшего обучения врачей.

#### Долгосрочные последствия ЛЭ

• У пациентов с клинической симптоматикой и ограничением толерантности к физической нагрузке после перенесенной острой ЛЭ требует определения и проспективного подтверждения оптимальная стратегия последующего наблюдения, включая спектр необходимых диагностических тестов.

• Нуждаются в дальнейшей разработке и проверке в проспективных когортных исследованиях критерии риска развития ХТЭЛГ у пациентов после острого эпизода ЛЭ, не имеющих постоянной клинической симптоматики или снижения толерантности к физической нагрузке.

## 14. Основные идеи рекомендаций “Что делать и чего не делать”

| Диагностика                                                                                                                                                                                                                                         | Класс <sup>a</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Рекомендуется выполнение ЭхоКГ (у постели пациента) или КТ-АПГ при подозрении на ЛЭ у пациентов высокого риска (при наличии и с учетом клинической ситуации).                                                                                       | I                  |
| При подозрении на ЛЭ высокого риска рекомендована немедленная инициация в/в антикоагулянтной терапии НФГ, с болюсной инъекцией с поправкой на вес.                                                                                                  | I                  |
| У гемодинамически стабильных пациентов с подозрением на ЛЭ рекомендуется использовать валидные диагностические критерии.                                                                                                                            | I                  |
| Рекомендована инициация антикоагулянтной терапии до окончательной верификации диагноза у гемодинамически стабильных пациентов с подозрением на ЛЭ высокого или промежуточного риска.                                                                | I                  |
| Выбор методов диагностики должен основываться на основании стратификации риска и клинической картины.                                                                                                                                               | I                  |
| Рекомендовано определение уровня D-димера в плазме крови (высокочувствительным методом) амбулаторным пациентам или пациентам отделения неотложной помощи с низким или промежуточным риском ЛЭ, а также тем, у которых вероятность ЛЭ незначительна. | I                  |
| Пациенту с низким или промежуточным риском, у которого диагноз ЛЭ не подтверждается или маловероятен при отсутствии патологии по КТ-АПГ, дальнейшее обследование не рекомендуется.                                                                  | I                  |
| При отсутствии патологии по результатам V/Q скintiграфии легких диагноз ЛЭ исключается и дальнейшее обследование не рекомендуется.                                                                                                                  | I                  |
| У пациента с промежуточным или высоким риском диагноз ЛЭ подтверждается при выявлении на КТ-АПГ сегментарного или более проксимального дефекта наполнения.                                                                                          | I                  |
| У пациента с подозрением на ЛЭ диагноз ВТЭ подтверждается при выявлении проксимального ТГВ при КВУЗИ.                                                                                                                                               | I                  |
| Не рекомендовано определение уровня D-димера у пациентов высокого риска в связи с тем, что на основании результата в пределах референтных значений невозможно достоверно исключить ЛЭ.                                                              | III                |
| Не рекомендовано выполнение КТ-венографии в качестве дополнения к КТ-АПГ.                                                                                                                                                                           | III                |
| Не рекомендовано выполнение МРТ для исключения ЛЭ.                                                                                                                                                                                                  | III                |
| <b>Оценка риска</b>                                                                                                                                                                                                                                 |                    |
| Для выявления лиц с высоким риском ранней смертности среди пациентов с подозрением или подтвержденной ЛЭ, стратификация риска проводится на основании оценки их гемодинамической нестабильности.                                                    | I                  |
| Гемодинамически стабильные пациенты стратифицируются как ЛЭ промежуточного или низкого риска.                                                                                                                                                       | I                  |
| <b>Лечение в острый период</b>                                                                                                                                                                                                                      |                    |
| Пациентам с ЛЭ высокого риска рекомендовано проведение системного тромболизиса.                                                                                                                                                                     | I                  |
| Пациентам с ЛЭ высокого риска с невозможностью проведения тромболизиса рекомендовано выполнение хирургической легочной эмболектomie.                                                                                                                | I                  |
| При инициации парентеральной антикоагулянтной терапии у гемодинамически стабильного пациента препаратами выбора являются НМГ или фондапаринукс в сравнении с НФГ.                                                                                   | I                  |
| При инициации пероральной антикоагулянтной терапии у пациента с ЛЭ, которому могут быть назначены НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан или ривароксабан), предпочтение отдается НОАК.                                                             | I                  |
| При невозможности назначения НОАК необходимо назначить АВК под прикрытием парентеральной антикоагулянтной терапии до достижения значения МНО 2,5 (рекомендуемый диапазон 2,0-3,0).                                                                  | I                  |
| Пациенту с ухудшением гемодинамики на фоне проводимой антикоагулянтной терапии рекомендуется проведение тромболитической терапии.                                                                                                                   | I                  |
| Не рекомендовано назначение НОАК пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или пациентам с антифосфолипидным синдромом.                                                                                                                         | III                |
| Пациентам с ЛЭ промежуточного или низкого риска не рекомендовано проведение системного тромболизиса в качестве основного лечения на регулярной основе.                                                                                              | III                |
| Имплантация кава-фильтров только по строгим показаниям.                                                                                                                                                                                             | III                |
| <b>Постоянная терапия и профилактика рецидивов</b>                                                                                                                                                                                                  |                    |
| Всем пациентам с ЛЭ показана антикоагулянтная терапия в лечебных дозах в течение ≥3 мес.                                                                                                                                                            | I                  |
| Пациентам с впервые возникшей ЛЭ, как следствие основного преходящего/обратимого ФР, показано прекращение пероральной антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах через 3 мес.                                                                 | I                  |
| Пациентам с рецидивирующими ВТЭ (минимум один предыдущий эпизод ЛЭ или ТГВ), не связанными с наличием основного временного/обратимого ФР, рекомендуется продолжать пероральное лечение антикоагулянтами в течение неопределенного времени.          | I                  |
| Пациентам с антифосфолипидным синдромом рекомендована постоянная антикоагулянтная терапия препаратами группы АВК.                                                                                                                                   | I                  |
| Пациентам, получающим антикоагулянтную терапию, показана регулярная оценка печеночной и почечной функций, риска кровотечений, а также лекарственной переносимости и приверженности лечению.                                                         | I                  |
| <b>ЛЭ при беременности</b>                                                                                                                                                                                                                          |                    |
| При подозрении на ТЭЛА во время беременности или в послеродовом периоде рекомендовано стандартное диагностическое обследование с использованием валидных методов.                                                                                   | I                  |
| Рекомендовано использование терапевтических фиксированных доз НМГ, рассчитанных на основании веса на начало беременности в качестве терапии ЛЭ у большинства гемодинамически стабильных беременных женщин.                                          | I                  |
| Не рекомендовано применение спинальной/эпидуральной анестезии в течение 24 ч с момента введения последней дозы НМГ.                                                                                                                                 | III                |
| Не рекомендовано введение НМГ в течение 4 ч после удаления эпидурального катетера.                                                                                                                                                                  | III                |
| Не рекомендовано применения препаратов группы НОАК в период беременности или кормления грудью.                                                                                                                                                      | III                |



#### Тактика ведения пациентов после ЛЭ

Рекомендован осмотр пациентов через 3-6 мес. после острой ТЭЛА.

I

С целью обеспечения оптимального взаимодействия госпитального и амбулаторного этапов при лечении пациентов после ТЭЛА рекомендуется разработка модели маршрутизации пациента.

I

Симптомных пациентов после острой ТЭЛА, с сохраняющимися через 3 мес. зонами V/Q несоответствия (по данным V/Q сцинтиграфии), рекомендуется направлять в экспертный центр ЛГ/ХТЭЛГ с предварительно выполненными ЭхоКГ, анализом уровня натрийуретического пептида и/или КРТ.

I

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций.

**Сокращения:** АВК — антагонист витамина К, в/в — внутривенное введение, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен, КРТ — кардио-респираторный нагрузочный тест, КТ — компьютерная томография, КТ-АПГ — компьютерная томография-ангиопульмонография, ЛЭ — легочная эмболия, МНО — международный нормализованный коэффициент, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — не-витамин-К-зависимые оральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФР — факторы риска, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография, V/Q — вентиляционно-перфузионная (сцинтиграфия легких).

## 15. Дополнительные данные

Дополнительные данные с таблицами к полному тексту, а также раздел 11, посвященный нетромботической ЛЭ доступны на сайте ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

## 16. Приложение

**Авторы/Члены Рабочей группы:** Cecilia Becattini, Internal and Cardiovascular Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy; Héctor Bueno, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, Spain; and Cardiology, Hospital Universitario 12 de Octubre & i+12 Research Institute, Madrid, Spain; CIBERCV, Madrid, Spain; Geert-Jan Geersing, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands; Veli-Pekka Harjola, Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine and Services, Helsinki University, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland; Menno V. Huisman, Thrombosis and Hemostasis, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; Marc Humbert, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France; Catriona Sian Jennings, National Heart and Lung Institute (NHLI), Imperial College London, London, United Kingdom; David Jiménez, Respiratory Department, Ramón y Cajal Hospital and Alcalá University, IRYCIS, Madrid, Spain; Nils Kucher, Angiology, University Hospital, Zurich, Switzerland; Irene Marthe Lang, Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; Mareike Lankeit, Department of Internal Medicine and Cardiology, Campus Virchow Klinikum, Charité University Medicine Berlin, Berlin, Germany; and Center for Thrombosis and Hemostasis, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany; Clinic of Cardiology and Pneumology, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany; Roberto Lorusso, Cardio-Thoracic Surgery Department, Heart and Vascular Centre, Maastricht University Medical Centre (MUMC), Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM),

Maastricht, Netherlands; Lucia Mazzolai, Department of Angiology, CHUV, Lausanne, Switzerland; Nicolas Meneveau, Department of Cardiology, University Hospital Jean Minjot and EA3920, University of Franche-Comté, Besançon, France; Fionnuala Ní Áinle, Haematology, Rotunda and Mater University Hospitals, Dublin, University College Dublin, Dublin, Ireland; Paolo Prandoni, Arianna Foundation on Anticoagulation, Bologna, Italy; Piotr Pruszczyk, Department of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; Marc Righini, Division of Angiology and Hemostasis, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland; Adam Torbicki, Department of Pulmonary Circulation, Thromboembolic Diseases and Cardiology, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, ECZ-Otwock, Poland; Eric Van Belle, Cardiology, Institut Coeur Poumon CHU de Lille and INSERM U1011 Lille, Lille, France; José Luis Zamorano, Cardiology, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

**Комитет ESC по практическим рекомендациям:** Stephan Windecker (Chairperson) (Switzerland), Victor Aboyans (France), Colin Baigent (United Kingdom), Jean-Philippe Collet (France), Veronica Dean (France), Victoria Delgado (Netherlands), Donna Fitzsimons (United Kingdom), Chris P. Gale (United Kingdom), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Sigrun Halvorsen (Norway), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Iung (France), Peter Jüni (Canada), Hugo A. Katus (Germany), Ulf Landmesser (Germany), Christophe Leclercq (France), Maddalena Lettino (Italy), Basil S. Lewis (Israel), Bela Merkely (Hungary), Christian Mueller (Switzerland), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Dimitrios J. Richter (Greece), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russian Federation), Iain A. Simpson (United Kingdom), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

**Национальные кардиологические сообщества ESC,** принимавшие активное участие по созданию Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии 2019. **Algeria:** Algerian Society of

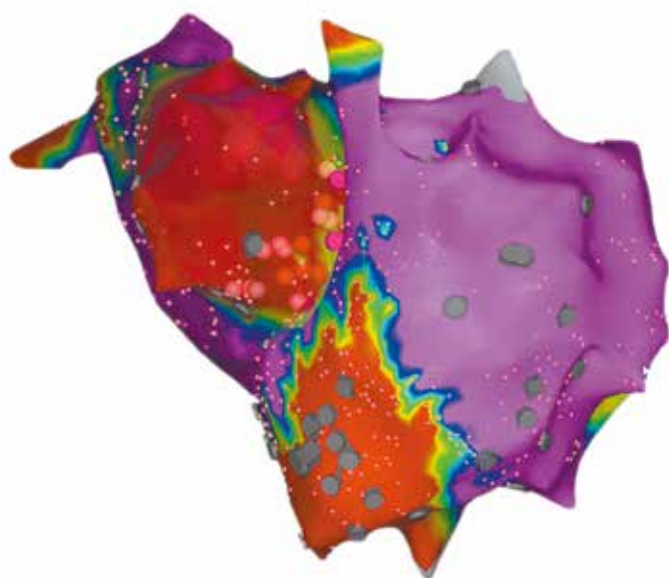
Cardiology, Naima Hammoudi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Julia Mascherbauer; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Firdovsi Ibrahimov; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Oleg Polonetsky; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Patrizio Lancellotti; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Mariya Tokmakova; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Ioannis Michaloliakos; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Martin Hutyra; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Søren Møllemejlær; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Mansour Mostafa; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Julia Reinmets; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Pertti Jääskeläinen; **France:** French Society of Cardiology, Denis Angoulvant; **Germany:** German Cardiac Society, Johann Bauersachs; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, George Giannakoulas; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Endre Zima; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Carmine Dario Vizza; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Akhmetzhan Sugraliyev; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Ibadete Bytyçi; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Aija Maca; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Egle Ereminiene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Steve Huijnen; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Robert Xuereb; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Nadejda Diaconu; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Nebojsa Bulatovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Ilyasse Asfalou; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Sigrun Halvorsen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Bożena Sobkowicz; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Daniel Ferreira; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Antoniu Octavian Petris; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Olga Moiseeva; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Slobodan Obradovic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Iveta Šimkova; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Peter Radsel; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Borja Ibanez; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Gerhard Wikström; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Drahomir Aujesky; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Cihangir Kaymaz; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Joanna Pepke-Zaba.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте EOK [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).



# III САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ АРИТМОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ

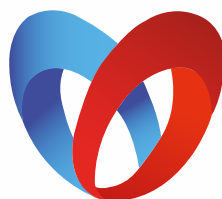
**АРИТМОЛОГИЯ БЕЗ ГРАНИЦ:  
от научной лаборатории к клиническим рекомендациям**  
**20–24 октября 2020 года**



**Информация о форуме и онлайн регистрация участников:**  
**[scardio.ru](http://scardio.ru)**  
**[almazovcentre.ru](http://almazovcentre.ru)**

**ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В РАБОТЕ  
III САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО АРИТМОЛОГИЧЕСКОГО ФОРУМА!**





РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2020

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



29 СЕНТЯБРЯ—1 ОКТЯБРЯ 2020 ГОДА | КАЗАНЬ