

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

## В НОМЕРЕ:

Антигипертензивная терапия:  
возможность управления процессами  
репликативного клеточного старения

Место электрокардиографии в диагностике  
кардиомиопатий и спортивного сердца

Comprehensive Echocardiographic Assessment  
of the Right Ventricular Performance:  
beyond TAPSE and Fractional Area Change

Возможности диастолического стресс-теста  
при обследовании пациентов перед  
внесердечными хирургическими вмешательствами

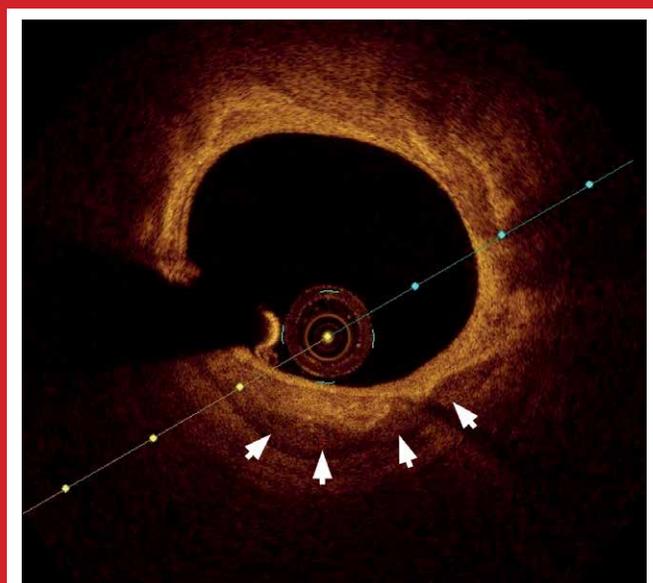
Фундаментальные и прикладные аспекты  
кальцификации коронарных артерий

Наследственная тромбофилия и венозные  
тромбоэмболические осложнения

Циркадные ритмы сердечных тропонинов:  
механизмы и клиническое значение

Сердечно-сосудистые эффекты  
неинвазивной вентиляции легких  
при лечении нарушений дыхания во сне

Стимуляция пучка Гиса — новый взгляд на метод



**Рис. 3.** На изображении оптической когерентной томографии коронарной артерии кальцинированные участки представлены областью низкого сигнала (стрелки) с четкими границами. См. на стр. 45.

**БРИЛИНТА®**  
включена в перечни<sup>2</sup>  
ЖНВЛП • ОНЛС

для ПАЦИЕНТА  
С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА  
**ПРЕВОСХОДСТВО**  
**БРИЛИНТЫ**  
НАД КЛОПИДОГРЕЛОМ  
**ЭТО**  
ВОПРОС  
**ЖИЗНИ**



Брилинта® снижает относительный риск сердечно-сосудистой смерти на **21%**  
по сравнению с клопидогрелом к **12 месяцу** терапии<sup>1</sup>

(OR 0,79; 95% ДИ 0,69-0,91; p=0,0013)

**СПАСАЕМ БОЛЬШЕ  
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА**

**БРИЛИНТА®**  
тикагрелор таблетки

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ** лекарственного препарата для медицинского применения **БРИЛИНТА®** 90 мг (тикагрелор). Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата. Активное патологическое кровотечение. Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе. Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодомом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). **СОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени; обмороком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта® (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию. Тикагрелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повыситься (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»), в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подгратическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта® рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р (например, верапамилом и хинидином), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были одышка, ушибы и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , 1/10), нечасто ( $\geq 1/1000$ , 1/100), редко ( $\geq 1/10000$ , 1/1000). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. **Метаболизм и питание:** редко — гиперурикемия. **Нервная система:** нечасто — внутричерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко — парестезия, спутанность сознания. **Органы зрения:** нечасто — кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные). **Органы слуха:** редко — кровоизлияние в ухо, вертиго. **Дыхательная система:** часто — одышка, носовое кровотечение; нечасто — кровохарканье. **Пищеварительная система:** часто — желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — рвота с кровью, кровотечения из язвы ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко — ретроперитонеальное кровотечение, запор. **Кожа и подкожные ткани:** часто — подкожные или кожные геморрагии, синяки; нечасто — сыпь, зуд. **Опорно-двигательная система:** редко — гемартроз. **Мочевыделительная система:** нечасто — кровотечение из мочевыводящих путей. **Репродуктивная система:** нечасто — вагинальные кровотечения (включая метроррагии). **Отклонения лабораторных показателей:** редко — увеличение концентрации креатинина в крови. **Прочие:** часто — кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто — кровотечение после процедуры; редко — кровотечение из раны, травматическое кровотечение. **Постмаркетинговое применение.** Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Дата утверждения — 01.12.2016. Подробную информацию разделов смотрите в полном варианте инструкции

ОНЛС — обеспечение необходимыми лекарственными препаратами,  
ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

1. Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1045-57;

2. Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 № 2738-р. [Электронный ресурс]. 21.01.2019. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72-23-48/>

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата

ООО «АстраЗенка Фармасьюткалз», Россия 123112 Москва, 1-й Красногвардейский проезд, дом 21. стр. 1. Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

ВРВ RU-5192. Дата одобрения: 14.03.2019. Дата истечения: 13.03.2021

**AstraZeneca**



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 ОБРАЗОВАНИЕ

**№25 (S3) 2020**  
издается с 1996 г.

**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ И СОВЕТА**

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

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

*Дупляков Д. В.* (Самара) д.м.н., профессор

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

*Виллевалде С. В.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

*Павлова Т. В.* (Самара) д.м.н., доцент

*Загидуллин Н. Ш.* (Уфа) д.м.н., профессор

**ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ**

*Джисоева О. Н.* (Москва) к.м.н.

*Муллова И. С.* (Самара) к.м.н.

*Намитоков А. М.* (Краснодар) к.м.н.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

*Аверков О. В.* (Москва) д.м.н., профессор

*Гиляревский С. Р.* (Москва) д.м.н., профессор

*Губарева И. В.* (Самара) д.м.н., доцент

*Жиров И. В.* (Москва) д.м.н., профессор

*Иртюга О. Б.* (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент

*Киселев А. Р.* (Саратов) д.м.н., доцент

*Коротовцева Л. С.* (Санкт-Петербург) к.м.н.

*Моисеева О. М.* (Санкт-Петербург) д.м.н.

*Мензоров М. В.* (Ульяновск) д.м.н., доцент

*Стародубцева И. А.* (Воронеж) д.м.н., доцент

*Стрюк Р. И.* (Москва) д.м.н., профессор

*Чулков В. С.* (Челябинск) д.м.н., доцент

*Хашиева Л. А.* (Ростов-на-Дону) д.м.н., доцент

*Явелов И. С.* (Москва) д.м.н.

**Адрес Редакции:**

119049, Москва,

ул. Шаболовка, 23-254

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

*Белан И. А.* (Краснодар)

*Вавилова Т. В.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

*Гарькина С. В.* (Санкт-Петербург) к.м.н.

*Затейщиков Д. А.* (Москва) д.м.н., профессор

*Керчева М. А.* (Томск) к.м.н.

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

*Лебедев Д. И.* (Томск) к.м.н.

*Макцелишвили С. Т.* (Москва) д.м.н., профессор,  
чл. -корр. РАН

*Рыжкова Д. В.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

*Сергиенко И. В.* (Москва) д.м.н., профессор

*Соловьева А. Е.* (С.-Петербург) к.м.н., доцент

*Таран И. Н.* (Кемерово) к.м.н.

*Шварц Ю. Г.* (Саратов) д.м.н., профессор

*Энгиноев С. Т.* (Астрахань)

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Riccardo Asteggiano* (Италия) MD, PhD, FESC

*Dan Atar* (Норвегия) MD, PhD

*Paulus Kirchhof* (Великобритания) MD, PhD

*Pyotr Platonov* (Швеция) MD, PhD

*Elena Surkova* (Великобритания) MBBS MD PhD

*Panos Vardas* (Греция) MD, PhD

## РЕДАКЦИЯ

**Шеф-редактор** *Родионова Ю. В.*

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

**Научный редактор** *Морозова Е. Ю.*

**Ответственный переводчик** *Клещенов 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, Protopopovskiy 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 EDUCATION

№ 25 (S3) 2020

founded in 1996

## CHAIRMAN OF ADVISORY BOARD

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

## EDITOR-IN-CHIEF

*Dmitry V. Duplyakov* (Samara) Professor

## DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

*Svetlana V. Villevalde* (St-Petersburg) Professor

*Tatiana V. Pavlova* (Samara) MScD

*Naufal Zagidullin* (Ufa) Professor

## EXECUTIVE SECRETARY

*Olga N. Dzhioeva* (Moscow) PhD

*Irina S. Mullova* (Samara) PhD

*Alim M. Namitokov* (Krasnodar) PhD

## ASSOCIATE EDITORS

*Oleg V. Averkov* (Moscow) Professor

*Sergey R. Gilyarevsky* (Moscow) Professor

*Irina V. Gubareva* (Samara) MScD

*Igor V. Zhiron* (Moscow) Professor

*Olga B. Irtyuga* (St-Petersburg) PhD

*Anton R. Kiselev* (Saratov) MScD

*Lyudmila S. Korostovtseva* (St-Petersburg) PhD

*Olga M. Moiseeva* (St-Petersburg) MScD

*Maksim V. Menzorov* (Ulyanovsk) MScD

*Irina A. Starodubtseva* (Voronezh) MScD

*Raisa I. Stryuk* (Moscow) Professor

*Vasilii S. Chulkov* (Chelyabinsk) MScD

*Larisa A. Khaisheva* (Rostov-na-Donu) MScD

*Igor S. Yavelov* (Moscow) MScD

## Editorial office:

119049, Москва,

ul. Shabolovka, 23-254

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

*Inna A. Belan* (Krasnodar)

*Tatiana V. Vavilova* (St-Petersburg) Professor

*Svetlana V. Garkina* (St-Petersburg) PhD

*Dmitry A. Zateyshchikov* (Moscow) Professor

*Maria A. Kercheva* (Tomsk) PhD

*Yulia V. Kotovskaya* (Moscow) Professor

*Denis I. Lebedev* (Tomsk) PhD

*Simon Matskeplishvili* (Moscow) Professor,  
Corresponding member of RAS

*Daria V. Ryzhkova* (St-Petersburg) Professor RAS

*Igor V. Sergienko* (Moscow) Professor

*Anzhela E. Soloveva* (St-Petersburg) PhD

*Irina N. Taran* (Kemerovo) PhD

*Yury G. Shvarts* (Saratov) Professor

*Soslan T. Enginoyev* (Astrahan)

## INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

*Riccardo Asteggiano* (Italy) MD, PhD, FESC

*Dan Atar* (Norway) MD, PhD

*Paulus Kirchhof* (United Kingdom) MD, PhD

*Pyotr Platonov* (Sweden) MD, PhD

*Elena Surkova* (United Kingdom) MBBS MD PhD

*Panos Vardas* (Greece) MD, PhD

## 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

---

**Уважаемые коллеги!**

Перед вами первый выпуск журнала “Российский кардиологический журнал: Образование”. Основной формат нового издания, которое будет выходить в свет ежеквартально в виде дополнительных номеров “Российского кардиологического журнала” — е-версия на русском и английском языках. Этот журнал создается под эгидой Российского кардиологического общества при участии ведущих специалистов в области кардиологии. Все опубликованные статьи будут включены в базу Scopus и все другие базы цитирования и архивации, в которые входит основной журнал.

Цель создания нового направления научной деятельности “Российский кардиологический журнал: Образование” — способствовать повышению качества образования в области кардиологии среди специалистов-практиков и научных работников.

Отдельные независимые редакционная коллегия и редакционный совет будут отбирать для публикации материалы, представляющие новейшие достижения мировой науки в области кардиологии для формирования научного и клинического мировоззрения врачей, публиковать отчеты о значимых исследованиях, которые проводятся в нашей стране и за рубежом; всемерно продвигать отечественные публикации в мировой научной среде.

Преимущественный вид публикаций, которые планируется к размещению в выпусках “Российский кардиологический журнал: Образование” — систематические обзоры, классические обзоры, лекции, интервью на актуальные темы, а также результаты оригинальных исследований. Публикации журнала будут поддерживать широкую образовательную плат-



форму, созданную Российским кардиологическим обществом для специалистов в различных областях кардиологической направленности.

Приглашаем Вас к активному сотрудничеству и работе над новым журналом “Российский кардиологический журнал: Образование”.

Искренне Ваш,  
Главный редактор,  
профессор Дмитрий Дупляков

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

- Обращение к читателям 5 Address to the readers
- Дудинская Е. Н., Мачехина Л. В., Ерусланова К. А., Доготарь О. А., Рыльцева Л. П., Лызлова Н. Ю., Щепин Н. А., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н.* 7 *Dudinskaya E. N., Machekhina L. V., Eruslanova K. A., Dogotar O. A., Ryltseva L. P., Lyzlova N. Yu., Shchepin N. A., Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N.*  
Антигипертензивная терапия: возможность управления процессами репликативного клеточного старения Antihypertensive therapy: controlling the processes of replicative cell senescence
- Чумакова О. С., Исаева М. Ю., Королева О. С., Затеищikov Д. А.* 16 *Chumakova O. S., Isaeva M. Yu., Koroleva O. S., Zateyshchikov D. A.*  
Место электрокардиографии в диагностике кардиомиопатий и спортивного сердца Contribution of electrocardiography to the diagnosis of cardiomyopathies and athletic heart syndrome
- Elena Surkova, Attila Kovács* 24 *Surkova E, Kovács A.*  
Comprehensive Echocardiographic Assessment of the Right Ventricular Performance: beyond TAPSE and Fractional Area Change Современные эхокардиографические подходы к комплексной оценке функции правого желудочка
- Джioева О. Н., Драпкина О. М.* 35 *Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.*  
Возможности диастолического стресс-теста при обследовании пациентов перед внесердечными хирургическими вмешательствами Diastolic stress test in the preoperative non-cardiac surgery examination
- Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Шибанова И. А., Коков А. Н.* 40 *Barbarash O. L., Kashtalap V. V., Shibanova I. A., Kokov A. N.*  
Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий Fundamental and practical aspects of coronary artery calcification
- Новикова Т. Н.* 50 *Novikova T. N.*  
Тикагрелор и его роль в улучшении прогноза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца Ticagrelor in patients with stable coronary artery disease: a role in improving prognosis
- Зотова И. В., Затеищikov Д. А.* 55 *Zotova I. V., Zateyshchikov D. A.*  
Наследственная тромбофилия и венозные тромбоэмболические осложнения: правила тестирования в клинической практике Inherited thrombophilia and venous thromboembolism: testing rules in clinical practice
- Чаулин А. М., Дуплякова П. Д., Дупляков Д. В.* 62 *Chaulin A. M., Duplyakova P. D., Duplyakov D. V.*  
Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance
- Павлова Т. В., Дуплякова П. Д., Шкаева О. В., Кривова С. П.* 70 *Pavlova T. V., Duplyakova P. D., Shkaeva O. V., Krivova S. P.*  
Результаты субанализов рандомизированного клинического исследования AUGUSTUS Subanalysis of the AUGUSTUS trial
- Бочкарев М. В., Медведева Е. А., Шумейко А. А., Коростовцева Л. С., Неймарк А. Е., Свирияев Ю. В.* 76 *Bochkarev M. V., Medvedeva E. A., Shumeyko A. A., Korostovtseva L. S., Neimark A. E., Sviryayev Yu. V.*  
Сердечно-сосудистые эффекты неинвазивной вентиляции легких при лечении нарушений дыхания во сне у бариатрических пациентов Cardiovascular effects of non-invasive ventilation in the treatment of breathing-related sleep disorders in bariatric patients
- Приходько Н. А., Любимцева Т. А., Гуреев С. В., Лебедева В. К., Лебедев Д. С.* 85 *Prikhodko N. A., Lyubimtseva T. A., Gureev S. V., Lebedeva V. K., Lebedev D. S.*  
Стимуляция пучка Гиса — новый взгляд на метод His bundle pacing: a new look at the method

## Антигипертензивная терапия: возможность управления процессами репликативного клеточного старения

Дудинская Е. Н.<sup>1</sup>, Мачехина Л. В.<sup>1</sup>, Ерусланова К. А.<sup>1</sup>, Доготарь О. А.<sup>2</sup>, Рыльцева Л. П.<sup>2</sup>, Лызлова Н. Ю.<sup>2</sup>, Щепин Н. А.<sup>2</sup>, Котовская Ю. В.<sup>1</sup>, Ткачева О. Н.<sup>1</sup>

Обзор включает в себя данные за последние 20 лет о механизмах влияния артериальной гипертензии и таких взаимообуславливающих состояний, связанных с ней, как инсулинорезистентность, хроническое воспаление и окислительный стресс на старение сосудистой стенки. Также в обзоре рассмотрены современные представления о взаимовлиянии биологического и сосудистого старения, а также возможные пути их реверсии. Основными индикаторами биологического старения в обзоре выступают длина теломера, а также активность теломеразы как фермента, ответственного за удлинение этих самых теломер. В статье в качестве возможного пути замедления как сосудистого, так и биологического старения, рассмотрена антигипертензивная терапия и описаны результаты современных исследований по влиянию различных антигипертензивных препаратов, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны и другие, на биологию теломер.

**Ключевые слова:** старение, теломеры, теломераза, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, окислительный стресс.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва; <sup>2</sup>ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Дудинская Е. Н.\* — к.м.н., зав. лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений, ORCID: 0000-0001-7891-6850, Мачехина Л. В. — к.м.н., н.с. лаборатории возрастных метаболических и эндокринных нарушений, ORCID: 0000-0002-2028-3939, Ерусланова К. А. — н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения, ORCID: 0000-0003-0048-268X, Доготарь О. А. — к.м.н., доцент Центра симуляционного обучения медицинского института, ORCID: 0000-0002-2349-8740, Рыльцева Л. П. — студент 4 курса, ORCID: 0000-0001-6153-360X, Лызлова Н. Ю. — студент 4 курса, ORCID: 0000-0003-0140-3509, Щепин Н. А. — студент 4 курса, ORCID: 0000-0002-4089-3144, Котовская Ю. В. — д.м.н., зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4193-688X.

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

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, АТ — активность теломеразы, АТ1 — рецепторы ангиотензина 1 типа, АТII — ангиотензин II, АФК — активные формы кислорода, ГМК — гладкомышечные клетки, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИР — инсулинорезистентность, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, НАДФН-оксидаза (NOX) — никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидаза, ПД — пульсовое давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СРПВ — скорость распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны, СРПВм — скорость распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны сосудов мышечного типа, СРПВэ — скорость распространения каротидно-фemorальной пульсовой волны сосудов эластического типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ФРФ-2 — фактор роста фибробластов-2, АР-1 — активаторный белок 1, ВМ-ЕРС — эндотелиальные клетки-предшественники, полученные из костного мозга, ЕРС — эндотелиальные клетки-предшественники, NF-κB — ядерный фактор "каппа-би", Nrf2 — ядерный фактор, связанный с эритроидным фактором 2, TERC — теломеразные РНК-компоненты, TERT — компонент теломерной обратной транскриптазы, TGF-β1 — трансформирующий фактор роста-β1.

Рукопись получена 15.06.2020

Рецензия получена 21.07.2020

Принята к публикации 01.08.2020



**Для цитирования:** Дудинская Е. Н., Мачехина Л. В., Ерусланова К. А., Доготарь О. А., Рыльцева Л. П., Лызлова Н. Ю., Щепин Н. А., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. Антигипертензивная терапия: возможность управления процессами репликативного клеточного старения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):3974. doi:10.15829/1560-4071-2020-3974

## Antihypertensive therapy: controlling the processes of replicative cell senescence

Dudinskaya E. N.<sup>1</sup>, Machekhina L. V.<sup>1</sup>, Eruslanova K. A.<sup>1</sup>, Dogotar O. A.<sup>2</sup>, Ryltseva L. P.<sup>2</sup>, Lyzlova N. Yu.<sup>2</sup>, Shchepin N. A.<sup>2</sup>, Kotovskaya Yu. V.<sup>1</sup>, Tkacheva O. N.<sup>1</sup>

The review includes data over the past 20 years on the mechanisms of the influence of hypertension and related interdependent conditions, such as insulin resistance, chronic inflammation and oxidative stress on the vascular ageing. The review also discusses modern concepts of the interaction of biological and vascular aging, as well as possible ways of their reversal. The central indicators of biological aging in this review are telomere length and telomerase activity. The article discusses antihypertensive therapy as a possible way to slow down both vascular and biological aging, and describes the results of modern studies on the effect of various antihypertensives, including angiotensin-converting enzyme inhibitors, sartans and others, on the telomeres.

**Key words:** aging, telomeres, telomerase, hypertension, insulin resistance, oxidative stress.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow; <sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Dudinskaya E. N.\* ORCID: 0000-0001-7891-6850, Machekhina L. V. ORCID: 0000-0002-2028-3939, Eruslanova K. A. ORCID: 0000-0003-0048-268X, Dogotar O. A. ORCID: 0000-0002-2349-8740, Ryltseva L. P. ORCID: 0000-0001-6153-360X, Lyzlova N. Yu. ORCID: 0000-0003-0140-3509, Shchepin N. A. ORCID: 0000-0002-4089-3144, Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X.

\*Corresponding author: katharina.gin@gmail.com

tihypertensive therapy: controlling the processes of replicative cell senescence. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):3974. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3974

Received: 15.06.2020 Revision Received: 21.07.2020 Accepted: 01.08.2020

For citation: Dudinskaya E. N., Machekhina L. V., Eruslanova K. A., Dogotar O. A., Ryltseva L. P., Lyzlova N. Yu., Shchepin N. A., Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N. An-

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности в развитых странах. Около 1 млрд человек во всем мире страдают артериальной гипертонией (АГ) — хроническим, медленно прогрессирующим заболеванием, с которым непосредственно связана смерть примерно 7,1 млн людей ежегодно. Клинические исследования показывают значительную взаимосвязь между старением и повышением артериального давления (АД), причем пожилой возраст является основным немодифицируемым фактором риска (ФР) развития гипертонии. Следовательно, необходимо изучать индикаторы старения. Теломеры являются защитными нуклеопротеинами на концевых участках эукариотических хромосом, а теломераза поддерживает длину теломер. Вместе они играют важную роль в поддержании стабильности концов хромосом. Последние данные свидетельствуют о том, что изменения в активности теломеразы (АТ) и длине теломер могут быть вовлечены в патогенез АГ. Изучение показателей длины теломер, АТ, количества и старения циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, которые считаются маркерами сосудистого старения, дают ценную информацию о патогенезе связанных с возрастом состояний подобных гипертонии и облегчают понимание механизмов, лежащих в основе заболевания.

**Актуальность.** Эпидемиологические исследования показали, что частота и распространенность таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, АГ, инсульт, резко возрастают с возрастом, который считается основным необратимым ФР ССЗ. Учитывая, что население мира непрерывно стареет, и доля людей старше 65 лет к 2050г составит приблизительно 1 млрд человек согласно прогнозам Организации Объединенных Наций, ожидается, что ежегодные показатели ССЗ будут расти еще больше. Более полное понимание процессов старения, лежащих в основе патогенеза АГ, поможет улучшить как диагностику, так и подбор антигипертензивных препаратов (АГП), что приведет к снижению частоты заболеваемости.

Цель: проанализировать исследования за последние два десятилетия о клинической и биологической значимости теломер как биологического индикатора старения, при АГ. Основной целью этого обзора было изучить антигипертензивную терапию в роли геронтопротектора.

### АГ — важнейший фактор старения сосудистой стенки

Старение связано с функциональными, структурными и механическими изменениями в артериях, которые очень напоминают сосудистые изменения при АГ. Характерные особенности, возникающие в крупных и мелких артериях при старении и во время развития гипертонии, включают эндотелиальную дисфункцию, ремоделирование сосудов, воспаление, кальцификацию и повышение жесткости. На клеточном уровне наблюдается повреждение эндотелиальных клеток, увеличение роста клеток гладких мышц сосудов, миграция клеток воспаления, отложение внеклеточного матрикса, фиброз и кальцификация [1]. У молодых пациентов с повышенным АД наблюдаются артериальные изменения, сходные с таковыми у пожилых людей с нормальным АД, что говорит о “преждевременном” старении сосудов при гипертонии [2]. Гипертония ускоряет возрастные сосудистые изменения, процессы, которые ослабляются при нормализации АД. Прямая связь между старением и здоровьем сосудов проявляется при синдроме прогерии, где у пациентов наблюдается ускоренное старение, дисфункция эндотелия, ускоренный атеросклероз и преждевременная смерть от таких осложнений ССЗ, как инсульт и инфаркт миокарда [3]. Молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе сосудистых изменений при старении и гипертонии, являются общими и включают aberrantную сигнальную трансдукцию, окислительный стресс и активацию провоспалительных и профибротических факторов транскрипции [1].

### Влияние окислительного стресса, хронического воспаления и инсулинорезистентности на старение сосудов

Общим для многих молекулярных и клеточных процессов, описанных выше, которые лежат в основе изменений в сосудистой сети при старении, является окислительный стресс. Концепция о том, что активные формы кислорода (АФК) связаны со старением, была предложена Харманом в 1956г, когда он выдвинул свободно-радикальную теорию старения, заявив, что накопление свободных радикалов во время старения вызывает повреждение биомолекул, развитие патологических расстройств, способствующих старению клеток и организма. Чрезмерное производство АФК и активных форм азота приводит к окислительной модификации белков, дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и липидов, которые накапливаются в клетках, что приводит к нарушению клеточной

и сосудистой функции. Кроме того, при изучении аорты пожилых грызунов выявлено повышение уровня АФК в сосуде, снижение концентрации оксида азота, что нарушает его вазодилатационное действие и способствует образованию сильного окислителя — пероксинитрита [4]. Окислительный стресс играет важную роль во многих молекулярных процессах старения сосудов, включая

- усиление провоспалительных реакций в клетках сосудов;
- дисфункцию сосудов посредством окислительной модификации структурных и функциональных белков, регулирующих сокращение и расслабление сосудов;
- изменение гомеостаза кальция в сосудистых клетках;
- активацию молекулярных механизмов, приводящих к старению и аутофагии в клетках эндотелия и гладких мышц сосудов.

Изменения в клеточных антиоксидантных системах также важны, т.к. экспрессия и активность антиоксидантных ферментов в тканях, включая супероксиддисмутазу, снижаются с возрастом. Уменьшение антиоксидантной способности способствует также подавлению Nrf2 — ядерного фактора, связанного с эритроидным фактором 2, главного фактора транскрипции, регулирующего антиоксидантные гены [5]. Множество оксидаз генерируют АФК в сосудистой стенке и эндотелии, включая НАДФН-оксидазу (NOX), ксантинооксидазу и митохондриальные оксидазы. Существует 7 изоформ NOX (NOX 1-5, DUOX1, DUOX2), которые способствуют окислительному стрессу при старении сосудов. В частности, у пожилых крыс со спонтанной АГ в аорте экспрессия NOX1 и NOX2 была увеличена. Эта активация NOX была связана с эндотелиальной дисфункцией, которая была устранена VAS2870, ингибитором NOX. По-видимому, NOX важна при патологическом ремоделировании сосудов, связанном с гипертонией и ССЗ. Сосудистая ксантинооксидаза и цитохром P450 эпоксигеназа, по-видимому, менее важны, т.к. экспрессия и активность этих систем не изменяются при старении у человека [6].

С биологическим старением митохондрии становятся нефункциональными, что приводит к снижению выработки энергии и увеличению образования АФК. Механизмы, связанные с дисфункцией митохондрий во время старения, включают снижение синтеза аденозинтрифосфата, усиление апоптоза и мутации митохондриальной ДНК при окислении. Во время старения поток электронов в митохондриях уменьшается, изменяя потребление кислорода и вызывая генерацию АФК. Проокислительная среда увеличивает повреждение митохондриальной ДНК, что ведет к дальнейшему нарушению функции дыхательной цепи и увеличению выработки АФК. Следова-

тельно, скорость апоптоза увеличивается, высвобождая избыточное количество АФК в цитозоль, что дополнительно способствует окислительному стрессу и повреждению сосудистых клеток [7].

По мере старения наблюдается сдвиг в сторону провоспалительного фенотипа сосудов с активацией воспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии в стенке сосудов. К провоспалительным факторам транскрипции и белкам, которые были идентифицированы в стареющих сосудистых средах, относятся: хемоаттрактантный белок-1 моноцитов (MCP-1) является одним из ключевых хемокинов, которые регулируют миграцию и инфильтрацию моноцитов, трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток, участвует в иммунном ответе, матриксная металлопротеиназа 2 (MMP-2) играет роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей. AP-1 — активаторный белок 1 является транскрипционным фактором, контролирует ряд клеточных процессов, включая дифференцировку, пролиферацию и апоптоз, NF- $\kappa B$  — ядерный фактор “каппа-би”, универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Экспрессия и активация этих молекул увеличивается со старением, также эти процессы связаны с увеличением образования АФК. В состаренных артериях наблюдается пониженная экспрессия фактора транскрипции Nrf2, который стимулирует экспрессию антиоксидантных ферментов, тем самым приводя к снижению антиоксидантного потенциала и повышенной биодоступности АФК с последующим окислительным стрессом. Окислительный стресс является мощным индуктором провоспалительных сигнальных путей, способствуя дальнейшему воспалению и повреждению сосудов при старении [8].

Также в процессах старения сосудов важную роль занимает инсулинорезистентность (ИР), которая способствует активации окислительного стресса и усилению хронического воспаления. Так, ИР снижает количество прогениторных эндотелиальных клеток, что снижает репаративную активность и способствует развитию дегенеративных состояний в сосудах.

Гиперинсулинемия на фоне ИР усиливает синтез липопротеинов очень низкой плотности, увеличивает перенос холестерина на гладкомышечные клетки (ГМК) артерий, стимулирует их пролиферацию, усиливает синтез коллагена и активирует гены, участвующие в воспалении. ИР также связана с уменьшением синтеза NO и усилением образования АФК. Также увеличивается высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани, которые нару-

шают функцию эндотелия и индуцируют хроническое вялотекущее воспаление [9].

#### **Коррекция АГ как путь к реверсии признаков сосудистого старения**

В основе диагностики возраст-ассоциированных изменений сосудистой стенки лежат: измерение лодыжечно-плечевого индекса (заболевание периферических артерий), скорости пульсовой волны (жесткость артерий), толщины интимы сонной артерии (атеросклероз) и дилатации артерий (эндотелиальная дисфункция). Артериальная жесткость является маркером ССЗ. Усиление сосудистого старения — это ускорение артериальной жесткости, не подходящее для данного хронологического возраста. Лечение раннего старения сосудов представляется важным для первичной профилактики ССЗ. К факторам, которые замедляют прогрессирование старения сосудов, относятся изменение образа жизни, например, увеличение физической активности, умеренное употребление алкоголя, снижение потребления соли, снижение веса. Гипертоническая болезнь, сахарный диабет (СД), обструктивное апноэ во сне и дислипидемия являются факторами, ускоряющими повреждение сосудов, и их следует лечить и держать под контролем в течение долгого времени [10].

Так, при гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) возникает риск развития ССЗ. При чрезмерной стимуляции рецепторов ангиотензина I типа (АТ1) и минералокортикоидных рецепторов происходит рост клеток, воспаление сосудов, а также происходит возникновение окислительного стресса, что приводит к артериальной ригидности и ускорению процессов старения сосудов [11]. Таким образом, блокада АТ1 лекарственными препаратами при коррекции АГ препятствует развитию эффектов ангиотензина II (АТII), опосредуемых этими рецепторами, что предотвращает неблагоприятное влияние АТII на сосудистый тонус и сопровождается снижением повышенного АД, способствуя расширению сосудов, натрийурезу и уменьшению отложения коллагена, таким образом, ослабляя артериальную жесткость и улучшая эндотелиальную функцию.

В исследовании Стаценко М. Е. и др. с участием 30 больных в возрасте 40-70 лет с АГ 2-3 стадии и СД 2 типа изучили влияние АГ терапии на состояние крупных сосудов. Пациентам была назначена терапия эналаприлом с индапамидом. Эластические свойства артерий анализировали при измерении скорости распространения каротидно-феморальной пульсовой волны (СРПВ) сосудов эластического (СРПВэ) и мышечного (СРПВм) типов. Через 12 нед. проводимой терапии отмечено значимое уменьшение СРПВэ на 10,8%, СРПВм на 10,1% ( $p < 0,05$ ). Данное лечение достоверно уменьшает жесткость сосудистой стенки крупных артерий [12]. Исследование

Ливенцевой М. М. и др. с участием 40 пациентов с АГ 2-3 степени от 18 до 65 лет также показало уменьшение артериальной жесткости при приеме фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) лизиноприла и антагониста кальция амлодипина в течение 3 мес. Повышенная артериальная жесткость связана с дисфункцией эндотелия, а амлодипин реализует своё антигипертензивное действие через влияние на эндотелий, что и позволяет улучшить эндотелиальную функцию. При измерении СРПВ спустя 3 мес. приема препарата показатель жесткости сосудистой стенки уменьшился с  $10,1 \pm 0,3$  м/с до  $8,1 \pm 0,2$  м/с ( $p < 0,001$ ) [13].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что коррекция АГ положительно влияет на состояние стенок артерий, т.е. приводит к замедлению признаков сосудистого старения.

#### **Влияние на биологию теломер — возможный путь к замедлению старения**

Так как старение является основным ФР АГ, необходимо изучать индикаторы старения, одним из которых является длина теломер, зависящая от возраста и АГ. Установлена связь между уменьшением длины теломер и увеличением риска развития многих болезней, в т.ч. сердечно-сосудистой системы.

Теломеры — это концевые участки хромосом, которые образованы специфической теломерной ДНК и белками. Функциональные теломеры являются основным механизмом предотвращения клеточного ДНК-ответа на повреждение, возникающее в результате рекомбинации и деградации хромосом [14]. При каждом митозе укорачиваются теломеры, что обуславливает неспособность клеток делиться бесконечно и, соответственно, служит причиной естественного старения организма. При достижении критической длины, или так называемого предела Хейфлика, теломеры не могут выполнять свои функции. Нарушается клеточный цикл, затем клетка погибает, что приводит к старению и гибели организма. Среди основных функций теломер можно выделить следующие: обеспечение фиксации хромосом к ядерной оболочке; облегчение гомологичной рекомбинации при мейозе; сохранение целостности генома; обеспечение стабилизации поврежденных и разорванных концов хромосом; регуляция экспрессии генов; определение репликативного потенциала клетки [15]. Предполагается, что в патогенезе АГ имеет значение уменьшение длины теломер и нарушение АТ. Теломераза — это фермент, который добавляет особые повторяющиеся последовательности ДНК к 3'-концу цепи ДНК на участках теломер. Функционально теломераза — особая обратная транскриптаза, которая работает в комплексе со специальной теломеразной РНК. К теломер-ассоциированным белкам относятся теломеразные компоненты ТЕРС (теломеразные РНК-компоненты, которые

являются матричной телемеразной РНК) и TERT (компонент теломерной обратной транскриптазы, являющийся теломеразной обратной транскриптазой). Синтез данного фермента происходит в цитоплазме, TERC экспрессируется во всех клетках, а TERT — в гаметах и в трансформированных клетках [16]. Наибольшую теломеразную активность имеют половые и стволовые клетки, в то время как соматические клетки взрослого человека имеют низкую активность данного фермента [17].

Результаты исследований свидетельствуют о наличии обратной корреляционной связи между показателями длины теломер и значениями пульсового давления (ПД) и СРПВ [18]. АГ — гемодинамическое нарушение, а увеличение жесткости сосудистой стенки, рост ПД и СРПВ являются отличительными гемодинамическими особенностями повышенного уровня АД. Следовательно, факторами, влияющими на прогноз риска ССЗ, являются показатели ПД и скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны.

В исследовании Jeanclos E, et al. приняли участие 98 здоровых близнецов в возрасте 18–44 лет. Установлено, что показатели ПД обратно коррелируют с длиной теломер в лейкоцитах. Длина теломер и уровень ПД носили наследственный характер, обнаруженная связь не зависела от пола [19].

При исследовании Balistreri CR, et al. биомаркеров старения сосудов, включающих ширину распределения эритроцитов по объему, длину теломер и АТ, а также эндотелиальных клеток-предшественников (ЕРС). Для этого были отобраны 80 пожилых ( $72 \pm 4,8$  лет) и 80 молодых ( $26,2 \pm 3,4$  лет) здоровых пациентов и 80 пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями. Полученные основные результаты показали, что повышенные значения ширины распределения эритроцитов по объему наряду с повышенными уровнями высокочувствительного С-реактивного белка в крови и сниженные средние значения длины теломер в лейкоцитах, АТ и ЕРС независимо связаны с высоким риском старения сосудов [20].

В исследовании McDonnell VJ, et al. участвовали 904 пациента, которые были поделены на две возрастные группы (младше 30 лет и старше 50 лет) с равным соотношением полов. Данное исследование показало, что в более молодой группе длина теломер была значительно короче у пациентов с высоким уровнем СРПВ в аорте по сравнению с пациентами с низким уровнем ( $p=0,017$ ). Напротив, у пожилых людей длина теломер была значительно больше у пациентов с высоким уровнем СРПВ в аорте ( $p=0,001$ ). Возраст значительно изменил отношения между СРПВ в аорте и длиной теломер ( $p<0,001$ ) [21].

Текущие исследования и результаты, представленные в отношении длины теломер, могут указывать на то, что короткие теломеры являются ФР ССЗ,

частично через инсулин-опосредованные пути. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования с уточненными методами количественного определения и более многочисленными когортами пациентов, чтобы прояснить дополнительную роль длины теломер в прогнозировании будущих рисков ССЗ в дополнение к существующим биомаркерам риска [22].

#### **Влияние блокаторов РААС на биологию теломер**

РААС — сложноустроенная гормонально-ферментативная система, нарушение работы которой играет решающую роль в развитии АГ. Эффекты главных участников РААС разнообразны и не ограничиваются повышением общего периферического сопротивления и задержкой ионов натрия и воды. Ангиотензиновые рецепторы широко представлены практически во всех органах и тканях, опосредуя многогранность влияния РААС на физиологию человеческого организма. В т.ч. ряд исследований доказывают взаимосвязь РААС со старением.

Впервые такая взаимосвязь была продемонстрирована Benigni A, et al. (2009), которые в своем исследовании продемонстрировали, что прицельное блокирование генов, кодирующих АТ1-рецепторы, увеличивает продолжительность жизни у мышей. В популяции таких мышей было меньше ССЗ, а также менее выражены явления окислительного стресса в органах и тканях [23]. В последующем многочисленные исследования определили возможные контуры влияния РААС на сосудистое старение: активация окислительного стресса в ГМК сосудов, вызывающее в т.ч. хроническое репликативное старение, связанное со стиранием теломер [24, 25]; влияние на биологию сиртуинов [26–29]; воздействие на мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR) [30] и др. В клинической практике главными мишенями фармакологического воздействия в системе РААС являются АПФ (иАПФ) и АТ1 (блокаторы АТ1). Возможным преимуществом иАПФ перед блокаторами АТ1 является повышение под действием первых концентрации брадикинина в тканях, ввиду идентичности ферменту киназа II, участвующему в деградации брадикинина, АПФ. В ряде исследований было продемонстрировано, что брадикинин замедляет клеточное старение посредством регуляции окислительно-восстановительного состояния в тканях, но при этом его изолированное влияние на биологию теломер еще не рассматривалось [31, 32].

#### **Влияние иАПФ на биологию теломер**

Исследования по влиянию иАПФ на биологию теломер проводились как *ex vivo*, так и *in vivo*.

В исследованиях *ex vivo* неоднократно было продемонстрировано положительное влияние ингибиторов РААС на биологию теломер, в т.ч. были исследованы блокаторы АТ1: валсартан и лозартан [33–35]. Кроме того, проводилось экспериментальное исследование *ex vivo* Donnini S, et al. по влиянию различ-

ных иАПФ на культуру эндотелиальных клеток пост-капиллярных сосудов быка, культивированных в сыворотке с чрезвычайно низкой концентрацией (0,1%) и лишенной питательных веществ. Таким образом, условия культивирования были максимально приближены к условиям окислительного стресса, возникающим при ишемической болезни сердца. При этом оценивались функциональные параметры эндотелия (выживаемость, образование новых капилляров), а также маркеры апоптоза, старения и деления клеток (АКТ, NO/ц-ГМФ, ФРФ-2, TERT и каспаза-3) в условиях воздействия иАПФ, содержащих SH-группу в своей структуре (каптоприл, зофеноприлат) и лишенных ее (эналаприлат, лизиноприл). По результатам исследования содержащие сульфгидрильную группу иАПФ показали более выраженные протективные свойства в отношении эндотелиальных клеток, причем наибольшую эффективность показал зофеноприлат. В отношении биологии теломер зофеноприлат также был успешен, увеличив экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) TERT в 6 раз в культуре исследуемых клеток, тогда как эналаприлат оказался самым слабым в отношении индукции экспрессии среди всех препаратов. Вероятнее всего, зофеноприлат индуцирует экспрессию мРНК TERT через активацию генов ФРФ-2 (фактор роста фибробластов-2). Так, в эксперименте было показано, что сайленсинг генов ФРФ-2 при воздействии зофеноприлатом не обнаруживает увеличения мРНК TERT в ответ на препарат, что предполагает наличие причинной связи между этими событиями [36].

Также большой научный интерес представляет периндоприл. Проводилось достаточно много исследований доказывающих плеiotропный эффект периндоприла, в т.ч. в отношении показателей, напрямую или косвенно связанных с дисфункцией теломер. Положительное влияние периндоприла на параметры старения сосудов было, к примеру, продемонстрировано в исследованиях PERSPECTIVE (PERindopril'S Prospective Effect on Coronary atherosclerosis by angiography and IntraVascular ultrasound Evaluation) и DAPHNET (Diabetes Artery Perindopril Hypertension Normalization Excess stiffness). По результатам исследования DAPHNET было показано, что 6-месячная терапия периндоприлом в дозировке 8 мг/сут. уменьшает жесткость сосудов у больных с АГ и СД [37]. Анализ исследования PERSPECTIVE продемонстрировал, что периндоприл может подвергать обратному развитию некальцифицированные бляшки при атеросклерозе [38].

Исследование влияния периндоприла непосредственно на биологию теломер, а именно, на АТ, проводилось в открытом сравнительном рандомизированном исследовании, проведенном в рамках исследования Стражеско И.Д. (2019). В исследовании первоначально участвовало 52 пациента с диагностиро-

ванной АГ. Участники исследования были поровну рандомизированы в группу периндоприла и в группу, получающую любую другую антигипертензивную терапию, за исключением препаратов, влияющих на РААС. В течение года из исследования по разным причинам выбыло 11 человек, таким образом, в группе периндоприла осталось 24 пациента, а в группе с другими АГП осталось 17 человек. По результатам исследования лечение периндоприлом не привело к статистически значимому изменению АТ. Тем не менее, наблюдались улучшения со стороны параметров старения сосудов: улучшение эластичности сосудов (снижение СРПВ на 9,5%,  $p=0,035$ ), уменьшение толщины комплекса интима-медия (на 7,9%,  $p=0,034$ ). Отсутствие статистически значимого влияния на биологию теломер может быть связано с отсутствием гиперактивации РААС в органах мишенях и, как следствие, отсутствием хронического воспаления и окислительного стресса. Для более достоверных результатов требуется более масштабное рандомизированное исследование [39].

#### **Влияние блокаторов рецепторов к ангиотензину**

АТII модифицирует клеточную пролиферацию путем индукции TGF- $\beta$ 1 и прямой модуляции фазы G1 путем активации циклинов и циклинзависимых киназ; они как комплекс приводят к фосфорилированию белка ретинобластомы, который ингибирует клеточный цикл путем создания "точки невозврата" в фазе G1.

Хроническое ингибирование АПФ, независимо от уровня АД, уменьшает повреждение сосудов при старении. Это подчеркивает роль РААС как потенциального посредника в процессе ускоренного клеточного обмена у молодых крыс со спонтанной АГ. Эта идея подкрепляется наблюдением, что первоначальное увеличение пролиферации клеток у крыс со спонтанной АГ совпадает с временным окном, в котором сверх активизируется АТII [40]. Кроме того, ингибирование РААС в течение этого временного окна приводит к защите сердечно-сосудистой системы вплоть до преклонного возраста без длительного снижения АД [41].

В исследовании Baumann M, et al. [41] изучались группы крыс со спонтанной АГ, которым проводилась терапия лозартаном, и без терапии. Контроль данных производили на 8 и 72 нед. жизни. У молодых крыс систолическое АД значительно снижалось в результате антигипертензивного воздействия препарата по сравнению с крысами, не получающими терапии ( $P<0,05$ ). Уровни TGF- $\beta$ 1 в плазме были оценены как маркер пролиферации и были самыми высокими у крыс, не получающих терапию. Лозартан значительно снижал уровни TGF- $\beta$ 1 в плазме до нормальных значений. Также отличалась и длина теломер у крыс, получающих терапию лозартаном и не получающих терапию (без терапии  $1,0\pm 0,1$  т.п.н., лозартан  $2,8\pm 0,3$  т.п.н.,  $P<0,01$ ). Более того, окислительное повреждение было

снижено в группе, принимающей лозартан, в течение всего периода наблюдения.

Исходя из вышеизложенных данных, можно сделать вывод, что усиление пролиферации при АГ приводит к усилению клеточного оборота, впоследствии приводит к клеточному старению, что определяется уменьшением длины теломер. Так, у крыс, которым проводили терапию лозартаном, снижается пролиферация из-за преходящего антагонизма рецепторов АПГ, что ассоциируется с большей длиной теломер и указывает на замедление процессов старения [40].

В исследовании Wang L, et al. изучалось изменение длины теломер в культуре почечных мезангиальных клеток человека при старении, индуцированном АПГ, и эффекты лозартана на них. Являясь антагонистом рецептора АПГ типа I, лозартан блокирует связывание АПГ и его рецептора. Анализ клеточного цикла показал, что группа АПГ + лозартан показала значительно более низкое соотношение клеток в фазе G0/G1 и более высокое отношение клеток в фазе S и G2/M по сравнению с группой АПГ. Эти изменения указывают на то, что лозартан задерживает клеточное старение в ГМК, индуцированном АПГ. Группа АПГ + лозартан показала заметно более увеличенную длину теломер ( $3,99 \pm 0,066$  т.п.н.), чем в группе АПГ ( $3,03 \pm 0,096$  т.п.н.), но все же короче, чем в контрольной группе. Эти изменения подтверждают, что АПГ индуцирует укорочение длины теломер в ГМК.

Таким образом, данные исследования подтверждают, что АПГ является дополнительным фактором окружающей среды, ускоряющим укорочение теломер, связанное со старением. Лозартан уменьшает АПГ-индуцированное укорочение теломер в мезангиальных клетках, тем самым замедляя старение клеток [34].

Проводилось исследование группой Zhou H, et al., в котором были получены схожие результаты: АПГ индуцирует старение ГМК в мезангиальных клетках человека, в этот процесс вовлечен путь JAK2/STAT — сигнальный путь, который представляет собой цепь взаимодействий между белками в клетке, где JAK — это янус-киназы, нерцепторные тирозинкиназы, а STAT — члены семейства белков сигнального преобразования и активатора транскрипции, являющиеся внутриклеточными факторами транскрипции, которые обеспечивают многие аспекты клеточного иммунитета, пролиферации, поптоза и дифференцировки, в основном активируются мембранными рецептор-ассоциированными янус-киназами. Применяя лозартан и блокируя путь JAK2/STAT, можно задержать старение ГМК [42].

В исследовании Kobayashi K, et al. изучалось влияние АПГ на дифференцировку и старение эндотелиальных клеток-предшественников (EPCs), полученных из костного мозга (BM-EPCs) крыс. Способность

EPC участвовать в эндотелиальной репарации нарушается АПГ и другими атерогенными факторами. Крысам линии Вистар ( $n=40$ ) вводили АПГ, один или в комбинации с блокатором АПГ (валсартан). Клетки костного мозга были получены из голени и бедер. У крыс из группы лечения валсартаном было значительно меньше количество дифференцированных адгезивных BM-EPCs, чем у контрольной группы, не получавшей лечения. Добавление валсартана восстанавливало уровень прикрепленных дифференцированных BM-EPCs до уровня контрольной группы. Количество стареющих BM-EPCs было значительно больше в группе, содержащей только АПГ, чем в группе с добавлением валсартана. Анализ на основе полимеразной цепной реакции — ELISA, показал, что АТ была значительно ниже у BM-EPCs из группы АПГ в одиночку, а добавление валсартана значительно увеличивало эту активность. Анализ показал, что обработка АПГ значительно снижает функциональную активность в BM-EPCs, и этот эффект значительно снижается применением валсартана [43].

#### **Влияние других АПГ на биологию теломер**

Исследований по влиянию АПГ, не относящихся к блокаторам РААС, на биологию теломер крайне мало. Перспективным препаратом в отношении снижения клеточного старения является моксонидин. Имеются многочисленные исследования, по результатам которых моксонидин зарекомендовал себя как лекарственное средство, способное разносторонне модифицировать патологические состояния, ведущие к старению сосудов, а именно, различные компоненты метаболического синдрома, включая АД, ожирение и ИР [44-47].

По изучению влияния моксонидина и биспролола в т.ч. на АТ, Дудинской Е. Н. и др. проводилось рандомизированное сравнительное клиническое исследование, в которое было включено 114 пациенток, находящихся в постменопаузе и имеющих диагностированную первичную АГ и остеопению/остеопроз. Хотя целью же исследования являлась оценка влияния терапии моксонидином на показатели костного метаболизма и плотность костной ткани у пациенток с АГ и остеопенией в период постменопаузы, АТ также оценивалась. При этом пациентки были рандомизированы в две группы: получающих биспролол в дозировке 5 мг ( $n=46$ ) или 7,5 мг ( $n=11$ ) и получающих моксонидин в дозировке 0,4 мг ( $n=49$ ) или 0,6 мг ( $n=8$ ). После года терапии в группе моксонидина отмечалось значимое повышение АТ с 0,87 до 1,15 ( $p<0,01$ ), в отличие от группы терапии биспрололом, где АТ совсем наоборот значительно уменьшилась с 0,89 до 0,64 ( $p=0,01$ ); дельта АТ в группе терапии моксонидином составила 45,46%, в то время как дельта АТ в группе терапии биспрололом составила 13,99%. В ходе исследования был показанплейотропный эффект моксонидина, включающий в себя

в т.ч. повышение АТ. Вероятнее всего, благоприятное влияние моксонидина на биологию теломер реализовано за счет снижения ИР, т.к. терапия моксонидином повлекла за собой снижение веса (исходный индекс массы тела:  $29,3 \pm 4,7$ , через 12 мес. терапии:  $28,9 \pm 3,8$ ) [44]. Ожирение у женщин — одна из достоверных причин окислительного стресса, приводящего к снижению длины теломер. Избыточная масса тела и ожирение нередко ассоциированы с ИР, а возникающая на этом фоне гиперинсулинемия способна оказывать влияние на биологию теломер, будучи взаимосвязана с хроническим воспалением, губительно действующим на активность теломеразы.

Исследования о влиянии диуретиков на длину теломер и активность теломеразы на данный момент не проводились. Однако имеются данные о том, что индапамид положительно влияет на состояние сосудистой стенки. Кроме того, описано, что индапамид способствует повышению синтеза простаглицина, снижению агрегации тромбоцитов и выделения тромбоксана А<sub>2</sub>, что приводит к вазодилатации и уменьшению нагрузки на сердце [48].

В исследовании Семенкина А. А. и др. с участием 50 пациентов с гипертонической болезнью изучали влияние антигипертензивных и метаболических эффектов тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазида и индапамида) на функцию эндотелия сосудов и коронарный риск у пациентов с эссенциальной АГ в течение 12 нед. Эффект препаратов на эндотелий-зависимую вазодилатацию улучшался при приеме индапамида (+8,9%;  $p=0,10$ ) и был значительно хуже при применении гидрохлоротиазида (-17,0%;  $p<0,05$ ) [49].

### Заключение

АГ и такие состояния, как ИР и окислительный стресс, непосредственно сопряженные с этим заболеванием, являются основными причинами сосудистого старения. Такие параметры, как СРПВ, ПД, лодыжечно-плечевой индекс, толщина комплекса интима-медиа и эндотелий-зависимая вазодилатация,

отражают функциональные, структурные и механические изменения в артериях, ассоциированные с возрастом, но основным индикатором биологического старения организма является длина теломер. Взаимовлияния сосудистого старения и биологии теломер нуждаются в дальнейших массовых исследованиях, но имеющиеся результаты позволяют предположить, что возраст-ассоциированные изменения сосудов более выражены у пациентов с короткими теломерами. Незапрещенным все же остается вопрос о том, являются ли короткие теломеры ФР развития ССЗ.

Наличие коротких теломер сопряжено со снижением репликативного потенциала клеток, что влечет за собой снижение регенеративных способностей всех систем организма и лежит в основе старения. На данном этапе тезис о том, что биологический возраст является немодифицируемым ФР ССЗ, все еще остается состоятельным, но результаты рассмотренных исследований позволяют предположить, что перспективной группой АГП в улучшении биологии теломер являются блокаторы РААС. Вероятная эффективность рассмотренных препаратов как геропротекторов связана с блокадой путей гиперактивации АТ1 и АП1, что влечет за собой снижение активации различных сигнальных путей, ведущих к избыточной пролиферации клеток стенки сосудов, и уменьшение продукции АФК НАДФН-оксидазой. Для подтверждения эффективности этой группы препаратов требуются масштабные исследования на людях. Нельзя исключать эффективности других АГП в отношении снижения клеточного старения, включая моксонидин, который уже показал свою эффективность в увеличении АТ у женщин с первичной АГ, но и эти эффекты требуют подтверждения в более масштабных клинических испытаниях.

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

### Литература/References

- Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing—Implications in hypertension. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;83:112-21. doi:10.1016/j.jmcc.2015.04.011.
- Kotsis V, Stabouli S, Karafilis I, Nilsson P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens.* 2011;29(10):1847-53. doi:10.1097/HJH.0b013e32834a4d9f.
- Gerhard-Herman M, Smoot LB, Wake N, et al. Mechanisms of premature vascular aging in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Hypertension.* 2012;59(1):92-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180919.
- Fan Q, Chen L, Cheng S, et al. Aging aggravates nitrate-mediated ROS/RNS changes. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:376515. doi:10.1155/2014/376515.
- Ungvari Z, Bailey-Downs L, Sosnowska D, et al. Vascular oxidative stress in aging: a homeostatic failure due to dysregulation of NRF2-mediated antioxidant response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(2):H363-H372. doi:10.1152/ajpheart.01134.2010.
- Wind S, Beuerlein K, Armitage ME, et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction in aortas of aged spontaneously hypertensive rats by NOX1/2 is reversed by NADPH oxidase inhibition. *Hypertension.* 2010;56(3):490-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149187.
- Eskurza I, Kahn ZD, Seals DR. Xanthine oxidase does not contribute to impaired peripheral conduit artery endothelium-dependent dilatation with ageing. *J Physiol.* 2006;571(Pt 3):661-8. doi:10.1113/jphysiol.2005.102566.
- Lakatta EG. The reality of aging viewed from the arterial wall. *Artery Res.* 2013;7(2):73-80. doi:10.1016/j.artres.2013.01.003.
- Boytsov SA, Strazhesko ID, Akasheva DU, et al. Insulin resistance: good or bad? Mechanisms of development and relationship with age-associated vascular changes. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2013;12(4):91-7. (In Russ.) Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., и др. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(4):91-7. doi:10.15829/1728-8800-2013-4-91-97.
- Antza C, Doundoulakis I, Natsis M, Kotsis V. Treatment of Early Vascular Ageing. *Curr Pharm Des.* 2018;24(37):4385-90. doi:10.2174/1381612825666181204120506.
- Neves MF, Cunha AR, Cunha MR, et al. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018;25(2):137-45. doi:10.1007/s40292-018-0252-5.
- Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The state of large vessels and microcirculation — a new target of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(1):21-5. (In Russ.) Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Состояние крупных сосудов и микроциркуля-

- ции — новая мишень антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(1):21-5. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-21-25.
13. Liventseva MM, Chernyak SV, Nechesova TA. Characterization of the properties of the vascular wall in arterial hypertension and correction of the revealed violations by the drug "Equator". *International Reviews: Clinical Practice and Health*. 2015;6(18):79-87. (In Russ.) Ливенцева М.М., Черняк С.В., Нечесова Т.А. Характеристика свойств сосудистой стенки при артериальной гипертензии и коррекция выявленных нарушений препаратом "Экватор". *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2015;6(18):79-87.
  14. Kobalava ZD, Kotovskaya YV. Telomeres and arterial hypertension: pathophysiology and clinical perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(6):77-84. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Теломеры и артериальная гипертензия: патофизиология и клинические перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(6):77-84. doi:10.15829/1560-4071-2014-6-77-84.
  15. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and telomerase complex. The main clinical manifestations of genetic failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):70-7. (In Russ.) Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(1):70-7. doi:10.15829/1728-8800-2015-1-70-77.
  16. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and chronic heart failure. *Cardiology*. 2014;4(4):60-7. (In Russ.) Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиология*. 2014;4(4):60-7. doi:10.18565/cardio.2014.4.60-67.
  17. Egorov EE. Telomeres, telomerase, carcinogenesis and a measure of health. *Clinical hematology oncology. Basic Research and Clinical Practice*. 2010;3(2):184-97. (In Russ.) Егоров Е.Е. Теломеры, теломераза, канцерогенез и мера здоровья. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2010;3(2):184-97.
  18. Kruglikova AS, Strazhesko ID, Tkacheva ON, et al. The relationship of cardiovascular risk factors and telomere biology with signs of vascular aging. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(3):11-7. (In Russ.) Кругликова А.С., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. и др. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска и биологии теломер с признаками сосудистого старения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(3):11-7. doi:10.15829/1728-8800-2014-3-11-17.
  19. Jeanclous E, Schork NJ, Kyvik KO, et al. Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension*. 2000;36(2):195-200. doi:10.1161/01.hyp.36.2.195.
  20. Balistreri CR, Pisano C, Bertoldo F, et al. Red Blood Cell Distribution Width, Vascular Aging Biomarkers, and Endothelial Progenitor Cells for Predicting Vascular Aging and Diagnosing/Prognosing Age-Related Degenerative Arterial Diseases. *Rejuvenation Res*. 2019;22(5):399-408. doi:10.1089/rej.2018.2144.
  21. McDonnell BJ, Yasmin, Butcher L, et al. The age-dependent association between aortic pulse wave velocity and telomere length. *J Physiol*. 2017;595(5):1627-35. doi:10.1113/JP273689.
  22. Zhan Y, Hägg S. Telomere length and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(3):270-4. doi:10.1097/HCO.0000000000000613.
  23. Benigni A, Corna D, Zoja C, et al. Disruption of the Ang II type 1 receptor promotes longevity in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(3):524-30. doi:10.1172/JCI36703.
  24. Tsai IC, Pan ZC, Cheng HP, et al. Reactive oxygen species derived from NADPH oxidase 1 and mitochondria mediate angiotensin II-induced smooth muscle cell senescence. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;98:18-27. doi:10.1016/j.jmcc.2016.07.001.
  25. Patrushev N, Seidel-Rogol B, Salazar G. Angiotensin II requires zinc and downregulation of the zinc transporters ZnT3 and ZnT10 to induce senescence of vascular smooth muscle cells. *PLoS One*. 2012;7(3):e33211. doi:10.1371/journal.pone.0033211.
  26. Wei T, Huang G, Gao J, et al. Sirtuin 3 Deficiency Accelerates Hypertensive Cardiac Remodeling by Impairing Angiogenesis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006114. doi:10.1161/JAHA.117.006114.
  27. Liu Y, Wang TT, Zhang R, et al. Calorie restriction protects against experimental abdominal aortic aneurysms in mice. *J Exp Med*. 2016;213:2473-88. doi:10.1084/jem.20151794.
  28. Gao P, Xu TT, Lu J, et al. Overexpression of SIRT1 in vascular smooth muscle cells attenuates angiotensin II-induced vascular remodeling and hypertension in mice. *J Mol Med*. 2014;92:347-57. doi:10.1007/s00109-013-1111-4.
  29. Li DJ, Huang F, Ni M, et al.  $\alpha 7$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Relieves Angiotensin II-Induced Senescence in Vascular Smooth Muscle Cells by Raising Nicotinamide Adenine Dinucleotide-Dependent SIRT1 Activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:1566-76. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307157.
  30. De Cavanagh EM, Inseerra F, Ferder L. Angiotensin II blockade: how its molecular targets may signal to mitochondria and slow aging. Coincidences with calorie restriction and mTOR inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(1):15-44. doi:10.1152/ajpheart.00459.2014.
  31. Fu C, Li B, Sun Y, et al. Bradykinin inhibits oxidative stress-induced senescence of endothelial progenitor cells through the B2R/AKT/RB and B2R/EGFR/RB signal pathways. *Oncotarget*. 2015;6(28):24675-89. doi:10.18632/oncotarget.5071.
  32. Dong R, Xu X, Li G, et al. Bradykinin inhibits oxidative stress-induced cardiomyocytes senescence via regulating redox state. *PLoS One*. 2013;8(10):e77034. doi:10.1371/journal.pone.0077034.
  33. Imanishi T, Hano T, Nishio I. Angiotensin II accelerates endothelial progenitor cell senescence through induction of oxidative stress. *J Hypertens*. 2005;23(1):97-104. doi:10.1097/00004872-200501000-00018.
  34. Feng X, Wang L, Li Y. Change of telomere length in angiotensin II-induced human glomerular mesangial cell senescence and the protective role of losartan. *Mol Med Rep*. 2011;4(2):255-60. doi:10.3892/mmr.2011.436.
  35. Pérez-Rivero G, Ruiz-Torres MP, Rivas-Elena JV, et al. Mice deficient in telomerase activity develop hypertension because of an excess of endothelin production. *Circulation*. 2006;114(4):309-17. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.611111.
  36. Donnini S, Terzuoli E, Ziche M, et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor promotes endothelial cell survival through nitric-oxide synthase, fibroblast growth factor-2, and telomerase cross-talk. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010;332:776-84. doi:10.1124/jpet.109.159178.
  37. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*. 2006;48(1):80-6. doi:10.1161/01.HYP.0000224283.763478c.
  38. Bruining N, de Winter S, Roelandt JR, et al. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies. *Coron Artery Dis*. 2009;20(6):409-14. doi:10.1097/MCA.0b013e32832fa9b8.
  39. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, et al. The relationship between risk factors for cardiovascular disease and leukocyte telomere length. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(3):52-7. (In Russ.) Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У. и др. Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(3):52-7. doi:10.15829/1728-8800-2016-3-52-57.
  40. Baumann M, Janssen BJ, Hermans JR, et al. Transient AT1 receptor-inhibition in prehypertensive spontaneously hypertensive rats results in maintained cardiac protection until advanced age. *J Hypertens*. 2007;25:207-15. doi:10.1097/HJH.0b013e3280102bf.
  41. Baumann M, Bartholome R, Peutz-Kootstra CJ, et al. Sustained tubulo-Interstitial protection in SHR by transient losartan treatment: an effect of decelerated aging? *Am J Hypertens*. 2008;21(2):177-82. doi:10.1038/ajh.2007.30.
  42. Zhou H, Huang B, Du J, Wang L. Role of the JAK2/STAT pathway and losartan in human glomerular mesangial cell senescence. *Mol Med Rep*. 2010;3(3):393-8. doi:10.3892/mmr.00000270.
  43. Kobayashi K, Imanishi T, Akasaka T. Endothelial progenitor cell differentiation and senescence in an angiotensin II-infusion rat model. *Hypertens Res*. 2006;29(6):449-55. doi:10.1291/hyres.29.449.
  44. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Bazaeva EV, et al. New possibilities of using moxonidine in the control of blood pressure in patients with osteopenia. *Cardiology*. 2018;58(S7):36-45. (In Russ.) Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Базеева Е.В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. *Кардиология*. 2018;58(S7):36-45. doi:10.18087/cardio.2508.
  45. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(9):669-75. doi:10.1038/sj.jhh.1001676.
  46. Podzolkov VI, Bragina AE, Gladysheva EA. The role of moxonidine in combined antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome. *Systemic Hypertension*. 2008;4:37-9. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Гладышева Е.А. Роль моксонидина в комбинированной антигипертензивной терапии пациентов с метаболическим синдромом. *Системные гипертензии*. 2008;4:37-9. doi:10.18705/1607-419X-2007-13-4-246-249.
  47. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005;366(9486):662-4. doi:10.1016/S0140-6736(05)66630-5.
  48. Semenkina AA. Possibilities of Using Indices of Vascular Wall Function as Markers of Negative Metabolic Effects of Treatment With Thiazide Diuretics in Patients With Essential Hypertension. *Ter Arkh*. 2007;79(4):31-8. (In Russ.) Семенкина А.А. Возможности использования показателей функции сосудистой стенки в качестве маркеров негативных метаболических эффектов лечения тиазидными диуретиками больных артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2007;79(4):31-8.
  49. Semenkina AA, Zhenatov AB, Zhivilova LA, et al. Direct Comparison of Endothelial and Metabolic Effects of Perindopril Combination With Indapamide Retard or Hydrochlorothiazide. *Kardiologiya*. 2014;54(11):25-9. (In Russ.) Семенкина А.А., Женацов А.В., Живилова Л.А. и др. Прямое сравнение сосудистых и метаболических эффектов комбинации периндоприла аргинина с индапамидом ретард или гидрохлоротиазидом. *Кардиология*. 2014;54(11):25-9. doi:10.18565/cardio.2014.11.25-29.

**Место электрокардиографии в диагностике кардиомиопатий и спортивного сердца**Чумакова О. С.<sup>1,2</sup>, Исаева М. Ю.<sup>2</sup>, Королева О. С.<sup>1</sup>, Затеищikov Д. А.<sup>1,2,3</sup>

В обзоре освещены возможности электрокардиографии в диагностике наиболее часто встречающихся заболеваний миокарда неишемического генеза, ассоциированных с повышенным риском внезапной сердечной смерти, особенно, в популяции молодых спортсменов.

**Ключевые слова:** электрокардиография, кардиомиопатии, спортивное сердце, внезапная смерть.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда (№ 20-15-00353).

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Чумакова О. С.\* — к.м.н., доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии; в.н.с. лаборатории генетики, ORCID: 0000-0003-2373-1183, Исаева М. Ю. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-3548-9937, Королева О. С. — к.м.н., ассистент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0001-5646-796X, Затеищikov Д. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, кардиологии

и функциональной диагностики с курсом нефрологии; зав. первичным сосудистым отделением; в.н.с. лаборатории генетики, ORCID: 0000-0001-7065-2045.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
chumakovaolga@bk.ru

АГ — артериальная гипертензия, АКМ — аритмогенная кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, МДЭД — мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМ — некомпактный миокард, ПЖ — правый желудочек, ПКМД — пояснично-конечностная мышечная дистрофия, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 16.07.2020  
Рецензия получена 31.07.2020  
Принята к публикации 01.08.2020



**Для цитирования:** Чумакова О. С., Исаева М. Ю., Королева О. С., Затеищikov Д. А. Место электрокардиографии в диагностике кардиомиопатий и спортивного сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4023. doi:10.15829/1560-4071-2020-4023

**Contribution of electrocardiography to the diagnosis of cardiomyopathies and athletic heart syndrome**Chumakova O. S.<sup>1,2</sup>, Isaeva M. Yu.<sup>2</sup>, Koroleva O. S.<sup>1</sup>, Zateyshchikov D. A.<sup>1,2,3</sup>

The review describes the role of electrocardiography in the diagnosis of the most common nonischemic myocardial diseases associated with an increased risk of sudden cardiac death, especially in youth sports.

**Key words:** electrocardiography, cardiomyopathies, athletic heart syndrome, sudden death.

**Relationships and Activities.** This study was carried out within the grant from the Russian Science Foundation (№ 20-15-00353).

<sup>1</sup>Central State Medical Academy, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow; <sup>2</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow; <sup>3</sup>City Clinical Hospital № 51, Moscow, Russia.

Chumakova O. S.\* ORCID: 0000-0003-2373-1183, Isaeva M. Yu. ORCID: 0000-0003-3548-9937, Koroleva O. S. ORCID: 0000-0001-5646-796X, Zateyshchikov D. A. ORCID: 0000-0001-7065-2045.

\*Corresponding author:  
chumakovaolga@bk.ru

Received: 16.07.2020 Revision Received: 31.07.2020 Accepted: 01.08.2020

**For citation:** Chumakova O. S., Isaeva M. Yu., Koroleva O. S., Zateyshchikov D. A. Contribution of electrocardiography to the diagnosis of cardiomyopathies and athletic heart syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4023. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4023

Электрокардиография (ЭКГ) остается самым доступным и хорошо воспроизводимым методом исследования сердца. Длительное время при заболеваниях миокарда неишемического генеза изменения на ЭКГ определяли как неспецифические. Исследования последних лет с применением современных технологий, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) и генетический анализ, позволили значи-

тельно продвинуться в понимании патологических процессов в миокарде и выделить специфические изменения на ЭКГ для некоторых из них. Привычные для ишемической болезни сердца или артериальной гипертензии (АГ) “рубцовые” и “ишемические” изменения на ЭКГ при кардиомиопатиях имеют другое происхождение и появляются вследствие нарушений микроциркуляции, интерстициального фи-

броза, беспорядочного расположения кардиомиоцитов или их фиброзно-жирового замещения, а также асимметричной гипертрофии, меняющей направленность оси QRS. Правильная интерпретация изменений на ЭКГ зачастую позволяет своевременно предположить истинный генез заболевания в рамках конкретного структурного фенотипа и задать правильный вектор для его подтверждения. В ряде случаев изменения на ЭКГ являются единственным фенотипическим проявлением наследственной болезни сердца [1], что делает метод незаменимым при семейном скрининге.

У атлетов, чаще динамических видов спорта (велоспорт, футбол, бег), длительные интенсивные физические нагрузки приводят к структурным и электрическим адаптационным изменениям, которые принято называть “спортивным сердцем” [2]. Эти изменения в большинстве случаев доброкачественные, но иногда могут совпадать с признаками кардиомиопатий, являющихся ведущей причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) молодых спортсменов [3]. Правильная интерпретация ЭКГ у лиц, активно занимающихся спортом, с одной стороны, может помочь “не пропустить” фатальное заболевание, а с другой — избежать неоправданной дисквалификации [3, 4].

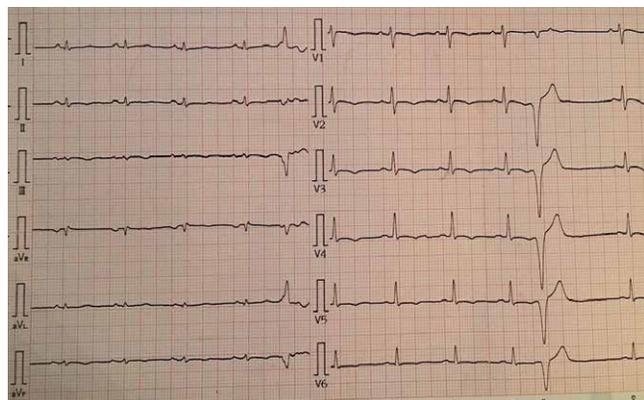
#### Аритмогенная кардиомиопатия

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМ), ранее определявшаяся как аритмогенная дисплазия только правого желудочка (ПЖ), является генетическим заболеванием миокарда ПЖ и/или левого (ЛЖ) желудочков, отличительный фенотипический признак которого — образование миокардиальных рубцов в виде фиброзного или фиброзно-жирового замещения кардиомиоцитов, которые служат субстратом для глобальной и/или локальной дисфункции миокарда и предрасполагают к фатальным желудочковым аритмиям [5]. Диагноз АКМ — собирательный и ставится по совокупности морфофункциональных и структурных изменений миокарда, выявленных при эхокардиографии (ЭхоКГ), МРТ, биопсии, ЭКГ покоя и суточного мониторинга ЭКГ, а также с учетом семейного и генетического анализа.

На ЭКГ при АКМ выделяют критерии, специфичные для преимущественного вовлечения ПЖ или ЛЖ, которые подразделяют на большие и малые [5]. Так, инверсии зубца Т в правых грудных отведениях (V1-V3) у взрослых людей при отсутствии полной блокады правой ножки пучка Гиса (ПНПГ) являются большим критерием ПЖ-варианта АКМ. Распространение инверсий зубца Т до V4-V6 свидетельствует о значительной дилатации и дисфункции ПЖ (рис. 1). В случае наличия полной блокады ПНПГ такие инверсии становятся менее специфичными и относятся к малым критериям ПЖ-варианта АКМ. Также всегда следует исключать заболевания, кото-

рые могут быть похожи на АКМ, такие как смещение сердца вследствие перикардитомии или деформации грудной клетки, перегрузка ПЖ объемом или давлением, саркоидоз сердца и миокардит [6].

Эпсилон-волна, ранее относившаяся к большим критериям АКМ, представляет собой воспроизводимый низкоамплитудный сигнал между окончанием комплекса QRS и началом зубца Т. За последние десять лет диагностическая ценность этого критерия была поставлена под сомнение из-за высокой вариабельности в его идентификации и интерпретации [7], и в обновленных критериях Падуа 2020г [5] эпсилон-волна отнесена к малому критерию ПЖ-варианта АКМ, так же как удлинение времени активации выводного отдела ПЖ (TAD, terminal activation delay)  $\geq 55$  мсек, представляющее собой интервал от пика

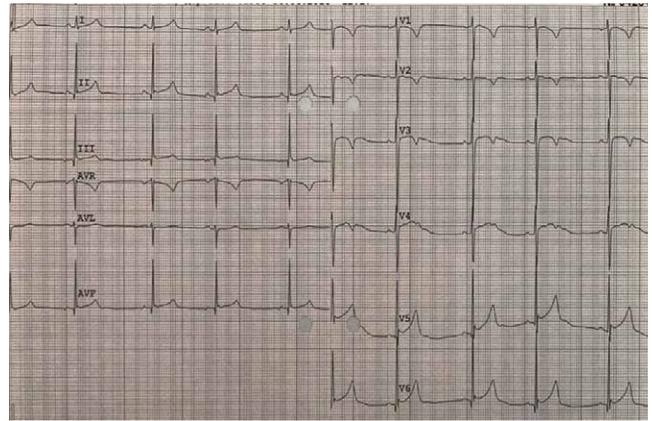
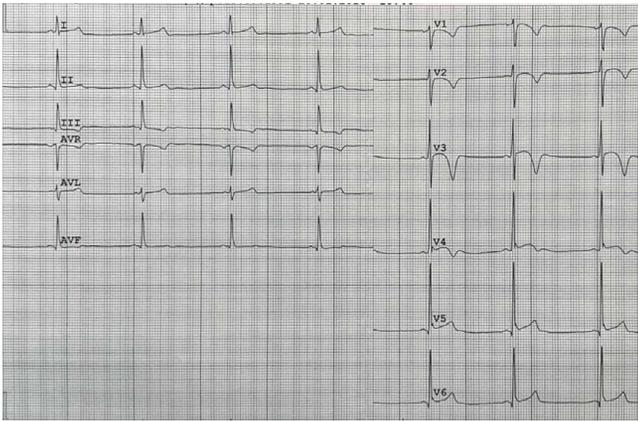


А

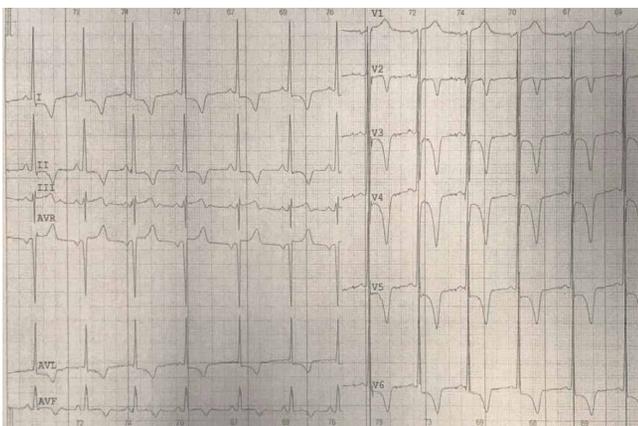


Б

Рис. 1. Больная 42 лет с бивентрикулярной АКМ, с преимущественным вовлечением ЛЖ. А. ЭКГ: низкий вольтаж QRS в стандартных и инверсии зубца Т в V1-V6 отведениях; частая желудочковая экстрасистолия с конфигурацией полной блокады ЛНПГ и верхней осью. Б. МРТ: расширение обоих желудочков, НМ ЛЖ.



**Рис. 2. А.** Спортсмен 24 лет, пятиборье, бессимптомный, ЭхоКГ, МРТ сердца, суточное мониторирование ЭКГ патологии не выявили. ЭКГ: инверсии зубца Т в V1-V3 с предшествующей >1 мм элевацией ST в точке J. **Б.** Спортсменка 35 лет, велоспорт, бессимптомная, без структурной патологии сердца. ЭКГ: инверсии зубца Т в V1-V3, изолированное увеличение вольтажа QRS.



**Рис. 3. Больной 34 лет с верхушечной формой семейной ГКМП. А.** ЭКГ: "гигантские" инверсии зубца Т в V2-V6, вольтажные признаки гипертрофии ЛЖ. **Б.** ЭхоКГ: гипертрофия верхушечных сегментов ЛЖ с формой полости ЛЖ в виде "туз пик".

зубца S до окончания QRS, включая R' в V1-V3 при отсутствии полной блокады ПНПГ.

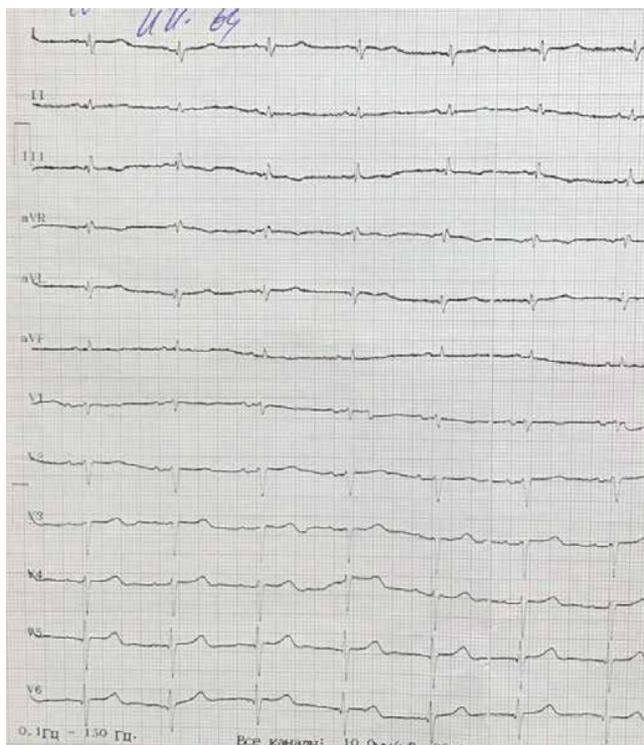
Низкий вольтаж QRS в стандартных отведениях (<5 мм) может свидетельствовать о вовлеченности ЛЖ при АКМ (рис. 1). Чувствительность этого критерия низкая (не более 30%), поэтому он считается малым для ЛЖ-варианта АКМ при отсутствии ожирения, эмфиземы или перикардального выпота [5]. Также к малым критериям ЛЖ-варианта АКМ отнесены инверсии зубца Т изолированно в боковых отведениях при отсутствии полной блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) [5]. Изолированный ЛЖ-вариант АКМ фенотипически не отличим от дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и зачастую подтверждается только генетическим анализом, выявляющим мутации в типичных для АКМ генах межклеточных контактов (десмосом).

Регистрация поздних потенциалов с помощью сигнал-усредненной ЭКГ не нашла широкого при-

менения в практике и более не используется для диагностики АКМ.

Желудочковая аритмия с конфигурацией полной блокады ЛНПГ и нижней осью, что указывает на ее происхождение из выводного отдела ПЖ, является малым критерием, а без нижней оси (из других отделов ПЖ) — большим критерием ПЖ-варианта АКМ [5] (рис. 1). Желудочковая аритмия с конфигурацией полной блокады ПНПГ является малым критерием ЛЖ-варианта АКМ [5].

Сходные с АКМ изменения миокарда, такие как значительное расширение ПЖ, пограничное снижение фракции выброса (ФВ) ПЖ и желудочковые аритмии, могут быть индуцированы регулярными физическими нагрузками у здоровых лиц [8, 9]. К физиологическим изменениям ПЖ на ЭКГ относят вольтажные критерии гипертрофии ПЖ, изолированную полную блокаду ПНПГ и отклонение электрической оси вправо. Высокочувствительная в отношении



А

АКМ инверсия зубца Т в правых грудных отведениях теряет свою специфичность в популяции спортсменов динамических видов спорта из-за достаточно большой распространенности (до 4% в отведениях V1-V3 и до 10% только в V1-V2) [2]. По нашим неопубликованным данным на основании анализа 619 ЭКГ спортсменов динамических видов спорта, инверсии зубца Т в V1-V3 без каких-либо значимых структурных изменений сердца встречаются в 1,9% случаев (рис. 2). Тем не менее, на сегодняшний день у белых спортсменов любые инверсии зубца Т в двух смежных отведениях, в т.ч. в V1-V3, расцениваются как патологические и требуют углубленного обследования и последующего наблюдения. У чернокожих спортсменов такие инверсии, в особенности, с элевацией сегмента ST с точкой J  $\geq 1$  мм, переведены в ранг доброкачественных [10]. Помимо инверсий зубца Т, заподозрить АКМ у спортсменов можно при регистрации желудочковых нарушений ритма и эпсилон-волн.

#### Гипертрофия ЛЖ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — самая частая наследственная патология сердца. У 60% больных ГКМП обусловлена мутациями в генах саркомера, комплексе сократительных белков кардиомиоцитов. У 5-10% под маской (фенокопии) ГКМП скрываются более редкие болезни накопления (Фабри, Данон, PRKAG2-кардиомиопатия), инфильтративные (амилоидоз, саркоидоз), митохондриальные, нейромышечные заболевания (атаксия Фри-



Б



В

рис. 4. Больная 64 лет с семейным транстиретиновым амилоидозом сердца. А. ЭКГ: вольтаж QRS низкий в стандартных и "нормальных", не соответствующий выраженности гипертрофии на ЭхоКГ, в грудных отведениях; регресс R в V1-V4. Б. ЭхоКГ: выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, расширение предсердий. В. Допплер-ЭхоКГ: рестриктивный тип диастолической дисфункции ЛЖ.

дрейха), мальформации (синдром Нунан), эндокринные кардиомиопатии. У оставшихся 30% больных причину ГКМП выяснить пока не удастся [11]. В отличие от АКМ, критерии диагноза ГКМП только морфологические: утолщение миокарда ЛЖ у взрос-

лых  $\geq 15$  мм ( $\geq 13$  мм при наличии родственника с ГКМП), которое не может быть объяснено другими состояниями, приводящими к перегрузке ЛЖ (АГ, аортальный стеноз) [12].

Изменения на ЭКГ, в основном, инверсии зубца Т или глубокие узкие (“кинжальные”) зубцы Q с положительным зубцом Т в нижних и боковых отведениях, регистрируются более чем у 90% больных с саркомерной ГКМП [13]. “Гигантские” ( $>10$  мм) симметричные зубцы Т, присутствующие обычно диффузно во всех грудных отведениях, указывают на выраженную гипертрофию верхушечных сегментов ЛЖ [14] (рис. 3). Псевдоинфарктные комплексы QS в грудных отведениях и полные блокады НПП встречаются при ГКМП нечасто и в основном после хирургической редукции межжелудочковой перегородки или при выраженном трансмуральном фиброзе на поздних стадиях заболевания [13]. Такие изменения более характерны для инфильтративных заболеваний [15, 16] (рис. 4).

Сочетание выраженной гипертрофии ЛЖ по данным визуальных методов исследования с нарушениями проводимости на ЭКГ всегда подозрительно в отношении фенокопий ГКМП. Так, укороченный интервал PQ должен наводить на мысль о болезнях накопления [17] или митохондриальные заболевания [1], а замедление AV-проведения позволяет думать об амилоидозе [15], саркоидозе [16] или более поздних стадиях болезней накопления и митохондриальных заболеваний [1, 13, 17].

У многих больных с ГКМП на ЭКГ регистрируются вольтажные критерии гипертрофии ЛЖ и только у 2% они не сопровождаются нарушениями реполяризации [18]. Если вольтаж выражен чрезмерно, то стоит заподозрить болезнь накопления [13]. Если же, напротив, вольтаж QRS снижен или “нормальный” при выраженной гипертрофии на ЭхоКГ (электро-механическое несоответствие), то следует заподозрить амилоидоз [15] (рис. 4).

У каждого 8-го больного с ГКМП регистрируется удлинение интервала QTc  $>480$  мсек, а у каждого 2-го  $>450$  мсек, что ассоциируется с риском ВСС и служит дополнительным аргументом для имплантации кардиовертера-дефибриллятора [13, 19].

Около 5-10% больных с фенотипом ГКМП имеют либо нормальную ЭКГ, либо изолированное увеличение вольтажа QRS. У таких больных болезнь дебютирует позже, симптомы выражены меньше и прогноз лучше [13, 20].

У спортсменов физиологическая гипертрофия не превышает 14 мм у мужчин [21] и 12 мм у женщин [22], тем не менее она всегда подозрительна в отношении дебюта ГКМП. Одним из самых характерных ЭКГ-признаков “спортивного сердца” является выраженное увеличение вольтажа QRS, которое часто ошибочно описывают как “гипертрофию ЛЖ”. В от-

личие от патологической гипертрофии на ЭКГ спортсменов нет сопутствующих нарушений реполяризации, поэтому умеренное утолщение стенок ЛЖ на ЭхоКГ в сочетании с изолированным увеличением вольтажа QRS свидетельствуют о физиологическом ремоделировании миокарда, а нарушения реполяризации в виде инверсий зубца Т  $\geq 1$  мм более чем в 2 смежных нижних (II и aVF) и, особенно, боковых (I, aVL, V5 или V6) отведениях указывают на возможную ГКМП [4].

Инверсии зубца Т в нижних и боковых отведениях регистрируются на ЭКГ спортсменов и в отсутствии структурных изменений сердца. Изолированные инверсии зубца Т в нижних отведениях встречаются у 2% белых и у 6% чернокожих здоровых спортсменов [13], что по частоте встречаемости значительно превышает наследственные заболевания сердца. По нашим неопубликованным данным на основании анализа 1435 ЭКГ спортсменов различных видов спорта, изолированные инверсии зубца Т в нижних отведениях встречаются в 1% случаев. Инверсии зубца Т в боковых отведениях считаются наиболее неблагоприятными, т.к. могут быть первым признаком кардиомиопатии [23]. К изменениям, подозрительным в отношении ГКМП у спортсменов, также относят: патологические зубцы Q ( $\geq 0,25$  от последующего зубца R или  $\geq 40$  мсек по ширине), депрессии сегмента ST  $\geq 0,5$  мм в  $\geq 2$  смежных отведениях, полную блокаду ЛНПП, неспецифическое расширение QRS  $\geq 140$  мсек и частую желудочковую экстрасистолию [4].

#### **Систолическая дисфункция ЛЖ**

ДКМП — синдром, характеризующийся систолической дисфункцией и дилатацией ЛЖ, которые не могут быть объяснены ишемической болезнью сердца или состояниями, приводящими к перегрузке ЛЖ (АГ, клапанная и врожденная патология сердца). Систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ  $<45\%$ ) без расширения его полости с 2016г классифицируется как “гипокинетическая недилатационная кардиомиопатия” [24].

ДКМП является самой этиологически гетерогенной кардиомиопатией. Около 40% случаев ДКМП относятся к наследственным вариантам [25], которые могут проявляться изолированным поражением сердца, в сочетании с нарушениями проводимости и некомпактным миокардом (НМ) или в рамках системных мышечных заболеваний. Среди последних наиболее часто фенотип ДКМП встречается при дистрофинопатиях (Дюшена и Бекера), поясно-конечностных мышечных дистрофиях (ПКМД) и прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса (МДЭД) [26]. Наследственные ДКМП возникают по причине мутаций в генах саркомера (титин), цитоскелета (дистрофин, десмин), клеточных мембран (ламин, ионные каналы) и органелл [25]. Приобре-

тенные формы ДКМП развиваются вследствие инфекций, аутоиммунных заболеваний, токсического (алкоголь, кокаин) или лекарственного (химиотерапия) поражения миокарда, дефицита микроэлементов, эндокринно-метаболических заболеваний и беременности [24]. Отдельно выделяют тахи-индуцированную кардиомиопатию — потенциально обратимое снижение систолической функции ЛЖ, развивающееся на фоне постоянной предсердной или желудочковой тахикардии [27]. Имеются данные, что больные с ненаследственными формами ДКМП имеют также генетический субстрат болезни [25, 28-30].

Изменения на ЭКГ выявляются более чем у 80% больных с ДКМП [31]. Самым частым, но неспецифичным отклонением является полная блокада ЛНПГ, которая иногда предшествует структурным изменениям сердца. Следует отличать истинную полную блокаду ЛНПГ от сочетания гипертрофии ЛЖ с блокадой передней ветви ЛНПГ. При полной блокаде ЛНПГ QRS  $\geq 140$  мсек (130 мсек для женщин), имеется зубурин в средней части QRS как минимум в двух из следующих отведений: V1, V2, V5, V6, I, aVL. Такая морфология ассоциирована с лучшими результатами ресинхронизирующей терапии [32]. Полная блокада ПНПГ при ДКМП встречается нечасто и, как правило, ассоциируется с мутациями в гене дистрофина [31].

Некоторые формы ДКМП имеют специфические отклонения на ЭКГ. Так, снижение вольтажа зубца Р или синдром слабости синусового узла с “выключенным” предсердием (atrial standstill) характерны для МДЭД [24], а синусовая брадикардия с эпизодами остановки синусового узла — для ламинопатий [31]. АВ-блокады ассоциированы с мутациями в генах ламина и Na-канала, МДЭД, десминопатиями и миотонической дистрофией [24, 26, 31], а из приобретенных форм ДКМП характерны для саркоидоза, болезни Чагаса, клещевого боррелиоза (болезни Лайма) и дифтерии [24, 31, 33]. Также при болезни Чагаса часто регистрируется полная блокада ПНПГ с блокадой передней ветви ЛНПГ [34].

“Рубцовые” изменения в нижних, задних и боковых отведениях характерны для дистрофинопатий, ПКМД и саркоидоза [1, 24]. У носителей мутаций в гене дистрофина также может регистрироваться высокий вольтаж зубца R в V1-V2 вследствие трансмуральных рубцов в заднебоковой стенке ЛЖ [31].

Вольтажные признаки гипертрофии ЛЖ при фенотипе ДКМП подозрительны в отношении декомпенсированного гипертонического сердца или конечной стадии ГКМП [35]. У значительной доли больных с ДКМП регистрируются инверсии зубца Т, которые, в отличие от ГКМП, менее глубокие, не связаны с вольтажными критериями гипертрофии ЛЖ и не являются специфичными [31]. Тем не менее, сочета-

ние инверсий зубца Т изолированно в левых или во всех грудных отведениях с низким вольтажом QRS в стандартных отведениях подозрительно в отношении изолированного ЛЖ-варианта или бивентрикулярной АКМ [24, 31, 35]. Интервал QT при ДКМП, как правило, не изменяется, за исключением его укорочения при первичном дефиците карнитина [36] или удлинения при токсическом действии антрациклина [31]. Как и при ГКМП, ~10% больных с фенотипом ДКМП имеют нормальную ЭКГ [35].

У каждого 10-го спортсмена динамических видов спорта развивается значительное расширение ЛЖ со снижением ФВ (<52%), что создает “серую зону” по ДКМП [21]. Такое ремоделирование ЛЖ в сочетании с выраженной брадикардией и/или значительным удлинением интервала PQ (до 400 мсек), которые характерны для “спортивного сердца”, затрудняет дифференциальный диагноз с ДКМП. Наличие у спортсменов нарушений AV-проводимости высоких степеней, полной блокады ЛНПГ, нарушений реполяризации в боковых отведениях, патологических зубцов Q или желудочковых нарушений ритма в сочетании со сниженной ФВ ЛЖ всегда подозрительны в отношении патологической кардиомиопатии [4].

#### **Гипертрабекулярность/НМ ЛЖ**

Синдром НМ характеризуется выраженной трабекулярностью ЛЖ с глубокими сообщающимися с полостью ЛЖ межтрабекулярными пространствами, и клинически ассоциирован с сердечной недостаточностью, желудочковыми аритмиями и системными тромбоэмболиями [37]. Благодаря широкому распространению МРТ, морфологические критерии НМ стали выявляться достаточно часто (до 15%) в общей популяции [38], что сделало очевидным необходимость дифференцировать истинный синдром НМ, вызываемый мутациями в генах саркомера, цитоскелета, митохондрий, клеточных мембран и других [39], от доброкачественной гипертрабекулярности ЛЖ. ЭКГ может помочь в этом дифференциальном диагнозе. Так, появление на ЭКГ синдрома ранней реполяризации желудочков переводит гипертрабекулярность ЛЖ в “серую зону” по НМ, а регистрация полной блокады ЛНПГ, патологических зубцов Q или инверсий зубца Т указывает на высокий риск патологического НМ [37].

В популяции спортсменов избыточная трабекулярность достаточно распространена вследствие повышенной преднагрузки на ЛЖ во время физической активности, которая демаскирует трабекулы и делает их более выраженными [40]. Этим же механизмом объясняют значимо большую распространенность НМ среди больных с хронической анемией и беременных [41, 42]. Большинство спортсменов с гипертрабекулярностью ЛЖ имеют доброкачественное изолированное увеличение вольтажа QRS или синдром ранней реполяризации

Таблица 1

**Специфические признаки кардиомиопатий на ЭКГ покоя**

Фенотип	ЭКГ-изменения	Предположительный диагноз
Расширение/нарушение сократимости ПЖ	инверсии Т в V1-V3	большой критерий ПЖ-АКМ
	инверсии Т в V1-V4(V6)	значительное вовлечение ПЖ
	ε-волна в V1-V2	малый критерий ПЖ-АКМ
	TAD ≥55 мсек в V1-V3	малый критерий ПЖ-АКМ
	↓ QRS в стандартных отведениях	бивентрикулярная АКМ
Гипертрофия ЛЖ	инверсии Т в V4-V6/I, aVL	бивентрикулярная АКМ
	укорочение PQ	Фабри, Данон, Помпе, PRKAG2, митохондриальные заболевания
	AV-блокады	амилоидоз, поздняя стадия Фабри, Данон, острый миокардит
	↑↑ вольтажа QRS	Данон, Помпе
	↓ или "нормальный" вольтаж QRS	амилоидоз
Систолическая дисфункция ЛЖ	резкое отклонение оси QRS вправо	синдром Нунав
	↓ P/atrial standstill	МДЭД 1 и 2 тип
	синусовая брадикардия	ламинопатия
	укорочение PQ	DMD
	AV-блокады	саркоидоз, ламинопатия, МДЭД, миотоническая дистрофия, десминопатия, болезнь Чагаса, дифтерия, клещевой боррелиоз
	Q/QS в ниже-боковых отведениях	DMD, BMD, саркоидоз, ПКМД
	↓ QRS	ЛЖ-АКМ
	полная блокада ПНПГ	DMD, болезнь Чагаса (+ блокада передней ветви ЛНПГ)
	инверсии Т в V1-V6	ЛЖ- или бивентрикулярная АКМ
	Гипертрабекулярность ЛЖ	полная блокада ЛНПГ
патологические Q		
инверсии Т		

**Сокращения:** АКМ — аритмогенная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, МДЭД — мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, НМ — некомпактный миокард, ПЖ — правый желудочек, ПКМД — поясно-конечностная мышечная дистрофия, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, atrial standstill — “выключенное” предсердие, BMD (Becker muscular dystrophy) — мышечная дистрофия Бекера, DMD (Duchenne muscular dystrophy) — мышечная дистрофия Дюшена, TAD (terminal activation delay) — удлинение времени активации.

желудочков. Тем не менее, у небольшой части (0,9%) регистрируются инверсии зубца Т и снижение систолической функции ЛЖ, что следует трактовать как патологию [43].

**Заключение**

Высокая вариабельность клинического течения кардиомиопатий затрудняет постановку точного диагноза и стратификацию риска ВСС. Отклонения от нормы на ЭКГ могут помочь предположить происхождение структурных изменений миокарда неишемического генеза и тем самым сократить время до постановки диагноза, выделить больных с особо агрессивными генетическими формами, которым требуется установка имплантируемого кардиовертера-дефи-

бриллятора, или своевременно начать специфическую терапию. Среди большого количества бессимптомных здоровых спортсменов ЭКГ позволяет выделять тех, кто требует более тщательного наблюдения в связи с риском развития кардиомиопатии и ВСС. Повышение уровня знаний в области интерпретации ЭКГ при кардиомиопатиях позволит улучшить выявляемость, лечение и прогноз таких больных. Сводные данные по специфическим изменениям на ЭКГ при кардиомиопатиях представлены в таблице 1.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда (№ 20-15-00353).

**Литература/References**

- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013;34(19):1448-58. doi:10.1093/eurheartj/ehs397.
- Brosnan M, La Gerche A, Kalman J, et al. Comparison of frequency of significant electrocardiographic abnormalities in endurance versus nonendurance athletes. Am J Cardiol. 2014;113(9):1567-73. doi:10.1016/j.amjcard.2014.01.438.
- Corrado D, Basso C, Rizzoli G, et al. Does Sports Activity Enhance the Risk of Sudden Death in Adolescents and Young Adults? JACC. 2003;42(11):1959-63. doi:10.1016/j.jacc.2003.03.002.
- Sharma S, Drezner JA, Baggish A, et al. International Recommendations for Electrocardiographic Interpretation in Athletes. J Am Coll Cardiol. 2017;69(8):1057-75. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.015.
- Corrado D, Marra MP, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. Int J Cardiol. 2020. doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
- Quarta G, Husain SI, Flett AS, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy mimics: role of cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2013;15:16. doi:10.1186/1532-429X-15-16.
- Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, et al. High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: Implications for diagnosis of arrhythmogenic right

- ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm*. 2016;13(1):208-16. doi:10.1016/j.hrthm.2015.08.031.
8. La Gerche A, Claessen G, Dymarkowski S, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction is associated with ventricular arrhythmias in endurance athletes. *Eur Heart J*. 2015;36(30):1998-2010. doi:10.1093/eurheartj/ehv202.
  9. Zaidi A, Ghani S, Sharma R, et al. Physiological right ventricular adaptation in elite athletes of African and Afro-Caribbean origin. *Circulation*. 2013;127(17):1783-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000270.
  10. Finocchiaro G, Papadakis M, Dhutia H, et al. Electrocardiographic differentiation between 'benign T-wave inversion' and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace*. 2019;21(2):332-8. doi:10.1093/eurpace/euy179.
  11. Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):553-76. doi:10.1002/ejhf.1461.
  12. Elliott PM, Anastasakis A, Borgers MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
  13. Finocchiaro G, Sheikh N, Biagini E, et al. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2020;17(1):142-51. doi:10.1016/j.hrthm.2019.07.019.
  14. Dumont CA, Monserrat L, Soler R, et al. Interpretation of electrocardiographic abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2006;27(14):1725-31. doi:10.1093/eurheartj/ehl101.
  15. Bart NK, Thomas L, Korczyk D, et al. Amyloid Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2020;29(4):575-83. doi:10.1016/j.hlc.2019.11.019.
  16. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, et al. Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):411-21. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.605.
  17. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, et al. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(2):186-97. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.029.
  18. Calore C, Melacini P, Pelliccia A, et al. Prevalence and clinical meaning of isolated increase of QRS voltages in hypertrophic cardiomyopathy versus athlete's heart: relevance to athletic screening. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):4494-7. doi:10.1016/j.ijcard.2013.06.123.
  19. Patel SI, Ackerman MJ, Shamoun FE, et al. QT prolongation and sudden cardiac death risk in hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. 2019;74(1):53-8. doi:10.1080/00015385.2018.1440905.
  20. McLeod CJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, et al. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(3):229-33. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.071.
  21. Abergel E, Chatellier G, Hagege AA, et al. Serial left ventricular adaptations in world-class professional cyclists: implications for disease screening and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):144-9. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.057.
  22. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, et al. Athlete's heart in women. Echocardiographic characterization of highly trained elite female athletes. *JAMA*. 1996;276(3):211-5. doi:10.1001/jama.276.3.211.
  23. Pelliccia A, Di Paolo FM, Quattrini FM, et al. Outcomes in athletes with marked ECG repolarization abnormalities. *N Engl J Med*. 2008;358(2):152-61. doi:10.1056/NEJMoa060781.
  24. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1850-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv727.
  25. Lamounier Junior A, Ferrari F, Max R, et al. Importance of Genetic Testing in Dilated Cardiomyopathy: Applications and Challenges in Clinical Practice. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(2):274-81. doi:10.5935/abc.20190144.
  26. Arbustini E, Di Toro A, Giuliani L, et al. Cardiac Phenotypes in Hereditary Muscle Disorders: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(20):2485-506. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2182.
  27. Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart*. 2017;103(19):1543-52. doi:10.1136/heartjnl-2016-310391.
  28. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic Variants Associated With Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;140(1):31-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934.
  29. Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2016;374(3):233-41. doi:10.1056/NEJMoa1505517.
  30. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2293-302. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.462.
  31. Finocchiaro G, Merlo M, Sheikh N, et al. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2020. doi:10.1002/ejhf.1815.
  32. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2011;107(6):927-34. doi:10.1016/j.amjcard.2010.11.010.
  33. Nery PB, Beanlands RS, Nair GM, et al. Atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis in middle-aged adults. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(8):875-81. doi:10.1111/jce.12401.
  34. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(12):e169-e209. doi:10.1161/CIR.0000000000000599.
  35. Merlo M, Zaffalon D, Stolfo D, et al. ECG in dilated cardiomyopathy: specific findings and long-term prognostic significance. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20(7):450-8. doi:10.2459/JCM.0000000000000804.
  36. Perin F, Rodriguez-Vazquez Del Rey MDM, Carreras-Blesa C, et al. Dilated Cardiomyopathy With Short QT Interval Suggests Primary Carnitine Deficiency. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(12):1074-5. doi:10.1016/j.rec.2017.09.004.
  37. Vergani V, Lazzeroni D, Peretto G. Bridging the gap between hypertrabeculation phenotype, noncompaction phenotype and left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020;21(3):192-9. doi:10.2459/JCM.0000000000000924.
  38. Weir-McCall JR, Yeap PM, Papagiorcopolo C, et al. Left Ventricular Noncompaction: Anatomical Phenotype or Distinct Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2157-65. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.054.
  39. van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):711-22. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.019.
  40. D'Ascenzi F, Pelliccia A, Natali BM, et al. Exercise-induced left-ventricular hypertrabeculation in athlete's heart. *Int J Cardiol*. 2015;181:320-2. doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.203.
  41. Gati S, Papadakis M, Papamichael ND, et al. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. *Circulation*. 2014;130(6):475-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008554.
  42. Gati S, Papadakis M, Van Niekerk N, et al. Increased left ventricular trabeculation in individuals with sickle cell anaemia: physiology or pathology? *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1658-60. doi:10.1016/j.ijcard.2013.03.039.
  43. Gati S, Chandra N, Bennett RL, et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart*. 2013;99(7):506. doi:10.1136/heartjnl-2012-303418.

## Comprehensive Echocardiographic Assessment of the Right Ventricular Performance: beyond TAPSE and Fractional Area Change

Elena Surkova<sup>1</sup>, Attila Kovács<sup>2</sup>

Right ventricular (RV) performance is an important predictor of adverse events and mortality in patients with cardiovascular diseases. Echocardiography is the first-choice imaging modality for the assessment of RV systolic function, however conventional two-dimensional echocardiographic parameters have important limitations and under specific conditions poorly correlate with the gold-standard imaging modality, cardiac magnetic resonance. Recent advances in novel echocardiography techniques, including three-dimensional echocardiography and two-dimensional speckle-tracking echocardiography opened new era in RV imaging enabling more accurate and reproducible assessment of RV performance thus providing deeper insight into the pathophysiology of this intriguing cardiac chamber. In this comprehensive review authors summarize the state-of-the-art echocardiographic approach to the assessment of the RV systolic function with specific emphasis on modern techniques, their advantages, limitations and pitfalls in the various clinical settings.

**Key words:** echocardiography, right ventricle, speckle tracking strain echocardiography, systolic function, three-dimensional echocardiography.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Royal Brompton Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>2</sup>Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary.

Elena Surkova\* — Senior Clinical Fellow in Adult Congenital Heart Disease and Echocardiography, Department of Echocardiography, ORCID: 0000-0001-5334-8551, Attila Kovács — Assistant Professor, ORCID: 0000-0003-2320-6434.

\*Corresponding author:

E. Surkova@rbht.nhs.uk

2DE — two-dimensional echocardiography, 2DSTE — two-dimensional speckle tracking echocardiography, 3DE — three-dimensional echocardiography, CMR — cardiac magnetic resonance, EF — ejection fraction, FAC — fractional area change, LV — left ventricle, RV — right ventricle, RVOT — right ventricular outflow tract, S' — systolic velocity across lateral segment of tricuspid annulus by tissue Doppler, TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion.

**Received:** 18.08.2020

**Revision Received:** 26.08.2020

**Accepted:** 28.08.2020



**For citation:** Surkova E, Kovács A. Comprehensive Echocardiographic Assessment of the Right Ventricular Performance: beyond TAPSE and fractional area change. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4067. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4067

## Современные эхокардиографические подходы к комплексной оценке функции правого желудочка

Surkova E, Kovács A.

Функция правого желудочка (ПЖ) является важным предиктором развития сердечно-сосудистых событий и смертности. Эхокардиография — это метод визуализации первой линии при оценке систолической функции ПЖ, однако стандартные параметры двухмерной эхокардиографии имеют ограничения и при определенных условиях плохо коррелируют с данными магнитно-резонансной томографии сердца, являющейся золотым стандартом визуализации. Последние достижения в разработке новых методов эхокардиографии, включая трехмерную эхокардиографию и двухмерную спекл-трекинг (speckle tracking) эхокардиографию, открыли новую эру в визуализации ПЖ. Такие методы обеспечивают более точную и воспроизводимую оценку показателей ПЖ, тем самым позволяя более подробно изучить патофизиологию его поражений. В настоящем обзоре обобщена информация об актуальных эхокардиографических подходах к оценке систолической функции правого желудочка с особым акцентом на современные методы, их преимущества, ограничения и подводные камни, которые могут встретиться в различных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** эхокардиография, правый желудочек, спекл-трекинг эхокардиография, систолическая функция, трехмерная эхокардиография.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Royal Brompton Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, Великобритания; <sup>2</sup>Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapest, Венгрия.

Elena Surkova\* — Senior Clinical Fellow in Adult Congenital Heart Disease and Echocardiography, Department of Echocardiography, ORCID: 0000-0001-5334-8551, Attila Kovács — Assistant Professor, ORCID: 0000-0003-2320-6434.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E. Surkova@rbht.nhs.uk

**Рукопись получена** 18.08.2020

**Рецензия получена** 26.08.2020

**Принята к публикации** 28.08.2020

**Для цитирования:** Surkova E, Kovács A. Современные эхокардиографические подходы к комплексной оценке функции правого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4067. doi:10.15829/1560-4071-2020-4067

## Introduction

Over the last few decades the right ventricle (RV) gained recognition as a key player in cardiac (patho-) physiology and independent predictor of adverse events and mortality in patients with heart failure, pulmonary hypertension, coronary artery disease, left ventricular (LV) dysfunction, congenital heart disease, respiratory distress syndrome, and even in general population of patients undergoing clinically indicated transthoracic echocardiography [1-4]. Precise evaluation of the RV performance is considered crucially important but challenging task due to RV complex geometry and myocardial fiber architecture, prominent trabeculation and its sensitivity to loading conditions.

Being widely available, safe, and relatively inexpensive imaging modality suitable for various clinical settings, echocardiography remains a cornerstone in the RV assessment. However, conventional echocardiographic parameters of the RV systolic function, although being commonly used in clinical routine, have a number of important limitations, under specific conditions poorly correlate with a gold-standard imaging modality — cardiac magnetic resonance (CMR) [5, 6], and can be misleading. Introduction of novel echocardiographic techniques, such as three-dimensional echocardiography (3DE) and two-dimensional speckle-tracking echocardiography (2DSTE) helped to achieve a level of accuracy in the assessment of RV comparable to that obtained by CMR [7, 8].

This manuscript provides the state-of-the-art review of currently available echocardiographic techniques for the assessment of the RV systolic function with an emphasis on their advantages, limitations and pitfalls, and a practical approach for a comprehensive assessment of the RV performance in various clinical scenarios.

### Main mechanisms of RV contraction

The following key mechanisms are responsible for the RV pump function: (1) shortening in the longitudinal axis with traction of the tricuspid valve towards the apex; (2) inward motion of the RV free wall; (3) bulging of the interventricular septum into the RV cavity during the LV contraction and stretching the RV free wall over the septum; and (4) contraction of the right ventricular outflow tract (RVOT) [9]. Evaluation of all these components is crucial for an accurate assessment of the RV systolic function and mechanics.

Understanding the complexity of the RV contraction patterns as well as advantages and limitations of the different echocardiographic techniques are key factors in choosing the most appropriate diagnostic parameters relevant to the clinical scenario and of utmost importance for a comprehensive evaluation of RV performance.

### RV systolic function: beyond surrogate parameters

The RV systolic dysfunction is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in various conditions [2, 10, 11]. In the absence of a single reliable

measure in conventional echocardiography, a number of surrogate echocardiographic parameters of RV performance (such as tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), peak S wave velocity of the lateral tricuspid annulus by tissue Doppler imaging (S'), RV fractional area change (FAC), and RV myocardial performance index) have been introduced for clinical use. Their abnormality thresholds, as well as main strengths and limitations are summarized in Table 1. Despite most of them being fast and easy to use, they often do not provide objective information about the global RV systolic function but measure only part of the complex RV contraction. Subsequently, multiparametric approach is highly recommended while assessing the RV systolic function by conventional echocardiography, and the situations when there is a discrepancy between conventional parameters of RV systolic function are not rare in routine clinical practice.

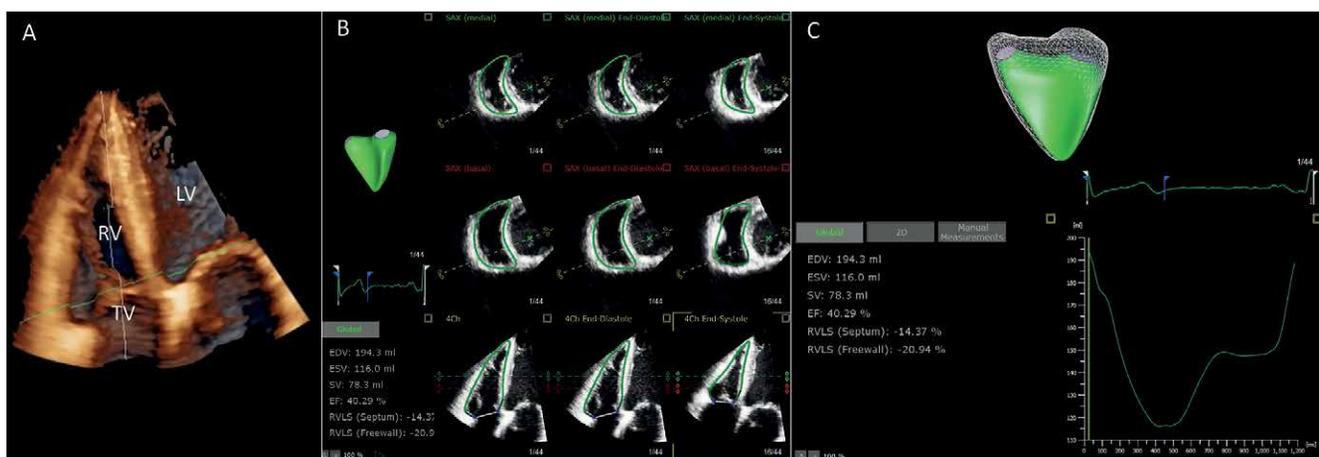
Importantly, only RV ejection fraction (EF) provides an adequate assessment of true global RV pump function, and 3DE remains the sole echocardiographic technique capable of direct measurement of RV end-diastolic and end-systolic volumes and reliable calculation of RV EF. Unlike two-dimensional echocardiography (2DE), it enables full volume 3DE datasets acquisition derived from either a single beat capture or few consecutive multibeat volumes stitched together with higher temporal and spatial resolution, which can be postprocessed using dedicated software packages to obtain the mapping of the RV endocardial surface and the measurements of the RV volumes and EF (Fig. 1). 3DE-derived RV volumes closely correlate (but slightly underestimate) with CMR-derived RV volumes both in children and adults [12-15], and with volumes obtained during cardiac catheterization by volumetric thermodilution method [16]. In the recent meta-analysis exploring the accuracy of different imaging modalities (2DE, 3DE, radionuclide ventriculography, computed tomography, gated single-photon emission computed tomography, and invasive cardiac cineventriculography) for the RV EF assessment using CMR as reference method, 3DE has proven to be the most reliable technique, overestimating the RV EF only by 1,16% with the lowest limits of agreement (from -0,59 to 2,92%) [17]. Importantly, as many other parameters of systolic function, RV EF is sensitive to significant RV volume- or pressure overload and should always be considered in the context of RV loading conditions. Reference values for 3DE RV volumes and EF including age-, body size-, and sex-specific reference values based on large cohort studies of healthy volunteers has recently become available [18, 19]. Current chamber quantification guidelines for the first time included recommendations for 3DE analysis of the RV and cut-off values for RV volumes and EF (Table 2) specifying RV EF >45% as the lower limits of normal [20]. In the recent study, partition values of the RV EF to classify RV systolic dysfunction as mild (40-45%),

Table 1

**Normal values for conventional echocardiographic parameters in assessing systolic function of the RV [20]**

Parameter	Abnormality threshold	Advantages	Limitations	Essential for correct use
TAPSE (mm)	<17	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Easy to obtain</li> <li>— Less dependent on image quality</li> <li>— Established prognostic value</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Reflects only the longitudinal function</li> <li>— Neglects the contribution of the interventricular septum and the RVOT</li> <li>— Angle and load dependent</li> <li>— Uses extracardiac reference point</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Good alignment</li> <li>— Cannot be used in patients post pericardiectomy/cardiac surgery</li> </ul>
Pulsed wave Tissue Doppler S' wave (cm/sec)	<9,5	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Easy to perform</li> <li>— Reproducible</li> <li>— Validated against radionuclide EF</li> <li>— Established prognostic value</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Reflects only the longitudinal function</li> <li>— Neglects the contribution of the interventricular septum and the RVOT</li> <li>— Angle and load dependent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Good alignment</li> <li>— Not fully representative of RV global function, particularly after cardiac surgery</li> </ul>
FAC (%) FAC=(EDA+ESA)/EDA	<35	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Reflects both longitudinal and radial components of RV contraction</li> <li>— Established prognostic values</li> <li>— Correlates with RV EF by CMR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Requires good endocardial border delineation</li> <li>— Neglects the contribution of RVOT to overall function</li> <li>— Only fair inter-observer reproducibility</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Sufficient image quality (endocardial delineation)</li> </ul>
Pulsed wave Doppler RIMP RIMP=(TCO-ET)/ET	>0,43	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Established prognostic value</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Requires matching for R-R intervals when measurements are performed on separate recordings</li> <li>— Unreliable when RA pressure is elevated</li> <li>— Limited use in normal RV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Regular heart rhythm</li> <li>— Sufficient Doppler signal</li> </ul>
Tissue Doppler RIMP RIMP=(IVRT+IVCT)/ET	>0,54	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Less affected by heart rate</li> <li>— Single-beat recording with no need for R-R interval matching</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Unreliable when RA pressure is elevated</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Good alignment</li> </ul>

**Abbreviations:** CMR — cardiac magnetic resonance, EDA — end-diastolic area, EF — ejection fraction, ESA — end-systolic area, ET — ejection time, FAC — fractional area change, IVRT — isovolumic relaxation time, IVCT — isovolumic contraction time, IVS — interventricular septum, RA — right atrium, RIMP — right ventricular index of myocardial performance, RV — right ventricle, RVOT — right ventricular outflow tract, TAPSE — tricuspid annulus peak systolic velocity, TCO — tricuspid closure — opening time.



**Figure 1.** 3DE analysis of full volume data set of the RV obtained from the RV-focused apical four-chamber view with adjusted depth and volume width to encompass the entire RV. **(A)** Volume rendering demonstrating the RV anatomy; **(B)** Semiautomatic identification of the RV endocardial surface in end-diastole and end-systole; **(C)** Final result of the 3DE volumetric analysis of the RV with the surface rendered 3D model of the RV (green model) combining the wire-frame (white cage) display of the end-diastolic volume. Surface rendered dynamic model changes its size and shape throughout the cardiac cycle enabling the visual assessment of the RV dynamics and quantitation of RV volumes and EF.

**Abbreviations:** EDV — end-diastolic volume, EF — ejection fraction, ESV — end-systolic volume, LV — left ventricle, RV — right ventricle, SV — stroke volume, TV — tricuspid valve.

moderate (30–40%) or severe (<30%) have been introduced and their prognostic value validated [21].

Figures 2 and 3 provide two practical examples of an added value of the 3DE volumetric analysis of the RV in routine clinical practice. Despite normal value of TAPSE in a patient with pulmonary hypertension (Fig. 2), global systolic function was reduced due to a significantly impaired radial contraction of the RV free wall and flattening of the interventricular septum (which was not taken into account by TAPSE but reflected by FAC). Conversely, in a patient with repaired Tetralogy of Fallot (Fig. 3), TAPSE and S' were reduced post cardiac surgery, however the radial contraction appeared preserved (FAC >35%), however the global RV EF was still impaired due to dilated and akinetic RVOT which was not included neither in TAPSE nor in FAC measurements.

Important limitations of 3DE assessment of the RV volumes and EF include dependency on image quality,

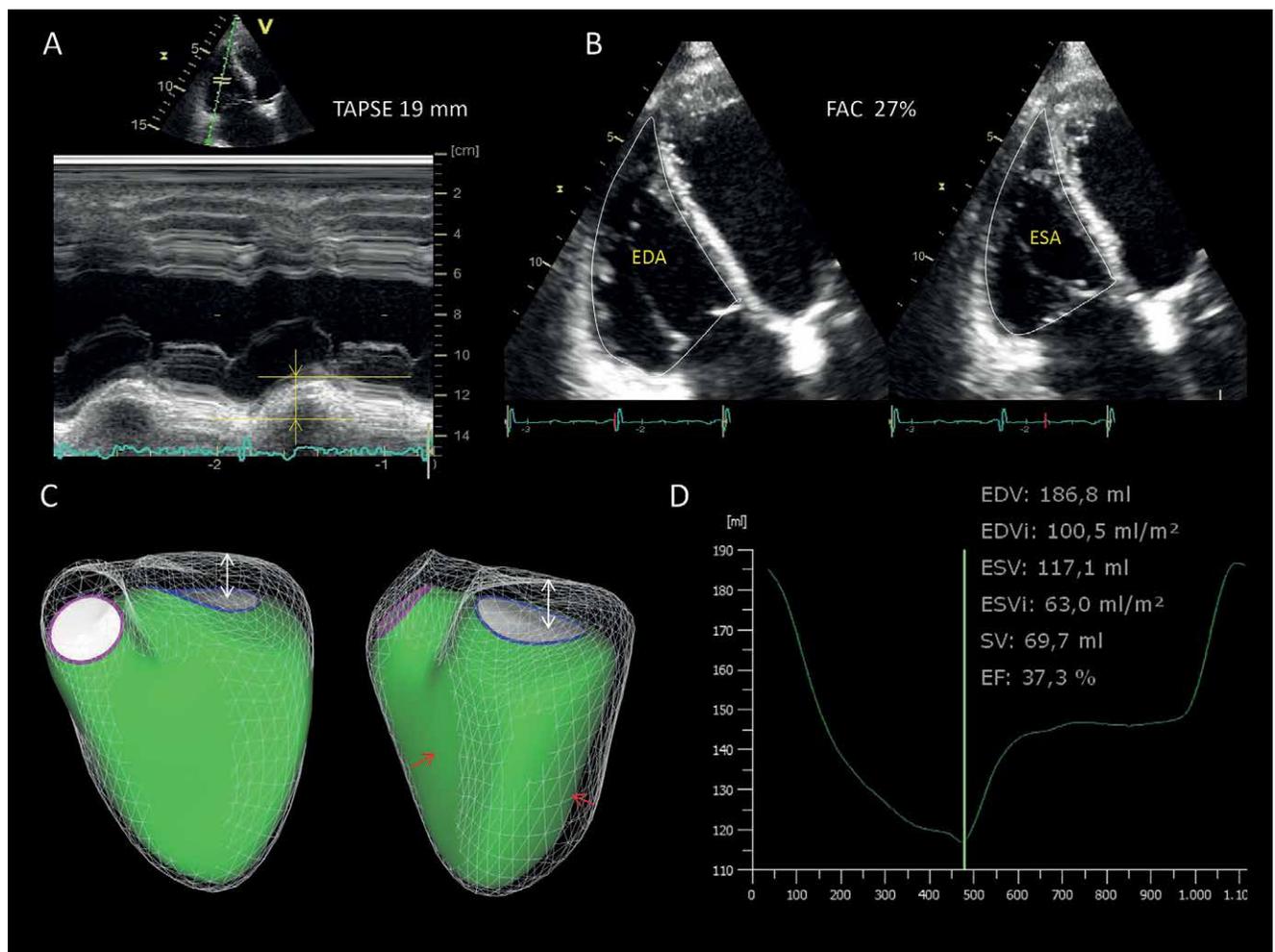
with suboptimal imaging affecting the accuracy of the analysis, especially on a stage of identification of the endocardial surface. Other potential limitations are incomplete visualization of the whole cardiac chamber

**Table 2**

**Normal values for 3DE-derived RV volumes and EF [20]**

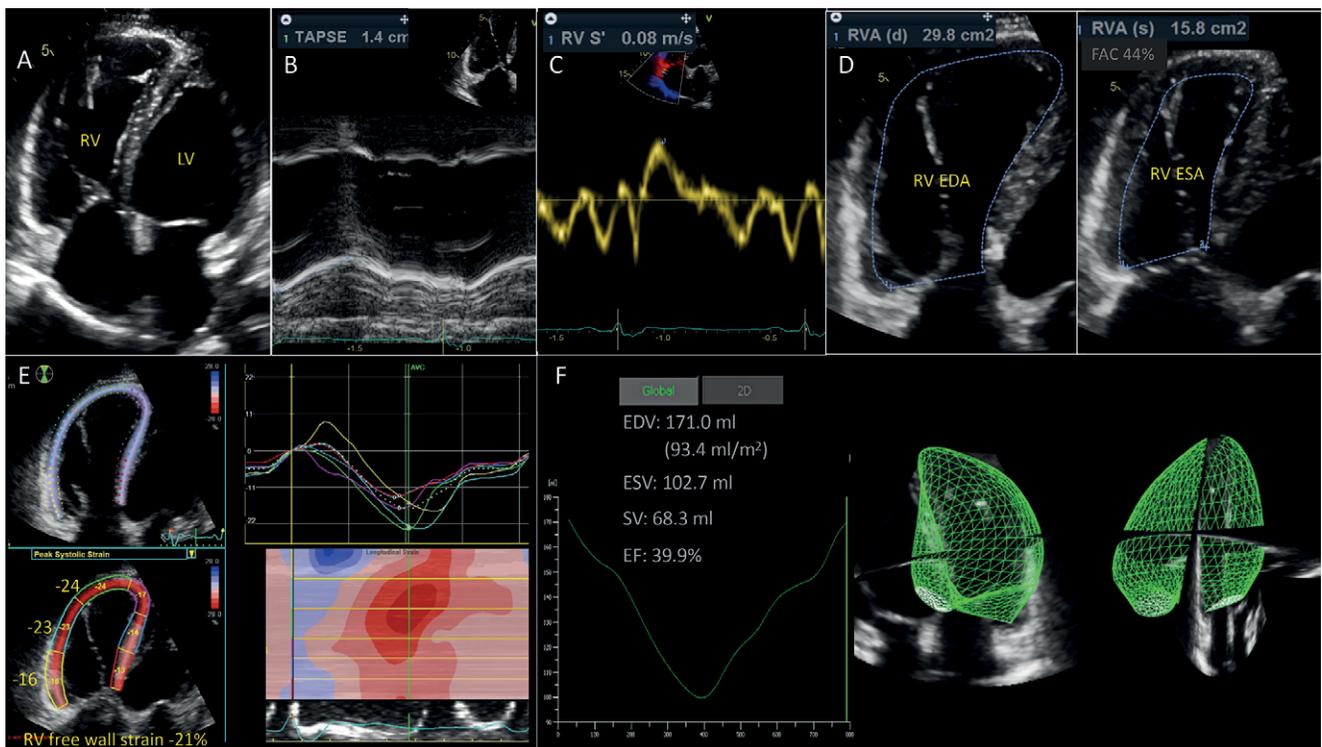
Dimension	Normal values (mean±SD)	Abnormality threshold
EDVi (ml/m <sup>2</sup> )		
Men	61±13	>87
Women	53±10,5	>74
ESVi (ml/m <sup>2</sup> )		
Men	27±8,5	>44
Women	22±7	>36
EF (%)	58±6,5	<45

**Abbreviations:** 3DE — three-dimensional echocardiography, EDVi — index of end-diastolic volume, EF — ejection fraction, ESVi — index of end-systolic volume, RV — right ventricle, SD — standard deviation.



**Figure 2.** Echocardiographic assessment of the RV systolic function in a patient with pulmonary hypertension. There is a discrepancy between values of two conventionally used parameters of RV performance (Normal TAPSE — Panel A, and reduced FAC — Panel B). Panel C shows the surface rendered 3D model of the RV at end systole (green model) combining the white wire-frame representing the end-diastolic volume. It's clearly seen that the longitudinal contraction is preserved (white arrows), but radial is significantly impaired (red arrows) due to reduced RV free wall motion and flattening of the interventricular septum. Panel D demonstrates the final result of 3DE volumetric analysis of the RV with reduced RV EF (37%).

**Abbreviations:** EDA — end-diastolic area, EDV — end-diastolic volume, EF — ejection fraction, ESA — end-systolic area, ESV — end-systolic volume, FAC — fractional area change, SV — stroke volume, TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion.



**Figure 3.** Echocardiographic assessment of the RV systolic function in an adult patient with repaired Tetralogy of Fallot. (A) Four-chamber view showing abnormal shape of the RV and dilated RV compared to the LV size. There is again a discrepancy between values of conventionally used parameters of RV performance: reduced TAPSE and S' (Panels B and C), frequently seen in patients post cardiac surgery, but normal FAC (Panel D). However, when the 3DE volumetric analysis was performed (Panel E), the RV EF was reduced due to dilated and akinetic RVOT which was not taken into account neither in TAPSE nor in S' or FAC measurements.

**Abbreviations:** EDA — end-diastolic area, EDV — end-diastolic volume, EF — ejection fraction, ESA — end-systolic area, ESV — end-systolic volume, FAC — fractional area change, SV — stroke volume, TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion.

including RVOT in case of severe RV dilation, possible dropout artefacts of the RV anterior wall, need for regular heart rate and patients' cooperation in case of multibeam acquisition. However, specific advantages of 3DE over other imaging modalities including its portability, absence of ionizing radiation, and the ability to examine patients with intracardiac devices, as well as recent technological advances, such as single-beat 3DE data acquisition with high volume rate and availability of the software packages for the volumetric analysis of the RV on board of the echocardiographic scanners, make 3DE one of the most versatile technique to assess the RV performance.

Although acquisition of good quality 3DE full volume dataset of the RV and quantification of the RV volumes and EF requires certain level of training and expertise, in echocardiographic laboratories with appropriate 3D platforms and experience 3DE-derived RV EF should be considered a method of choice for assessment of the RV systolic function [20].

#### Role and relative contribution of different components of the RV systolic function

As mentioned above, global RV performance is a result of a complex interplay between different wall motion components. Traditionally, it was believed that the longi-

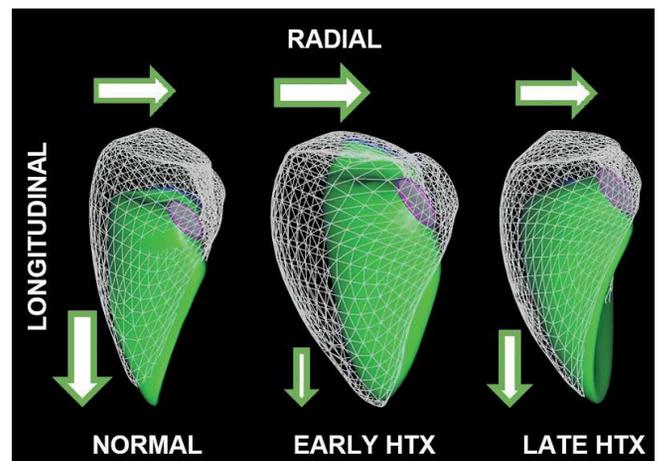
tudinal contraction is far the major contributor to RV function and therefore, its assessment by echocardiography is adequate by such parameters that solely refer to longitudinal shortening (TAPSE, S', longitudinal strain). However, the implementation of 3DE enabled more granular understanding of RV shape and mechanics [22]. A recent study revealed that the inward motion of the free wall (radial shortening, the so-called „bellows effect”) and interestingly, the anteroposterior shortening (mainly caused by the stretching of the RV free wall insertion points by the LV contraction) are of comparable significance to longitudinal shortening in healthy volunteers [23]. The bellows effect is justified by the circumferentially oriented myofibers which prevail at the subepicardial layer of the RV myocardium [22]. Importantly, FAC at least partly captures radial motion in a simple 2D plane, however, there are absolutely no conventional 2DE parameters that incorporate anteroposterior motion. These results emphasize the importance of 3DE imaging in the thorough assessment of RV function. Moreover, the latter study also found that elderly individuals with a relative pulmonary hypertension represent a distinct population as the radial motion starts to decrease as pulmonary pressures increase. Other studies with similar 3D methodological approaches have also highlighted that the loss of „bellows motion” can

be an early and sensitive sign of RV pressure overload, thus, 3DE may be used for screening purposes in patients with suspected pulmonary hypertension or even in heart failure with preserved EF patients, where RV dysfunction plays a key role in the disease course [24, 25]. There are other types of RV mechanical patterns: i.e. after open-heart surgeries. There is an instantaneous shift in the RV contraction at the opening of the pericardial sac: as normal pericardial constraint vanishes the longitudinal shortening will significantly decrease; however, global EF remains maintained due to effective compensation by the radial motion. A recent follow-up study in patients underwent mitral valve replacement or repair confirmed the temporary nature of this phenomenon as 6-months later the normal relative contribution of the aforementioned wall motion directions was restored [26]. Heart transplanted patients represent quite a different patient subpopulation, as the dominance of radial motion seems long-lasting and parameters referring only to longitudinal shortening will report dysfunction for quite a long time after the operation (Fig. 4) [27]. As such, multiparametric 2DE assessment of the RV including FAC is of pivotal importance in these patients. Athlete's heart is another clinical scenario where advanced imaging provides significant additional value on top of conventional 2D assessment. RV volumes and mechanics are independent predictors of aerobic exercise capacity [28]. Moreover, a predominance of longitudinal shortening along with a relative decrease in radial motion can be measured even during resting conditions in healthy elite athletes [29]. Further research should also concentrate on specific congenital heart diseases (i.e. in case of RV volume overload, Tetralogy of Fallot, etc.) where the performance of the RV is even more a driver for future events and survival. The separate quantification of the different motion components provides a comprehensive and clinically meaningful characterization of RV con-

traction pattern and these changes are often prevalent even in the face of normal RVEF.

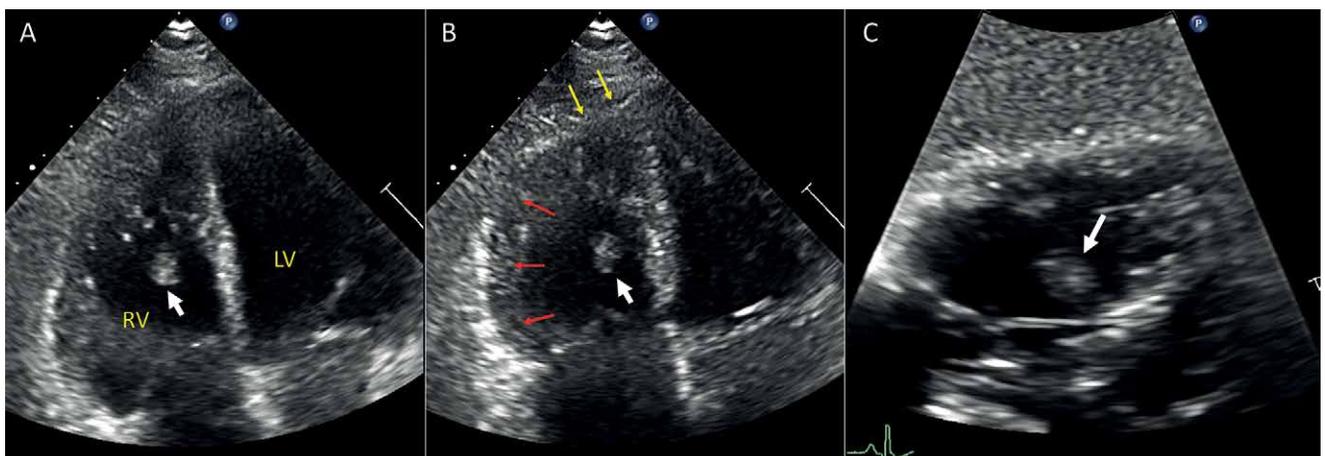
### RV wall motion abnormalities

Similar to the assessment of LV wall motion abnormalities, evaluation of the RV wall motion can provide valuable information since some pathological conditions are characterized by specific patterns of RV regional contraction. Localized RV dyskinesia or aneurysm is a diagnostic criterion for arrhythmogenic RV cardiomyopathy [30]. Hypokinesia of the RV free wall combined with



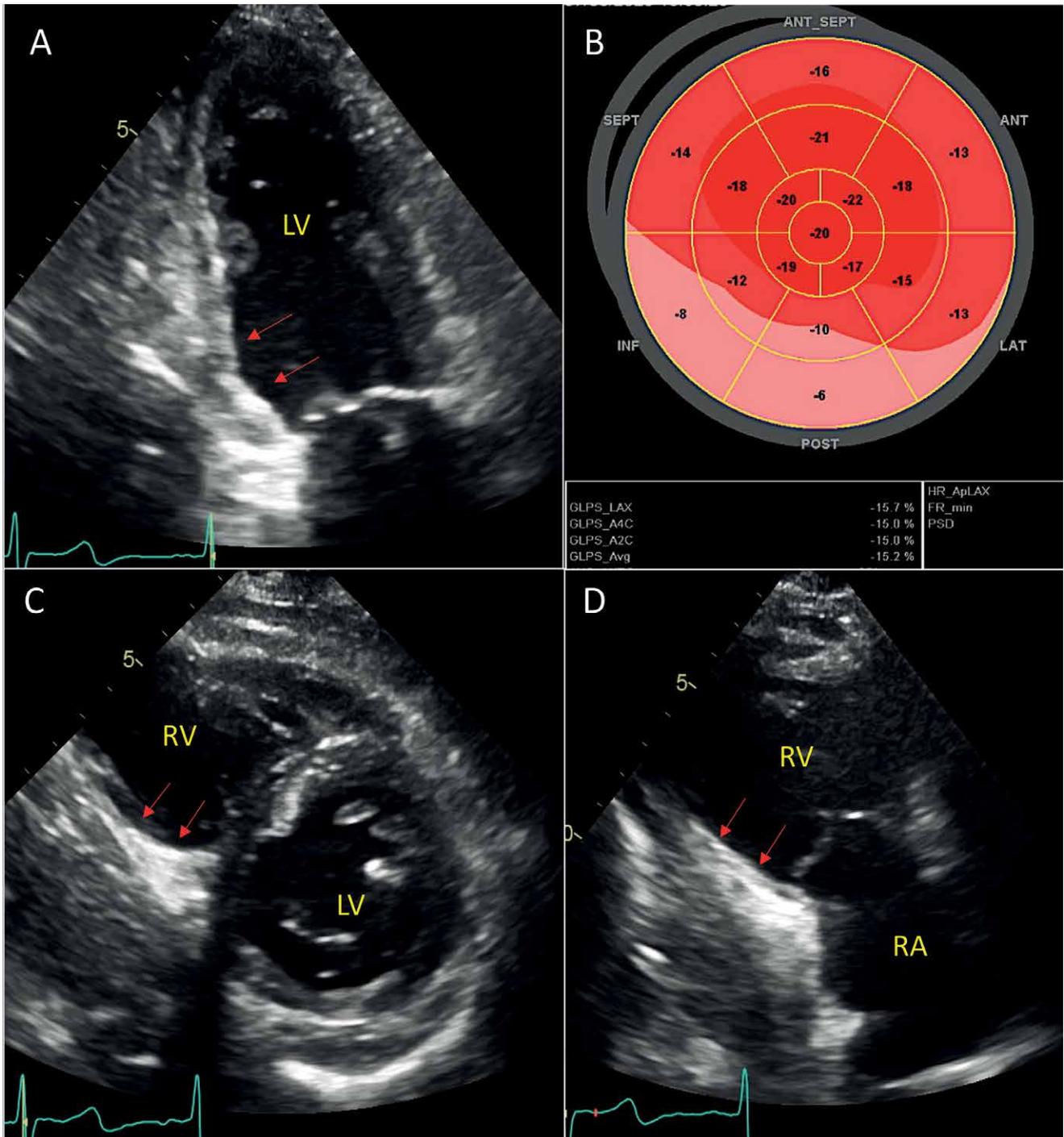
**Figure 4.** Schematic representation of the results from the original article by Lakatos et al. (<https://doi.org/10.1111/ctr.13192>) 3D reconstructions of three representative RVs; the white mesh represents the end-diastolic volume, the green surface represents the end-systolic volume of the corresponding RV. During physiological conditions (Normal) the relative contributions of longitudinal and radial shortenings are similar. In the early postoperative period after heart transplantation (Early HTX), the radial motion becomes dominant and maintains global function in face of decreased longitudinal shortening. Years after the operation (Late HTX), longitudinal contraction may partly recover.

**Abbreviations:** LV — left ventricle, RV — right ventricle.



**Figure 5.** McConnell sign in a ventilated patient with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 and acute pulmonary embolism. (A) RV-focused four-chamber view in end-diastole demonstrating dilated RV. There is large mobile intracavity thrombus (white arrow in all Panels). (B) End-systolic frame of previous view showing severe hypokinesia of the RV free wall (red arrows) combined with the good contraction of the RV apex (yellow arrows) — McConnell sign. (C) Subcostal view showing large mobile RV thrombus seen in apical images.

**Abbreviations:** LV — left ventricle, RV — right ventricle.

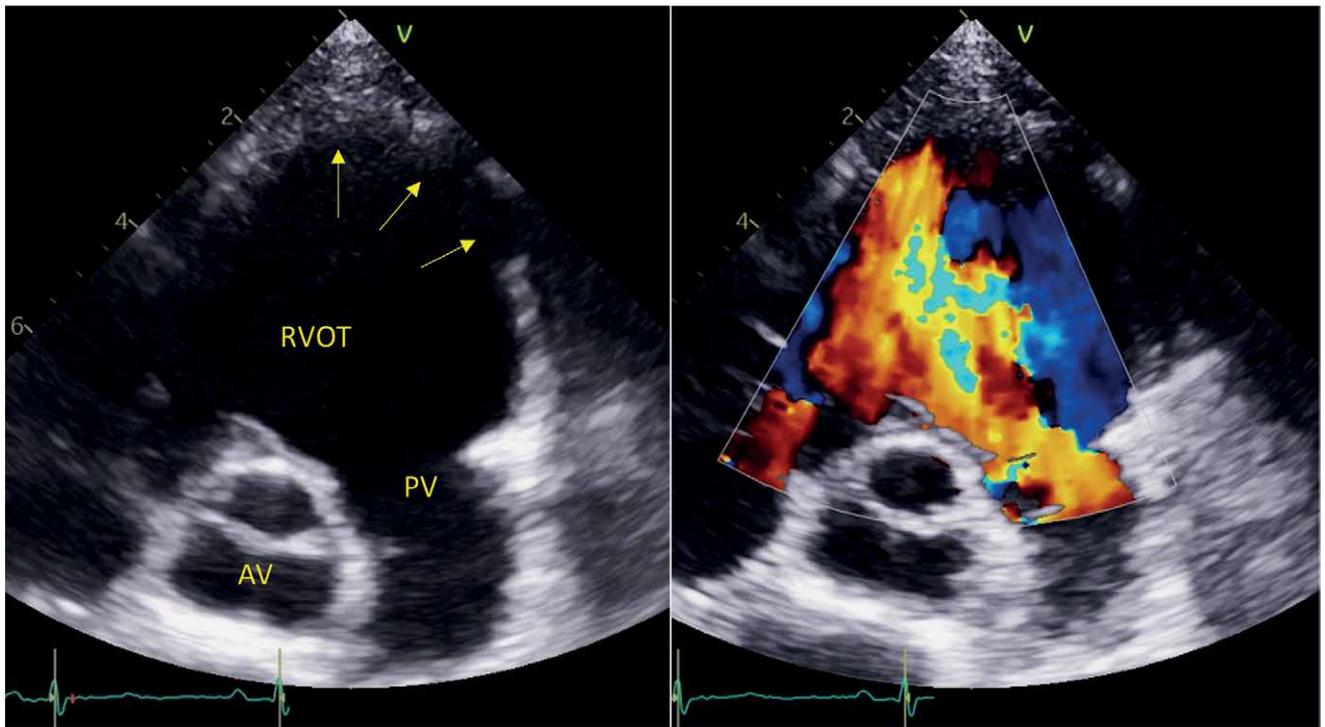


**Figure 6.** Transthoracic echocardiography of a patient with inferior myocardial infarction due to thrombosis of right coronary artery who presented with dilated RV and severe tricuspid regurgitation. **(A)** Two-chamber view of the LV showing bright, thin and akinetic inferior wall (scar). **(B)** LV global longitudinal strain with significant reduction of segmental values in the territory of the right coronary artery. LV GLS is reduced (-15,2%). **(C)** Parasternal short axis view demonstrating dilated RV and bright akinetic area in the inferior RV wall (arrows) due to RV infarction. **(D)** Parasternal RV inflow-outflow view showing bright, thin and akinetic inferior RV wall (arrows).

**Abbreviations:** LV — left ventricle, RA — right atrium, RV — right ventricle.

the normal contraction of the RV apex (McConnell sign) in the presence of RV pressure overload is a typical finding in patients with acute pulmonary embolism [31], including those developing pulmonary embolism as a part of COVID-19 infection course (Fig. 5). Patients with myo-

cardial infarction due to thrombosis of the right coronary artery may have right ventricular damage with typical ischaemic wall motion abnormalities of the RV (Fig. 6). It has been shown that patients with inferior myocardial infarction who also have RV dysfunction are at increased



**Figure 7.** Severely dilated aneurysmatic RVOT (arrows) in an adult patient with repaired Tetralogy of Fallot and severe pulmonary regurgitation.  
**Abbreviations:** AV — aortic valve, PV — pulmonary valve, RVOT — right ventricular outflow tract.

risk of adverse cardiovascular events and death, and this increased risk is related to the presence of RV myocardial involvement itself rather than the extent of LV myocardial damage [32, 33]. RV wall motion abnormalities could be also seen in patients with congenital heart disease and are known to be prognostically important (Fig. 7) [34].

#### RV myocardial deformation

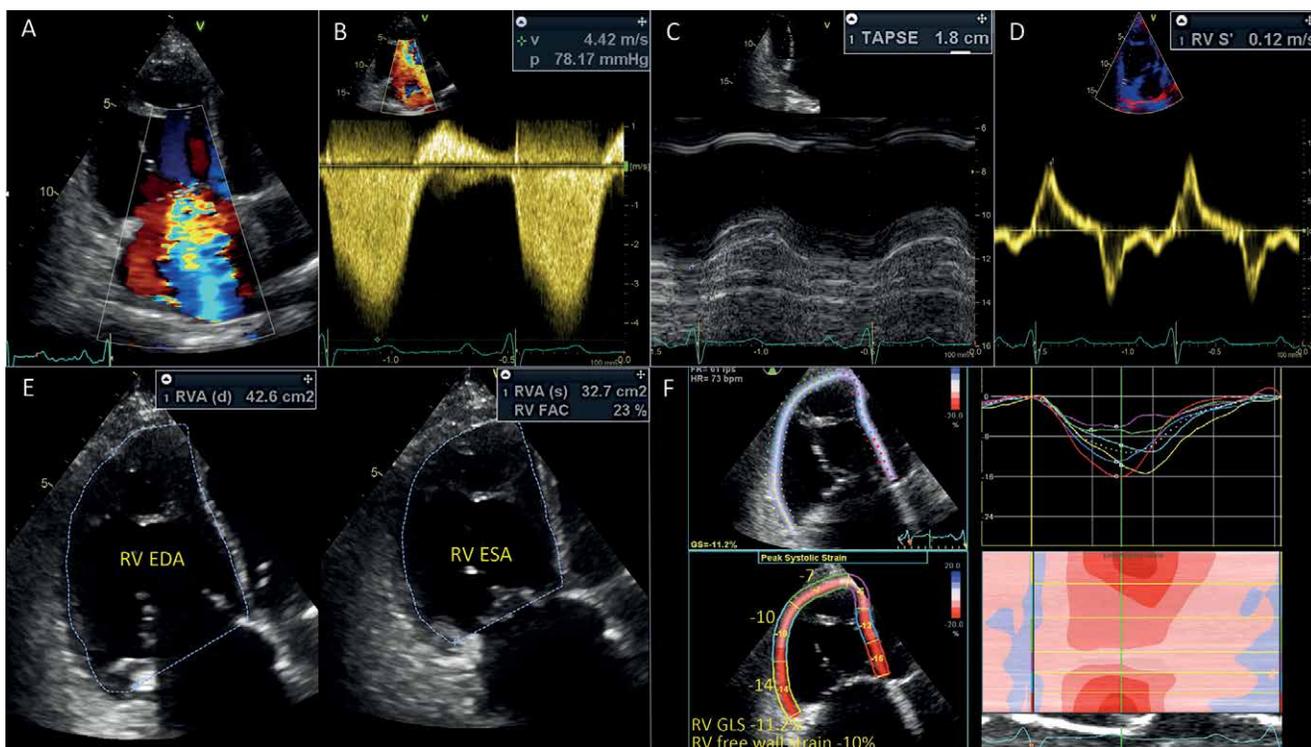
Being sensitive to loading condition, conventional parameters as well as the 3DE-derived RV EF are not the best indicators of the RV performance in patients with significant pressure or volume overload. Myocardial deformation imaging, and in particularly 2DSTE derived RV longitudinal strain, is the least load dependent index of RV systolic function and can be more accurate under loading conditions. Figure 8 demonstrates reduced values of RV longitudinal strain in a patient with severe tricuspid regurgitation, despite normal TAPSE and S'.

2DSTE RV longitudinal strain has an independent prognostic value demonstrated in patients with pulmonary hypertension, heart failure, LV dysfunction, congenital heart diseases, storage diseases, and cardiomyopathies [3, 35-37]. Importantly, the predictive value of 2DSTE RV longitudinal strain was higher than of other conventionally used echocardiographic parameters of RV systolic function (TAPSE, FAC) and CMR parameters (CMR-derived RVEF, feature tracking RV global longitudinal strain) to predict all-cause mortality and cardiac death in patients with heart failure

with reduced LV EF [38]. Reduced RV free wall longitudinal strain remained a marker of poor prognosis even if TAPSE was normal in a large cohort of asymptomatic patients with LV disease [3].

Due to its current high availability in echocardiographic laboratories and introduction of (semi-)automated software packages, 2DSTE-derived longitudinal strain has emerged as a new reliable technique for the assessment of RV mechanical changes, which is fast and easy to use, highly reproducible and less angle dependent than many other conventional parameters [39, 40].

To ensure high reproducibility and accurate RV strain measurement during follow-up studies, RV longitudinal strain should be assessed from the RV focused apical four-chamber view [40]. Both RV free wall and septum are divided into three equal segments (basal, mid, and apical). RV strain is measured as the average of the peak systolic longitudinal strain values in three myocardial segments of the RV free wall (“RV free wall longitudinal strain”) or the average between the strain values of all six segments of the RV free wall and interventricular septum (“RV global longitudinal strain” or “RV four-chamber longitudinal strain”) (Fig. 8, panel F). It's worth noting, that although term “global” longitudinal strain is supposed to represent the longitudinal deformation of the whole RV, none of commercially available algorithms is capable of providing such an information. The RV free wall strain is generally higher than RV four-chamber longitudinal strain [41]. Recently published EACVI/ASE/Industry Task Force



**Figure 8.** Echocardiographic assessment of the RV systolic function in a patient with pulmonary hypertension and severe tricuspid regurgitation. (A) Color Doppler demonstrating severe functional tricuspid regurgitation. (B) Continuous wave Doppler image demonstrating severe tricuspid regurgitation and elevated pulmonary artery pressures. (C) Normal value of TAPSE in the settings of volume overload (TAPSE 18mm) and (D) normal S' (S' 0,12 m/s). (E) Significantly reduced fractional area change (FAC 23%) due to significantly reduced radial contraction. (F) Peak systolic longitudinal strain of the RV free wall and RV four-chamber longitudinal strain obtained with 2DSTE. Colored curves show the segmental strain change during the cardiac cycle, and white dotted line shows the averaged RV strain changes during the cardiac cycle. In this patient RV free wall and four-chamber (global) longitudinal strain were reduced, despite normal TAPSE and S', highlighting that 2DSTE-derived strain is less loading dependent than other parameters of RV systolic function. 3DE RV EF in this patient was measured as 30,7%.

document to standardize the deformation imaging recommends routine reporting of the peak systolic values of RV free wall longitudinal strain, with other parameters specified explicitly [40]. Spectral Doppler tracings of the tricuspid and pulmonary valves can be used to define the end-diastole and end-systole.

In the large reference study performed on 276 health volunteers the mean value of RV four-chamber longitudinal strain was  $-24,7 \pm 2,6\%$  (lower limit of normality  $-20,0\%$ ) for men and  $-26,7 \pm 3,1\%$  ( $-20,3\%$ ) for women; while the mean value of RV free wall longitudinal strain was  $-29,3 \pm 3,4\%$  ( $-22,5\%$ ) for men and  $-31,6 \pm 4,0\%$  ( $-23,3\%$ ) for women [42]. This was in agreement with previously published meta-analysis of 8 studies involving 486 healthy individuals with the value of RV free wall strain of  $-27 \pm 2\%$  [42]. In the 2015 ASE/EACVI guidelines for cardiac chamber quantification, the reference values of RV free wall strain were given as  $-29,0 \pm 4,5\%$  (abnormality threshold  $> -20\%$ ) [20].

Potential limitations of 2DSTE RV longitudinal strain include dependence on image quality, loss of speckles due to excessive motion of RV free wall, intervener variability, and analysis of myocardial deformation only in one plane [42, 43]. Unlike 2DSTE, 3DE enables the echocardiogra-

phic assessment of RV myocardial deformation in all planes and various directions (longitudinal, circumferential and area strain), similar to CMR. Good inter- and intra-observer reproducibility was demonstrated in a heterogeneous group of patients for all measurements of 3DE RV strain with correlation coefficients 0,7-0,9 [44]. In patients with pulmonary hypertension, area strain was a strong predictor of mortality and correlated with RV EF and, suggesting the superiority of 3DE-derived area strain over other deformation parameters [45]. However, an added value of 3DE-derived strain in routine clinical practice is yet to be proven, given the fact that only small number of patients have been investigated to date.

### RV dyssynchrony

Assessment of RV dyssynchrony is a new promising approach to evaluate the RV dysfunction and to obtain prognostic information in patients with different cardiac conditions. While in early studies interventricular and RV intraventricular dyssynchrony were described in pulmonary arterial hypertension and demonstrated strong correlation with the extent of RV dysfunction, pulmonary artery pressures and adverse RV remodeling [46, 47], the latest research is focused on the role of RV dyssynchrony in

prediction of arrhythmic events and mortality in patients with arrhythmogenic RV cardiomyopathy [48, 49].

RV dyssynchrony can be assessed by measuring IVS-RV free wall delay obtained by tissue Doppler imaging or 2DSTE algorithms. The most commonly used parameter of the RV intraventricular dyssynchrony is 2DSTE-derived mechanical dispersion index. It is calculated as the standard deviation of the time to peak-systolic strain for the RV free wall and septal segments in RV-focused apical fur-chamber view corrected to the R-R interval. The reference values to identify RV intraventricular dyssynchrony have been established in a small cohort of healthy individuals and a cutoff value of 18 ms was introduced as a criterion for RV dyssynchrony [50]. It has been demonstrated that RV mechanical dispersion index is an independent predictor of unfavorable prognosis in patients with pulmonary hypertension, and that RV dyssynchrony might regress as a result of effective therapy.

In population of patient with arrhythmogenic RV cardiomyopathy, mechanical dispersion was significantly increased not only in symptomatic patients with ventricular arrhythmias, but also in those in early phase of the disease and even in asymptomatic mutation carriers, indicating subclinical myocardial involvement and highlighting that

this parameter may serve as a risk stratification tool and help in decision making regarding prophylactic treatment [48, 49]. More studies are needed to test clinical and prognostic importance of RV dyssynchrony in other conditions.

## Conclusions

RV systolic dysfunction is a strong and independent predictor of adverse outcomes and mortality in a variety of cardiovascular conditions. Accurate assessment of the RV performance is crucial for risk stratification and management of the patients. However, the accurate evaluation of the RV by conventional echocardiography remains challenging due to intrinsic limitations of this imaging modality and complex RV geometry and mechanisms of RV contraction. Recent developments in echocardiographic imaging such as 3DE and speckle-tracking enable more accurate and reproducible assessment of the RV systolic function. Combined results generated using different echocardiographic techniques will provide deeper insights into the RV pathology, resulting in more accurate diagnosis and better clinical management of patients with cardiovascular diseases.

**Relationships and Activities:** none.

## References

- Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117:1717-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584.
- Surkova E, Muraru D, Genovese D, et al. Relative Prognostic Importance of Left and Right Ventricular Ejection Fraction in Patients With Cardiac Diseases. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2019;32(11):1407-15. doi:10.1016/j.echo.2019.06.009.
- Gavazzoni M, Badano LP, Vizzardi E, et al. Prognostic value of right ventricular free wall longitudinal strain in a large cohort of outpatients with left-side heart disease. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2019;jez246. doi:10.1093/ehjci/jez246.
- Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail*. 2016;18:1472-87. doi:10.1002/ehfj.630.
- Lai WW, Gauvreau K, Rivera ES, et al. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2008;24:691-8. doi:10.1007/s10554-008-9314-4.
- Puchalski MD, Williams RV, Askovich B, et al. Assessment of right ventricular size and function: echo versus magnetic resonance imaging. *Congenit. Heart Dis*. 2007;2:27-31. doi:10.1111/j.1747-0803.2007.00068.x.
- Surkova E, Muraru D, Iliceto S, et al. The use of multimodality cardiovascular imaging to assess right ventricular size and function. *Int. J. Cardiol*. 2016;214:54-69. doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.074.
- Buechel ERV, Mertens LL. Imaging the right heart: The use of integrated multimodality imaging. *Eur. Heart J*. 2012;33:949-60. doi:10.1093/eurheartj/ehr490.
- Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117:1436-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576.
- Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, et al. Multimodality Comparison of Quantitative Volumetric Analysis of the Right Ventricle. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2010;3:10-8. doi:10.1016/j.jcmg.2009.09.017.
- Nagata Y, Wu VC, Kado Y, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Ejection Fraction Assessed by Transthoracic 3D Echocardiography. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2017;10. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005384.
- Leibundgut G, Rohner A, Grize L, et al. Dynamic assessment of right ventricular volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography: a comparison study with magnetic resonance imaging in 100 adult patients. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2010;23:116-26. doi:10.1016/j.echo.2009.11.016.
- Lu X, Nadvoretstkiy V, Bu L, et al. Accuracy and reproducibility of real-time three-dimensional echocardiography for assessment of right ventricular volumes and ejection fraction in children. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2008;21:84-9. doi:10.1016/j.echo.2007.05.009.
- Bin Zhang Q, Sun JP, Gao RF, et al. Feasibility of single-beat full-volume capture real-time three-dimensional echocardiography for quantification of right ventricular volume: validation by cardiac magnetic resonance imaging. *Int. J. Cardiol*. 2013;168:3991-5. doi:10.1016/j.ijcard.2013.06.088.
- Muraru D, Spadotto V, Cecchetto A, et al. New speckle-tracking algorithm for right ventricular volume analysis from three-dimensional echocardiographic data sets: validation with cardiac magnetic resonance and comparison with the previous analysis tool. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;17(11):1279-89. doi:10.1093/ehjci/jev309.
- De Simone R, Wolf I, Mottl-Link S, et al. Intraoperative assessment of right ventricular volume and function. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2005;27:988-93. doi:10.1016/j.ejcts.2005.01.022.
- Pickett CA, Cheezum MK, Kassop D, et al. Accuracy of cardiac CT, radionuclide and invasive ventriculography, two- and three-dimensional echocardiography, and SPECT for left and right ventricular ejection fraction compared with cardiac MRI: a meta-analysis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16:848-52. doi:10.1093/ehjci/jev313.
- Tamborini G, Marsan NA, Gripari P, et al. Reference values for right ventricular volumes and ejection fraction with real-time three-dimensional echocardiography: evaluation in a large series of normal subjects. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2010;23:109-15. doi:10.1016/j.echo.2009.11.026.
- Maffessanti F, Muraru D, Esposito R, et al. Age-, body size-, and sex-specific reference values for right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography: a multicenter echocardiographic study in 507 healthy volunteers. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2013;6:700-10. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000706.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015;28:1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Muraru D, Badano LP, Nagata Y, et al. Development and prognostic validation of partition values to grade right ventricular dysfunction severity using 3D echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2020;21:10-21. doi:10.1093/ehjci/jev233.
- Kovács A, Lakatos B, Tokodi M, et al. Right ventricular mechanical pattern in health and disease : beyond longitudinal shortening. *Heart Fail Rev*. 2019;24(4):511-20. doi:10.1007/s10741-019-09778-1.
- Lakatos BK, Nabeshima Y, Tokodi M, et al. Importance of Nonlongitudinal Motion Components in Right Ventricular Function: Three-Dimensional Echocardiographic Study in Healthy Volunteers. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2020;33:995-1005.e1. doi:10.1016/j.echo.2020.04.002.
- Addetia K, Maffessanti F, Yamat M, et al. Three-dimensional echocardiography-based analysis of right ventricular shape in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2016;17:564-75. doi:10.1093/ehjci/jev171.

25. Mocerri P, Duchateau N, Baudouy D, et al. Three-dimensional right-ventricular regional deformation and survival in pulmonary hypertension. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2018;19:450-8. doi:10.1093/ehjci/jex163.
26. Tokodi M, Németh E, Lakatos BK, et al. Right ventricular mechanical pattern in patients undergoing mitral valve surgery: a predictor of post-operative dysfunction? *EAC Hear Fail.* 2020;7(3):1246-56. doi:10.1002/ehf2.12682.
27. Lakatos BK, Tokodi M, Assabiny A, et al. Dominance of free wall radial motion in global right ventricular function of heart transplant recipients. *Clin. Transplant.* 2018;32:e13192. doi:10.1111/ctr.13192.
28. Lakatos BK, Molnár AA, Kiss O, et al. Relationship between Cardiac Remodeling and Exercise Capacity in Elite Athletes: Incremental Value of Left Atrial Morphology and Function Assessed by Three-Dimensional Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2020;33:101-9.e1. doi:10.1016/j.echo.2019.07.017.
29. Lakatos BK, Kiss O, Tokodi M, et al. Right Ventricular Physiology in Health and Disease Exercise Capacity in Elite Athletes: Incremental Value of Left Atrial Morphology and Function Assessed by Three-Dimensional Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2020;33:101-9.e1. doi:10.1016/j.echo.2019.07.017.
30. Te Riele A, Tandri H, Sanborn DM, et al. Noninvasive Multimodality Imaging in ARVD/C. *JACC. Cardiovasc. Imaging.* 2015;8:597-611. doi:10.1016/j.jcmg.2015.02.007.
31. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014;35:3033-69. doi:10.1093/eurheartj/ehu283.
32. Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK, et al. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37:37-43. doi:10.1016/s0735-1097(00)01089-5.
33. Santangelo S, Fabris E, Stolfo D, et al. Right Ventricular Dysfunction in Right Coronary Artery Infarction: A Primary PCI Registry Analysis. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2020;21:189-94. doi:10.1016/j.carrev.2019.04.022.
34. Bonello B, Kempny A, Uebing A, et al. Right atrial area and right ventricular outflow tract akinetic length predict sustained tachyarrhythmia in repaired tetralogy of Fallot. *Int. J. Cardiol.* 2013;168:3280-6. doi:10.1016/j.ijcard.2013.04.048.
35. Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, et al. Role of serial quantitative assessment of right ventricular function by strain in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2013;111:143-8. doi:10.1016/j.amjcard.2012.08.061.
36. Hayek S, Sims DB, Markham DW, et al. Assessment of right ventricular function in left ventricular assist device candidates. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2014;7:379-89. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001127.
37. Lisi M, Cameli M, Righini FM, et al. RV Longitudinal Deformation Correlates With Myocardial Fibrosis in Patients With End-Stage Heart Failure. *JACC. Cardiovasc. Imaging.* 2015;8:514-22. doi:10.1016/j.jcmg.2014.12.026.
38. Houard L, Benaets MB, de Meester de Ravenstein C, et al. Additional Prognostic Value of 2D Right Ventricular Speckle-Tracking Strain for Prediction of Survival in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Comparative Study With Cardiac Magnetic Resonance. *JACC. Cardiovasc. Imaging.* 2019;12:2373-85. doi:10.1016/j.jcmg.2018.11.028.
39. Lejeune S, Roy C, Ciocea V, et al. Right Ventricular Global Longitudinal Strain and Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2020;33(8):973-84.e2. doi:10.1016/j.echo.2020.02.016.
40. Badano LP, Koliás TJ, Muraru D, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2018;19:591-600. doi:10.1093/ehjci/jeu042.
41. Muraru D, Onciul S, Peluso D, et al. Sex- and Method-Specific Reference Values for Right Ventricular Strain by 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2016;9:e003866. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.003866.
42. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, et al. Reference Values for Right Ventricular Strain in Patients without Cardiopulmonary Disease: A Prospective Evaluation and Meta-Analysis. *Echocardiography.* 2015;32:787-96. doi:10.1111/echo.12806.
43. Bansal M, Cho GY, Chan J, et al. Feasibility and accuracy of different techniques of two-dimensional speckle based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008;21:1318-25. doi:10.1016/j.echo.2008.09.021.
44. Atsumi A, Ishizu T, Kameda Y, et al. Application of 3-dimensional speckle tracking imaging to the assessment of right ventricular regional deformation. *Circ. J.* 2013;77:1760-8. doi:10.1253/circj.12-1445.
45. Smith BCF, Dobson G, Dawson D, et al. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64:41-51. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.084.
46. Rajagopalan N, Dohi K, Simon MA, et al. Right ventricular dyssynchrony in heart failure: a tissue Doppler imaging study. *J. Card. Fail.* 2006;12:263-7. doi:10.1016/j.cardfail.2006.02.008.
47. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Howell S, et al. Evaluation of right intraventricular dyssynchrony by two-dimensional strain echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008;21:1028-34. doi:10.1016/j.echo.2008.05.005.
48. Saberniak J, Leren IS, Haland TF, et al. Comparison of patients with early-phase arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and right ventricular outflow tract ventricular tachycardia. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2017;18:62-9. doi:10.1093/ehjci/jev014.
49. Sarvari SI, Haugaa KH, Anfinsen OG, et al. Right ventricular mechanical dispersion is related to malignant arrhythmias: a study of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and subclinical right ventricular dysfunction. *Eur. Heart J.* 2011;32:1089-96. doi:10.1093/eurheartj/ehu069.
50. Badagliacca R, Reali M, Poscia R, et al. Right Intraventricular Dyssynchrony in Idiopathic, Heritable, and Anorexigen-Induced Pulmonary Arterial Hypertension: Clinical Impact and Reversibility. *JACC. Cardiovasc. Imaging.* 2015;8:642-52. doi:10.1016/j.jcmg.2015.02.009.

## Возможности диастолического стресс-теста при обследовании пациентов перед внесердечными хирургическими вмешательствами

Джиоева О. Н., Драпкина О. М.

Предоперационная оценка соматического статуса пациента, которому предстоит плановое внесердечное хирургическое вмешательство высокого риска, требует выявления факторов, связанных как с типом хирургического вмешательства, так и с особенностями коморбидного фона каждого пациента. Определение клинически значимых отклонений от нормы эхокардиографических показателей, даже при отсутствии выраженных симптомов, может способствовать изменению тактики ведения или пересмотру запланированных сроков и объемов операции. Аспекты определения эхокардиографических критериев потенциальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в послеоперационном периоде, особенно, у малосимптомных пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), представляют собой важную клиническую проблему. Диастолический стресс-тест — относительно новый вид нагрузочного тестирования — в настоящее время является дополнительным диагностическим инструментом, позволяющим выявить сердечную недостаточность у пациентов без снижения ФВ. Возможность использования этого метода как вспомогательного пособия в оценке риска перед внесердечными хирургическими вмешательствами у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ рассмотрим в этой статье.

**Ключевые слова:** стратификация периоперационного риска, внесердечные хирургические вмешательства, эхокардиография, диастолический стресс-тест.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

### Diastolic stress test in the preoperative non-cardiac surgery examination

Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.

Preoperative examination of patients undergoing high-risk elective non-cardiac surgery requires identifying factors associated with both the type of surgery and comorbidity profile of each patient. Determination of clinically significant echocardiographic changes, even without severe symptoms, can contribute to a change in management or revision of scheduled date and surgery tactics. The aspects of defining echocardiographic criteria for potential postoperative cardiovascular complications, especially in asymptomatic patients with preserved left ventricular ejection fraction, are an important clinical problem. The diastolic stress test, a relatively new type of exercise testing, is currently an additional diagnostic tool to detect heart failure in patients without reduced ejection fraction. The prospects of using this method before non-cardiac surgery in patients with preserved left ventricular ejection fraction is discussed in this article.

**Key words:** perioperative risk stratification, non-cardiac surgery, echocardiography, diastolic stress test.

Объем и виды предоперационных обследований у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями при внесердечных хирургических вмешательствах остаются темой профессиональной дис-

Джиоева О. Н.\* — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

ДСТ — диастолический стресс-тест, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография/эхокардиографический, Е — ранняя диастолическая трансмитральная скорость, е' — ранняя диастолическая скорость движения митрального кольца, Е/е' — показатель давления наполнения левого желудочка.

Рукопись получена 29.06.2020

Рецензия получена 15.07.2020

Принята к публикации 01.08.2020



**Для цитирования:** Джиоева О. Н., Драпкина О. М. Возможности диастолического стресс-теста при обследовании пациентов перед внесердечными хирургическими вмешательствами. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):3986. doi:10.15829/1560-4071-2020-3986

**Relationships and Activities:** none.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Dzhioeva O. N.\* ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: dzhioevaon@gmail.com

**Received:** 29.06.2020 **Revision Received:** 15.07.2020 **Accepted:** 01.08.2020

**For citation:** Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Diastolic stress test in the preoperative non-cardiac surgery examination. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):3986. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3986

куссии среди специалистов хирургического, терапевтического и анестезиологического профиля. Предоперационная оценка соматического статуса пациента, которому предстоит плановое внесердечное хирургическое вмешательство, является актуальной темой для обсуждения.

гическое вмешательство высокого риска, требует выявления факторов, связанных как с типом хирургического вмешательства, так и с особенностями коморбидного фона каждого пациента. Определение клинически значимых отклонений эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей от нормы, даже при отсутствии выраженных симптомов, может способствовать изменению тактики ведения или пересмотру запланированных сроков и объемов операции [1]. Трансторакальная ЭхоКГ является доступным методом диагностики, часто используемым перед большими плановыми хирургическими вмешательствами у пациентов высокого риска, однако аспекты определения ЭхоКГ критериев потенциальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в послеоперационном периоде, особенно, у малосимптомных пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), представляют собой важную клиническую проблему [2]. Диастолический стресс-тест (ДСТ), относительно новый вид нагрузочного тестирования, в настоящее время является дополнительным диагностическим инструментом, позволяющим выявить сердечную недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) у пациентов с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ , даже при отсутствии симптомов в покое [3]. Перспективы рационального использования трансторакальной ЭхоКГ покоя и ДСТ у хирургических пациентов мы обсудим в этой статье.

Определение критериев высокого риска периоперационного повреждения миокарда является сложной задачей, поскольку почти половина всех осложнений отмечается у пациентов, исходно не рассматриваемых как группа высокого риска или даже без диагностированных ранее заболеваний сердца [4]. Современные рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска у хирургических пациентов традиционно основаны на исключении активных или прогрессирующих изменений структуры миокарда и внутрисердечных структур, определении риска самой операции, функциональных возможностей пациента и наличия сопутствующих факторов риска [5]. Трансторакальная ЭхоКГ рассматривается европейскими и американскими экспертами как основной диагностический метод у пациентов высокого риска [5, 6]. Особенность протокола ЭхоКГ обследования у пациентов перед плановым внесердечным хирургическим вмешательством заключается в том, что это не скрининговый подход к рутинной ультразвуковой оценке всех показателей. Это прицельное углубленное исследование, направленное на выявление потенциальных ЭхоКГ маркеров возможного риска развития осложнений в условиях большой операции, ассоциированной с эндотрахеальной анестезией, активацией симпатoadреналовой системы, активной внутривенной инфузией в рамках восполнения объема циркулирующей крови при кровопотере, синдромом системного воспалительного ответа и т.д. Поэтому, протокол ЭхоКГ исследования у пациентов перед внесер-

дечным хирургическим вмешательством высокого риска должен максимально подробно отражать параметры гемодинамики, особенно, у ранее необследованных пациентов, пациентов старшей возрастной группы, пациентов с коморбидной патологией. Текущие рекомендации регламентируют обязательное проведение предоперационной трансторакальной ЭхоКГ у следующих категорий плановых хирургических больных

- с одышкой неизвестного происхождения или недавним усилением симптомов СН, или прогрессирующим снижением толерантности к физической нагрузке;
- с целью оценки клапанного аппарата у пациентов с шумами различных градаций;
- у пациентов после открытых, малоинвазивных и рентгенэндоваскулярных вмешательств на сердце [5, 6].

Также ЭхоКГ рекомендована в качестве метода выбора для оценки риска периоперационных осложнений у лиц с исходным средним и высоким риском сердечно-сосудистых периоперационных осложнений при вмешательствах высокого риска [7]. При трансторакальном ультразвуковом исследовании можно получить полную информацию о миокардиальной дисфункции, поражении клапанного аппарата, наличии нарушений внутрисердечной гемодинамики и нарушениях регионарной сократимости миокарда [8]. Тем не менее, клинические данные относительно пользы предоперационной ЭхоКГ при рутинном использовании метода для оценки предоперационного риска ограничены. В некоторых работах высказано предположение, что информация, полученная при трансторакальной ЭхоКГ, не имеет дополнительной прогностической ценности, а в одном популяционном когортном исследовании было указано, что проведение предоперационной ЭхоКГ и полученные в ходе исследования данные никак не были связаны с улучшением выживаемости [7, 9]. Некоторые исследования показали, что специфические предоперационные параметры ЭхоКГ, в т.ч. показатели систолической и диастолической функции, могут служить маркерами послеоперационных осложнений [10-12]. В то же время, есть данные ряда исследований, в которых не было обнаружено статистически значимой связи между ФВ ЛЖ и послеоперационными исходами [13]. В настоящее время доказано, что не следует рассматривать лиц с сохраненной ФВ как пациентов с низким риском периоперационных осложнений, поскольку риск послеоперационной декомпенсации СН, специфических серьезных нежелательных явлений, возникает при любом показателе ФВ, включая значения  $>50\%$  [14]. Вероятно, именно поэтому было отмечено, что пациенты с СНсФВ и диастолической дисфункцией более предрасположены к эпизодам гемодинамической нестабильности во время хирургического вмешательства [15]. Изменение давления наполнения у пациентов с диастолической дисфункцией может быть результатом вентилиции с положительным давлением, снижения веноз-

ного возврата и нарушенной сократительной способности предсердий [16]. Имеются данные о различном влиянии анестезирующих средств на параметры диастолической функции ЛЖ [17]. Следовательно, важным и необходимым аспектом предоперационной трансторакальной ЭхоКГ является подробная оценка параметров диастолического наполнения. Симптомы, ассоциированные с СН, не всегда могут быть подтверждены ЭхоКГ показателями в покое. У типичного пожилого пациента с множественными сопутствующими заболеваниями наличие или отсутствие структурных и/или функциональных нарушений в покое не всегда позволяют исключить диагноз СНсФВ. У пациентов со структурными изменениями ЛЖ (увеличенный индекс массы миокарда ЛЖ и/или увеличенный индексированный объем левого предсердия (ЛП)), но с нормальными показателями давления наполнения ( $E/e' \leq 14$ ) в покое, рекомендовано выполнение стресс-теста для выявления показателей диастолического наполнения ЛЖ при нагрузке (ДСТ) [18]. Этот метод позволяет также провести дифференциальный диагноз одышки при физической нагрузке у пациентов с заболеваниями сердца и внесердечными причинами одышки. Нарушение релаксации является одним из самых ранних проявлений диастолической дисфункции ЛЖ [2]. Релаксационные свойства постепенно снижаются при старении, ожирении, сахарном диабете, артериальной гипертензии. У большинства людей с нарушением релаксации нет симптомов или признаков СН в состоянии покоя [19]. Тем не менее, одышка при физической нагрузке и неудовлетворительная переносимость физических нагрузок часто встречаются у этих пациентов и поэтому нарушение релаксации ЛЖ часто является латентным предшественником явной СН [20]. Диагностика повышения давления диастолического наполнения в этой группе пациентов является сложной задачей и основывается на выявлении повышения этих показателей, которые в покое могут соответствовать нормальным значениям, с помощью эргометрического тестирования [21]. Валидированным прямым методом оценки давления наполнения ЛЖ при физической нагрузке является гемодинамическая катетеризация сердца [22]. Этот метод имеет очевидное ограничение за счет технической сложности исполнения, но несколько исследований показали хорошую корреляцию между ЭхоКГ показателем отношения ранней диастолической трансмитральной скорости (Е) к ранней диастолической скорости митрального кольца ( $e'$ ) и инвазивно измеренным давлением наполнения ЛЖ как в покое, так и при физической нагрузке. Более того, появляется все больше доказательств того, что диастолическая стресс-ЭхоКГ предоставляет важные диагностические данные, которые могут быть полезны при ведении малосимптомных пациентов и лиц с одышкой неясной этиологии [23]. В связи с увеличением числа исследований, посвященных валидации параметров гемодинамики и их прогностического значения, в руководствах различных обществ

были представлены положительные рекомендации в отношении использования диастолической стресс-ЭхоКГ с акцентом на демонстрацию повышения давления наполнения ЛЖ и расчетного систолического давления в легочной артерии (СДЛА) [24]. У пациентов с неизменной диастолической функцией наполнение ЛЖ при нагрузке увеличивается без значительного увеличения давления. У здоровых людей с нормальной релаксацией миокарда было показано, что Е и  $e'$  пропорционально увеличиваются во время тренировки, что приводит к неизменному соотношению показателя давления наполнения ЛЖ —  $E/e'$  [25, 26]. Во время физической нагрузки у здоровых людей усиливается раскручивание ЛЖ и раннее диастолическое наполнение поддерживает или увеличивает ударный объем, несмотря на укорочение времени наполнения и без нарастания давления наполнения ЛЖ. У пациентов с СНсФВ за счет нарушения раннего диастолического расслабления уменьшается наполнение ЛЖ, и плохая податливость ЛЖ приводит к неадекватному увеличению ударного объема при физической нагрузке, что приводит к увеличению давления наполнения ЛЖ. У пациентов с диастолической дисфункцией скорость  $e'$  митрального кольца, которая отражает степень расслабления миокарда, уменьшается в покое и не увеличивается при физической нагрузке в той же степени, что и у нормальных людей, тогда как скорость митрального Е увеличивается из-за повышенного наполнения ЛЖ в покое [27]. Многие пациенты с СНсФВ имеют симптомы, главным образом, при физической нагрузке, которые обусловлены увеличением давления наполнения ЛЖ. Получение ЭхоКГ данных во время физической нагрузки позволяет в полной мере оценить диастолическую функцию ЛЖ. Было показано, что дополнительная оценка  $E/e'$  при физической нагрузке в процессе ДСТ значительно улучшила диагностическую точность для выявления СНсФВ [28-30]. Критерием положительного ДСТ является индуцированное увеличение  $E/e' > 14$ . Тест обычно проводится без отмены лекарственных препаратов. Если пациент использует ингаляционные короткодействующие бета-агонисты, не рекомендуется их использовать менее, чем за 3 часа до нагрузочного теста.

Первый этап ДСТ заключается в сжатом ЭхоКГ исследовании покоя, при котором оцениваются:

- $E/e'$ ,
- СДЛА, мм рт.ст.,
- Индекс конечного систолического объема ЛП,  $\text{мл}/\text{м}^2$ ,
- ФВ ЛЖ (%).

Второй этап представляет собой непосредственно тестирование на велоэргометре. Исследование проводится под контролем параметров центральной гемодинамики: артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС). Начинается исследование с педалирования со скоростью не менее 60 об./мин при начальной нагрузке 50 Ватт (для лиц моложе 75 лет)

и 25 Ватт (для лиц старше 75 лет). Каждая ступень нагрузки длится 3 мин (180 сек), по истечении которых происходит ее увеличение на 25 Ватт. При достижении ЧСС 100 уд./мин эргометрия продолжается в течение 3 мин без увеличения нагрузки. Далее в процессе и/или в течение 5 мин после остановки теста оцениваются пороговые значения, в настоящее время известные только для нехирургической популяции пациентов с СН без указания фенотипа:

- $E/e'$  (пороговое значение  $>14$ ),
- СДЛА, мм рт.ст. (пороговое значение  $>50$ ),
- Индекс конечного систолического объема ЛП, мл/м<sup>2</sup> (пороговое значение  $>34$ ),
- ФВ ЛЖ (%) (нет точных данных по пороговому значению).

Критерием прекращения пробы является полностью выполненная нагрузка в течение 3 мин после достижения ЧСС 100 уд./мин при стабильных условиях выполнения эргометрии. Отказ от продолжения тестирования, снижение систолического артериального давления менее чем на 20 мм рт.ст. от исходного или повышение более 220 мм рт.ст., появление симптомной аритмии, боли в нижних конечностях, одышки, которая не позволяет продолжить исследование, являются критериями досрочной остановки пробы. ЭхоКГ с ДСТ также имеет ограничения. Было показано, что  $E/e'$  не поддается измерению примерно у 10% испытуемых, ~20% тестов считались ложноположительными. Но в случае сомнительных данных в покое, рекомендуется провести гемодинамический ДСТ, особенно если клиническое решение зависит от его результата [31].

Связь между патологическим повышением  $E/e'$  при физической нагрузке и неблагоприятными исходами имеет важное клиническое значение. Holland DJ, et al. наблюдали 522 пациента, которым была выполнена ЭхоКГ с ДСТ [32]. При среднем периоде наблюдения 13,2 мес. пациенты с изолированным повышением  $E/e'$  при нагрузке и изолированными симптомами ишемии имели сходный прогноз. Повышение  $E/e'$  является сильным предиктором смертности от всех причин, независимо от наличия ишемии, возраста и анамнеза одышки при физической нагрузке.

Верификация диастолической дисфункции у пациентов перед внесердечными хирургическими вмешательствами имеет важное значение. Так, в работе Toda H, et al. было показано, что диастолическая дисфункция является предиктором периоперационного миокардиального повреждения [12]. В исследовании Cabrera Schulmeyer MC, et al. было показано, что тканевой доплеровский индекс  $E/e'$  может быть полезным показателем для прогнозирования патологических событий после внесердечной операции. Кроме того, было отмечено, что пациентам с повышенным предоперационным  $E/e'$  может потребоваться дополнительное послеоперационное лечение [33]. Неинвазивное стресс-тестирование в настоящее время широко распространено

в аспекте внесердечных оперативных вмешательств. На основе действующих клинических рекомендаций врачи могут использовать неинвазивное стресс-тестирование у пациентов, которым планируется вмешательство высокого риска или со сниженным, или неизвестным статусом функциональной активности [34]. Вопрос о целесообразности стресс-теста, целью которого является оценка ишемических нарушений, является предметом дискуссии. Неизбирательное рутинное плановое стресс-тестирование может привести к дальнейшему ненужному обследованию, включая дополнительное медицинское лечение, дорогостоящие инвазивные процедуры, которые могут задержать запланированную хирургическую процедуру или, возможно, увеличить частоту периоперационных нежелательных явлений [34]. Был проведен крупнейший метаанализ по проблеме стресс-тестирования перед внесердечными хирургическими операциями, который оставил больше вопросов, чем ответов о целесообразности этого метода в указанном аспекте. Во-первых, из 40 исследований 36 были проведены без группы сравнения, что свидетельствует о низком методологическом качестве. Во-вторых, по данным этого метаанализа, риск 30-дневной послеоперационной смертности, связанный с положительными результатами стресс-теста по сравнению с отрицательными результатами предоперационного теста, не дал статистически значимых различий. В-третьих, из 1807 исследований, рассмотренных для этого анализа, 485 (26,8%) были исключены, поскольку они не оценивали такие тяжелые исходы, как смертность, частота возникновения инфаркта миокарда или частота СН. Поэтому, вывод этого метаанализа был такой, что, несмотря на значительный интерес и исследования, проведенные за последние 40 лет для прогнозирования 30-дневного риска смертности среди пациентов, перенесших внесердечные оперативные вмешательства, имеющихся данных недостаточно для того, чтобы сделать окончательное заключение о том, приводит ли стресс-тестирование к улучшению оценки периоперационного риска [35]. Все эти исследования изучали стресс-тест для индуцированной ишемии миокарда. Данных по использованию ДСТ для оценки периоперационного риска перед внесердечными хирургическими вмешательствами в настоящее время пока нет. И мы считаем перспективным и важным продолжение исследовательских работ в этом направлении, которые будут включать не только пациентов с ишемической болезнью сердца, но и другие категории кардиологических пациентов, в частности, коморбидных и малосимптомных лиц перед плановыми хирургическими вмешательствами высокого риска.

### Заключение

Учитывая возможности ДСТ у пациентов с СНсФВ, следует предположить потенциальную пользу этого метода перед внесердечными хирургическими вмеша-

тельствами для более точной стратификации сердечно-сосудистого риска. Включение простых измерений при физической нагрузке позволит обеспечить соответствующую дополнительную диагностическую информацию. То, что неинвазивное ДСТ также можно выполнить с любым типом эргометров (велозергометр, тредмил, ручной эргометр) открывает еще больше перспектив для широкого клинического применения. Особенной ценностью для пациентов перед внесердечными хирургическими вмешательствами является то, что ДСТ имеет

клиническую значимость у пациентов с одышкой неясной этиологии и у коморбидных пациентов, не имеющих симптомов в покое. Поэтому необходимы дальнейшие наблюдательные исследования, которые позволят оценить прогностическую ценность ДСТ у пациентов перед внесердечными хирургическими вмешательствами.

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

## Литература/References

- Lombardi C, Sbolli M, Cani D, et al. Preoperative Cardiac Risks in Noncardiac Surgery: The Role of Coronary Angiography. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2017;87(2):863. doi:10.4081/monaldi.2017.863.
- Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA.* 2011;306(8):856-63. doi:10.1001/jama.2011.1201.
- Sanders D, Dudley M, Groban L. Diastolic dysfunction, cardiovascular aging, and the anesthesiologist. *Anesthesiol Clin.* 2009;27:497-517. doi:10.1016/j.anclin.2009.07.008.
- Kusunose K, Torii Y, Yamada H, et al. Association of Echocardiography Before Major Elective Non-Cardiac Surgery With Improved Postoperative Outcomes — Possible Implications for Patient Care. *Circ J.* 2019;83(12):2512-9. doi:10.1253/circj.CJ-19-0663.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management of the European society of cardiology (ESC) and the European society of anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014;35:2383-431. doi:10.1093/eurheartj/ehu282.
- Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery update: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (committee to update the 1996 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). *J Am Coll of Cardiol.* 2002;39:542-53. doi:10.1016/S0735-1097(01)01788-0.
- Wijeyesundera DN, Beattie WS, Karkouti K, et al. Association of echocardiography before major elective non-cardiac surgery with postoperative survival and length of hospital stay: Population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d3695. doi:10.1136/bmj.d3695.
- Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 appropriate use criteria for echocardiography: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:229-67. doi:10.1016/j.echo.2010.12.008.
- Wijeyesundera DN, Austin PC, Beattie WS, et al. Outcomes and processes of care related to preoperative medical consultation. *Arch Intern Med.* 2010;170:1365-74. doi:10.1001/archinternmed.2010.204.
- Flu WJ, van Kuijk JP, Hoeks SE, et al. Prognostic implications of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology.* 2010;112:1316-24. doi:10.1097/ALN.0b013e3181da89ca.
- Shillcutt SK, Markin NW, Montzingo CR, Brakke TR. Use of rapid "rescue" perioperative echocardiography to improve outcomes after hemodynamic instability in noncardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26:362-70. doi:10.1053/j.jvca.2011.09.029.
- Toda H, Nakamura K, Nakagawa K, et al. Diastolic dysfunction is a risk of perioperative myocardial injury assessed by high-sensitivity cardiac troponin T in elderly patients undergoing non-cardiac surgery. *Circ J.* 2018;82:775-82. doi:10.1253/circj.CJ-17-0747.
- Levitan EB, Graham LA, Valle JA, et al. Pre-operative echocardiography among patients with coronary artery disease in the United States Veterans Affairs healthcare system: A retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:173. doi:10.1186/s12872-016-0357-5.
- Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Rev.* 2019;27(6):267-73. doi:10.1097/CRD.0000000000000254.
- Rooke GA. Cardiovascular aging and anesthetic implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17:512-23. doi:10.1016/S1053-0770(03)00161-7.
- Couture P, Denault AY, Shi Y, et al. Effects of anesthetic induction in patients with diastolic dysfunction. *Can J Anaesth.* 2009;56:357-65. doi:10.1007/s12630-009-9068-z.
- Sarkar S, Guha BR, Rupert E. Echocardiographic evaluation and comparison of the effects of isoflurane, sevoflurane and desflurane on left ventricular relaxation indices in patients with diastolic dysfunction. *Ann Card Anaesth.* 2010;13:130-7. doi:10.4103/0971-9784.62945.
- Pieske B, Tschoepe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289(2):194-202. doi:10.1001/jama.289.2.194.
- Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, et al. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. *Circ Heart Fail.* 2015;8(1):41-8. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001731.
- Maron BA, Cockrill BA, Waxman AB, Systrom DM. The invasive cardiopulmonary exercise test. *Circulation.* 2013;127(10):1157-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104463.
- Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Contribution of exercise echocardiography to the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Heart.* 2010;96(13):1024-8. doi:10.1136/hrt.2009.183947.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2016;17(12):1321-60. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Ha J-W, Oh JK, Pellikka PA, et al. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(1):63-8. doi:10.1016/j.echo.2004.08.033.
- Bruengger AAS, Kaufmann BA, Buser M, et al. Diastolic stress echocardiography in the young: a study in nonathletic and endurance-trained healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(10):1053-9. doi:10.1016/j.echo.2014.06.016.
- Ommen SR, Nishimura R, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000;102(15):1788-94. doi:10.1161/01.CIR.102.15.1788.
- Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A test in context: E/A and E/e' to assess diastolic dysfunction and LV filling pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1451-64. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.037.
- Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(15):1937-48. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.058.
- Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(9):507-15. doi:10.1038/nrcardio.2014.83.
- Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(9):1891-900. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.042.
- Obokata M, Kane GC, Reddy YN, et al. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction: a simultaneous invasive-echocardiographic study. *Circulation.* 2017;135(9):825-38. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822.
- Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(2):149-56. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.908152.
- Cabrera Schumley MC, Arriaza N. Good Prognostic Value of the Intraoperative Tissue Doppler-derived Index E/e' After Non-Cardiac Surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(9):1013-8.
- Mallidi J, Penumetsa S, Friderici JL, et al. The effect of inpatient stress testing on subsequent emergency department visits, readmissions, and costs. *J Hosp Med.* 2013;8(10):564-8. doi:10.1002/jhm.2081.
- Kalesan B, Nicewarner H, Intwala S, et al. PLoS One Pre-operative Stress Testing in the Evaluation of Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2019;14(7):e0219145. doi:10.1371/journal.pone.0219145.

**Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий**

Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Шибанова И. А., Коков А. Н.

В обзорной статье обобщены результаты зарубежных и отечественных исследований, посвященных механизмам развития, а также клинико-прогностической роли кальцификации коронарных артерий (ККА) при ишемической болезни сердца. Представлены современные взгляды кардиологов, хирургов и врачей общей практики в отношении коморбидных заболеваний, проявлением которых может быть ККА. Обозначены современные аспекты формирования связи между атерогенезом, ККА и резорбцией костной ткани; выделены группы информативных биологических маркеров, способных отражать тяжесть остео-коронарного континуума. Освещены современные диагностические возможности для выявления и характеристики ККА, обозначены их достоинства и ограничения. Обсуждены перспективы фармакологической коррекции атеросклероза с позиции влияния на коронарный кальциоз и остеопенический синдром. Представлены дальнейшие перспективы и направления исследований в этой области медицинской науки.

**Ключевые слова:** коронарная кальцификация, механизмы кальцификации артерий, диагностика кальцификации артерий, реваскуляризация миокарда.

**Отношения и деятельность.** Обзорная статья выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-003 "Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири", утвержденной Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ), Кемерово, Россия.

Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Кашталап В. В.\* — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Шибанова И. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории реабилитации, ORCID: 0000-0001-8418-8140, Коков А. Н. — к.м.н., зав. лабораторией лучевых методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7573-0636.

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

AU — единица Агатстона, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркта миокарда, КИ — кальциевый индекс, КШ — коронарное шунтирование, ККА — кальцификация коронарных артерий, МСКТ — мульти-спиральная компьютерная томография, ОКТ — оптическая когерентная томография, СД — сахарный диабет, ФР — фактор риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, RR — относительный риск.

**Рукопись получена** 09.07.2020

**Рецензия получена** 23.07.2020

**Принята к публикации** 30.07.2020



**Для цитирования:** Барбараш О. Л., Кашталап В. В., Шибанова И. А., Коков А. Н. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4005. doi:10.15829/1560-4071-2020-4005

**Fundamental and practical aspects of coronary artery calcification**

Barbarash O. L., Kashtalap V. V., Shibanova I. A., Kokov A. N.

The review article summarizes the results of studies on the pathogenesis, as well as the clinical and prognostic role of coronary artery calcification (CAC) in coronary artery disease. The modern views of cardiologists, surgeons and general practitioners on the comorbidities manifested by CCA are presented. The modern ideas on the relationship between atherogenesis, CCA and bone resorption are described; groups of informative biological markers reflecting the severity of process are identified. Modern diagnostic methods for the detection and study of CCA are highlighted, their advantages and limitations are indicated. The effect of atherosclerosis treatment on coronary calcification and osteopenia are discussed. Further prospects and lines of research in this area are presented.

**Key words:** coronary calcification, mechanisms of arterial calcification, diagnosis of arterial calcification, myocardial revascularization.

**Relationships and Activities.** The study was conducted as part of the fundamental theme "Multifocal atherosclerosis and comorbidities. Features of diagnosis, risk

management in a large industrial region of Siberia", approved by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Kashtalap V. V.\* ORCID: 0000-0003-3729-616X, Shibanova I. A. ORCID: 0000-0001-8418-8140, Kokov A. N. ORCID: 0000-0002-7573-0636.

\*Corresponding author: v\_kash@mail.ru

**Received:** 09.07.2020 **Revision Received:** 23.07.2020 **Accepted:** 30.07.2020

**For citation:** Barbarash O. L., Kashtalap V. V., Shibanova I. A., Kokov A. N. Fundamental and practical aspects of coronary artery calcification. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4005. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4005

В последние годы проблема кальцификации коронарных артерий (ККА) волнует многих специалистов. Интервенционные и сердечно-сосудистые хирурги рассматривают эту проблему с позиции специ-

фики коронарной анатомии, которая представляет серьезные сложности в процессе принятия решения о выборе способа реваскуляризации, а во время чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) часто

определяет успех процедуры [1]. Сердечно-сосудистые хирурги оценивают ККА как атрибут возможного поражения аорты с формированием ее “мраморности”, ассоциирующейся с известными проблемами в выборе точки фиксации анастомозов при выполнении прямой реваскуляризации миокарда [2]. Специалисты по лучевой диагностике акцентируют внимание на необходимости выбора наиболее информативного и доступного метода выявления и количественной оценки ККА [3]. Кардиологи рассматривают пациентов с ККА как группу очень высокого сердечно-сосудистого риска не только с позиции анатомии поражения коронарных артерий, но и в связи с наличием у пациентов с ККА дополнительной коморбидности — костной, почечной, метаболической [4, 5], и рассуждают о необходимости медикаментозного вмешательства в процесс формирования коронарных кальциатов [6]. Однако наибольшее количество публикаций по вопросам ККА в последние годы связано с обсуждением механизмов развития, выбором наиболее чувствительных и специфических биологических маркеров, характеризующих данный патологический процесс, а также подходов к управлению рисками ее развития [6, 7]. Следует отметить, что отсутствие единой точки зрения по этим важным вопросам, с одной стороны, формирует неудовлетворенность в оценке имеющихся результатов исследований, зачастую диаметрально противоположных по выводам, с другой стороны — является стимулом к проведению новых научных исследований.

Данный обзор литературы посвящен представлению результатов современных научных исследований по актуальным вопросам ККА, оценке имеющихся точек зрения о механизмах и клинической значимости ККА, проиллюстрированных результатами собственных исследований, выполняемых в НИИ КПССЗ.

Атеросклероз и кальциоз артерий — взаимосвязанные патологические процессы, протекающие синхронно. Считается, что атерогенез на всех этапах в той или иной форме сопровождается нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и отложением депозитов кальция внутри атеросклеротической бляшки либо в меди артерии [8]. При этом до сих пор отсутствует единство мнений о том, является ли кальцификация артерий финальной стадией атеросклероза, либо развитие ККА возможно на начальных этапах формирования атеросклероза? Современные возможности визуализационных технологий демонстрируют тот факт, что кальций играет разную роль на протяжении всей жизни атеросклеротической бляшки. ККА может быть отражением различных патологических состояний, присутствуя на этапе формирования нестабильной, уязвимой бляшки и в периоды ее стабилизации — делипидации, например, на фоне статинотерапии. Поэтому на разных стадиях развития атеросклеротической бляшки кли-

нические последствия ККА могут быть весьма изменчивы и разнообразны [3].

В настоящее время не сформировано единое мнение и о том, насколько кальцификация атеросклеротической бляшки может провоцировать или предупреждать ее разрыв. Долгие годы общепринятой позицией было положение о том, что кальцинированная бляшка является атрибутом стабильности атеросклероза [9]. Однако представление о том, что ККА предупреждает дестабилизацию атеросклеротической бляшки, в настоящее время пересматривается. На моделях мышей показано, что крупные кальциевые отложения в интима пораженных атеросклерозом коронарных артерий могут быть опасны в отношении разрыва бляшки и развития последующего инфаркта миокарда (ИМ) [10]. Еще одним доказательством провоцирующего характера ККА в отношении атеротромбоза являются данные о том, что у пациентов с высокой степенью кальциноза имеет место более высокая реактивность тромбоцитов и, в целом, более высокая тромбогенность крови [11], что указывает на уязвимость будто бы стабильных атеросклеротических бляшек. Кроме того, используя метод внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) было показано, что даже микрокальцификация капсулы атеросклеротической бляшки повышает ее напряжение и провоцирует нестабильность бляшки. При этом не всякий кальцинат в артериях ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска, необходимо также учитывать распределение и морфологию кальция в атероме [12].

Долгое время оценка ККА с использованием показателя кальциевого индекса (КИ) при выполнении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) применялась исключительно для стратификации риска коронарных ишемических событий в общей популяции. При этом считалось, что у пациентов с документированным атеросклерозом коронарных артерий для оценки тяжести течения заболевания достаточно определить лишь анатомические особенности коронарного атеросклероза, факт наличия и степень стенозирования коронарных артерий. Клиническая и прогностическая ценность коронарного кальция у больных с подтвержденным диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС) игнорировалась [13]. Вместе с тем, в последние годы накапливается все больше данных о том, что ККА является диагностически важной дополнительной информацией и для пациентов с ИБС. Наличие ККА является отражением анатомической тяжести коронарного атеросклероза, атрибутом высокой концентрации коморбидных состояний и, возможно, дополнительным маркером клинической тяжести и неблагоприятного исхода заболевания [6]. Значимость выявления ККА особенно ярко проявляется при выборе оптимального метода реваскуляризации миокарда.

**ККА — взгляд кардиолога и терапевта.** Кальцификация любых артерий при отсутствии тяжелых гормональных нарушений и терминальной почечной недостаточности является объективным маркером старения. У обследуемых в возрасте старше 60 лет регистрируется увеличение площади кальциевых депозитов в аорте, в створках аортального клапана, в коронарных артериях. Кальциноз аорты приводит к изменению ее податливости и эластичности, формированию гипертрофии левого желудочка и к развитию впоследствии сердечной недостаточности. При кальцификации аорты повышаются скорость пульсовой волны, систолическое и пульсовое артериальное давление. Кальцификация аортального клапана влечет за собой развитие дегенеративного аортального стеноза. В коронарных артериях отложения кальция снижают вазодилататорные эффекты, влияют в ту или иную сторону на стабильность атеросклеротической бляшки [3].

ККА чаще диагностируется у пожилых мужчин. В возрасте от 70 лет и старше ККА выявляется у более чем 90% мужчин и 67% женщин [7]. При этом степень кальцификации артерий выше у мужчин по сравнению с женщинами вплоть до 6-го десятилетия жизни, а затем ККА не имеет гендерных различий [14]. Наступление менопаузы ассоциируется с 3-кратным увеличением риска выявления кальцификатов в артериях [15].

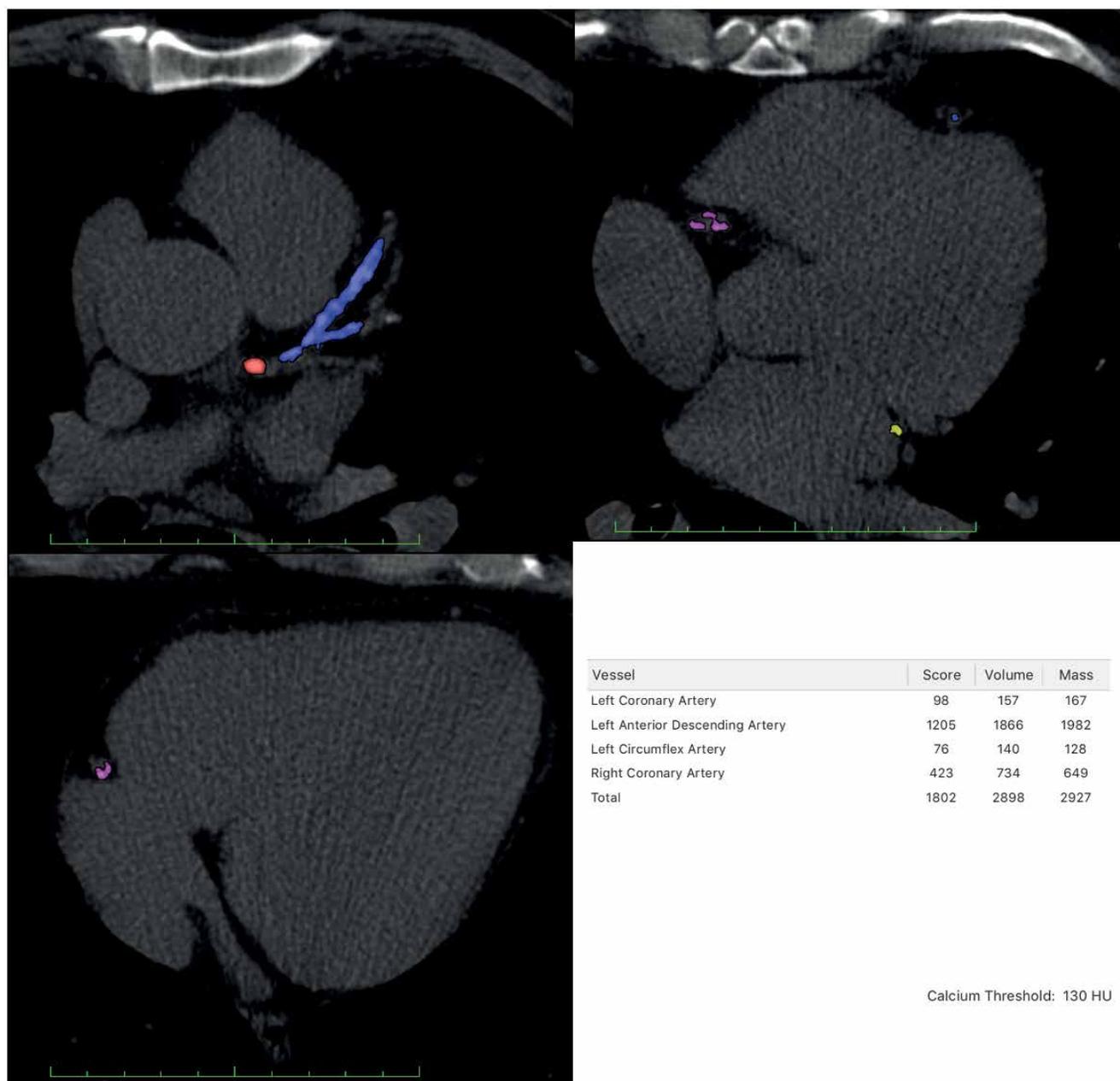
В ряде проведенных исследований описываются расовые различия в частоте выявления и выраженности ККА, что может определять и различия клинических проявлений и исходов атеросклероза. В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [16] у 6814 лиц без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний различной расовой принадлежности (белые, афроамериканцы, латиноамериканцы, китайцы) в возрасте от 45 до 84 лет была оценена ККА. Распространенность ККА (показатель Агатстона >0) в этих 4 этнических группах у мужчин составила 70,4%; 52,1%; 56,5% и 59,2% ( $p < 0,001$ ), а у женщин — 44,6%; 36,5%; 34,9% и 41,9% ( $p < 0,001$ ), соответственно. После поправки на возраст, уровень образования, параметры липидограммы, индекс массы тела, курение, сахарный диабет (СД), гипертензию, прием статинов, пол и расположение исследовательского центра, относительный риск (RR) ККА составил по сравнению с представителями белой расы: для африканцев — 0,78 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,74-0,82); для латиноамериканцев — 0,85 (95% ДИ 0,79-0,91) и для китайцев — 0,92 (95% ДИ 0,85-0,99). Кроме того, было показано, что степень ККА в эксплантированных сердцах была выше у белых по сравнению с афроамериканцами на каждое десятилетие жизни [17]. Предложено несколько возможных объяснений более высокой частоты ККА у белых. Одна из возможных причин — тесная связь кальцифика-

ции со снижением минеральной плотности костной ткани, свойственным лицам белой расы. Известно, что афроамериканцы имеют более высокую минеральную плотность костной ткани по сравнению с белыми, и, как следствие — менее выраженную кальцификацию артерий. В качестве еще одного объяснения этих различий — специфические генетические расовые различия, ответственные за основные звенья фосфорно-кальциевого обмена [17]. Однако точная генетическая детерминация расовых различий на ККА не выявлена.

В качестве факторов риска (ФР) развития ККА рассматривают СД. Хроническая болезнь почек, которая является коморбидностью для СД, также является таким фактором [6]. Роль нарушений углеводного обмена в развитии ККА была оценена у 2076 пациентов. Более высокий уровень гликированного гемоглобина был связан с любым прогрессированием ККА (увеличением на 10 единиц и более по Агатстону) в течение 5 лет наблюдения (RR = 1,51; 95% ДИ 1,16-1,96) и выраженным прогрессированием ККА (увеличением более чем на 100 единиц) (RR = 2,42; 95% ДИ 1,47-3,99) [18]. Ранее проведенные исследования аутопсийного материала лиц с внезапной смертью показали, что пациенты с СД, по сравнению с лицами без СД, имеют более высокий процент кальцинированных бляшек и более высокую степень выраженности кальциноза. При этом инфильтрация бляшек макрофагами и Т-клетками у них также была более интенсивной, что свидетельствует о наличии хронического внутрисосудистого воспаления при СД, провоцирующего процесс прогрессирования кальциноза бляшек как механизма их заживления [19].

В ранее проведенных нами исследованиях у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий лишь у 10% выявлялся минимальный ККА, рассчитанный по методу Агатстона, выраженный ККА диагностирован более чем у половины обследованных больных. Была определена связь тяжести коронарного кальциноза и степени выраженности атеросклероза коронарных артерий, что свидетельствует о патофизиологическом параллелизме механизмов атерогенеза и ККА [20].

По данным других исследований ККА в общей популяции напрямую связана с неблагоприятными исходами и является гораздо более точным маркером будущих событий, чем все другие ФР. Однако до сих пор не ясно, связано ли это с самой кальцинированной бляшкой как источником будущих коронарных событий, либо кальцинированные бляшки являются исключительно маркерами глобального кардиоваскулярного риска. Наиболее перспективны в отношении ответа на этот вопрос данные коронарной визуализации в сочетании с анамнестическими и клиническими характеристиками пациентов. Исследования последних лет позволяют говорить о том, что ККА не



**Рис. 1.** МСКТ сердца с количественной оценкой кальциноза коронарных артерий. Смежные воксели в проекции коронарных артерий плотностью >130 единиц Хаунсфилда определяются как кальцинаты.

может рассматриваться как качественная переменная (есть/нет), скорее имеет значение ее количество, тип, место расположения кальцината, его объем и плотность [8]. Таким образом, будущее в отношении выявления ККА и ее рисковей интерпретации — за инструментальными методами, которые позволят одновременно охарактеризовать как количественные характеристики ККА, так и качественные, морфологические критерии.

**ККА — взгляд специалиста по лучевой диагностике.** Основным методом для диагностики и количественной оценки ККА, обладающим высокой чувствитель-

ностью и специфичностью, является в настоящее время МСКТ. Начало практического использования высокой рентгеновской плотности кальцинатов в проекции коронарного русла положил Артур Агатстон, представивший в 1990г протокол количественной оценки ККА на электронно-лучевом томографе [21]. Стандартизированная методика, в основе которой лежит верификация структур плотностью >130 единиц Хаунсфилда, активно используется и в настоящее время, но уже на современных мультиспиральных томографах, обладающих более высокой разрешающей способностью, скоростью сканирования

и синхронизацией с электрокардиографическим сигналом сердца [22].

Количественная оценка ККА является одним из ключевых инструментов в оценке риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий для пациентов с подозрением на наличие ИБС и с промежуточной предтестовой вероятностью ИБС. Тяжесть ККА, верифицируемая по данным МСКТ, может быть использована в качестве элемента скринингового обследования в популяции для лиц группы промежуточного риска и как дополнительный критерий стратификации риска у бессимптомных пациентов независимо от традиционных ФР ИБС (артериальной гипертензии, СД, нарушений липидного обмена и т.д.). Методика количественной оценки ККА неинвазивна и без контрастной нагрузки на пациента позволяет определить объем кальцинированного участка, его эквивалентную гидроксиапатиту кальция массу и рассчитать КИ для каждой коронарной артерии. КИ является математической производной площади, занимаемой кальцинатом на каждом томографическом срезе, и фактора его рентгеновской плотности. Общий балл КИ в единицах Агатстона (AU) формируется путем суммирования баллов каждого кальцифицированного очага по всем коронарным артериям (рис. 1). В зависимости от полученных значений общего КИ коронарных артерий выделяют 4 степени: минимального (1-10 AU), среднего (11-100 AU), умеренного (101-400 AU) и выраженного (>400 AU) кальциноза. Доказано, что КИ тесно связан с тяжестью коронарного атеросклероза [23] и риском развития острых коронарных событий [24]. Стратификация риска фатальных коронарных событий осуществляется путем сопоставления абсолютных значений индивидуального КИ респондента и 75-й перцентили популяционного КИ, соответствующей его возрасту и полу [25]. Процент вовлеченности коронарных артерий в процесс кальцификации, так называемый показатель охвата кальцием, также позволяет характеризовать тяжесть атеросклеротического поражения и ассоциируется с наличием СД и дислипидемией [26].

Ограничения использования методики количественной оценки ККА обусловлены хотя и низкой, но все-таки потенциально негативной лучевой нагрузкой на пациента. Кроме того, нарушения сердечного ритма, невозможность сохранения пациентом неподвижности во время сканирования и задержки дыхания не позволяют выполнить достоверное измерение на фоне появляющихся артефактов.

У пациентов с ИБС достаточно часто выраженный ККА определяется при проведении коронарной ангиографии. На этапе до введения контрастного вещества он проявляется в виде рентгенконтрастных теней, следующих за силуэтом коронарных артерий с синхронным их движением во время систолы и диастолы [27].

Непосредственно в процессе ангиографии депозиты кальция в стенке артерий проявляются в виде неоднородных интралюминальных дефектов контрастирования. В такой ситуации необходимо дифференцировать ККА от проявлений внутрикоронарного тромбоза, что в условиях обычной коронарной ангиографии сделать достаточно сложно. Таким образом, эффективность коронарной ангиографии для оценки содержания кальция в артериях не является оптимальной, особенно, у пациентов с наличием признаков рестеноза в стенке. В исследовании Mintz GS, et al. [28] показано, что коронарная ангиография выявляет кальций только в 38% случаев, возможность выявления зависит от степени тяжести ККА.

Более информативным методом для выявления КАА являются ВСУЗИ и оптическая когерентная томография (ОКТ), позволяющие всесторонне оценить кальциевый депозит, его глубину и эксцентричность расположения в атеросклеротической бляшке. Поскольку кальций вызывает отражение ультразвука, ККА обычно проявляется на изображении ВСУЗИ в виде гиперэхогенной дуги в сочетании с более глубокой акустической тенью. В одном из первых исследований с применением ВСУЗИ при аутопсийном исследовании сообщали о 90% чувствительности и 100% специфичности для выявления плотной кальцинированной атеросклеротической бляшки или кластера микрокальцинатов и более низкой точности для выявления изолированной микрокальцификации (<50 мкм). Данные аутопсийных исследований подтверждены последующими клиническими исследованиями, продемонстрировавшими более высокую диагностическую ценность ВСУЗИ по сравнению с коронарной ангиографией в выявлении ККА (73% и 38% случаев, соответственно;  $p < 0,001$ ). Однако в отношении выявления кальцинатов с небольшой площадью поверхности (<0,05 мм<sup>2</sup>) чувствительность данного метода не превышала 65% [29]. Кроме того, ограничением ВСУЗИ в выявлении ККА является возможность визуализации лишь переднего края кальцинированной дуги без достоверной информации о толщине кальциноза, поскольку кажущаяся “толщина” отражения кальция является функцией насыщения датчика отраженной энергией, а не истинной анатомической толщины (рис. 2).

Частичным решением вопроса количественной оценки ККА является интегральный показатель на основе вычисления дуги и длины кальцината. Но данный подход не отражает истинного кальциноза с учетом глубины его распространения. С позиции этих ограничений ОКТ в выявлении КАА имеет преимущества в виде возможности более точной количественной оценки кальцинированной бляшки. При ОКТ-визуализации ККА проявляется зоной просветления с четкой очерченной границей [30]. Выполнение ОКТ позволяет помимо информации о степени

кальцинирования ответить на вопрос о площади кальцинирования, толщине и длине кальциноза и объеме кальциевого поражения в трехмерном пространстве [31, 32] (рис. 3).

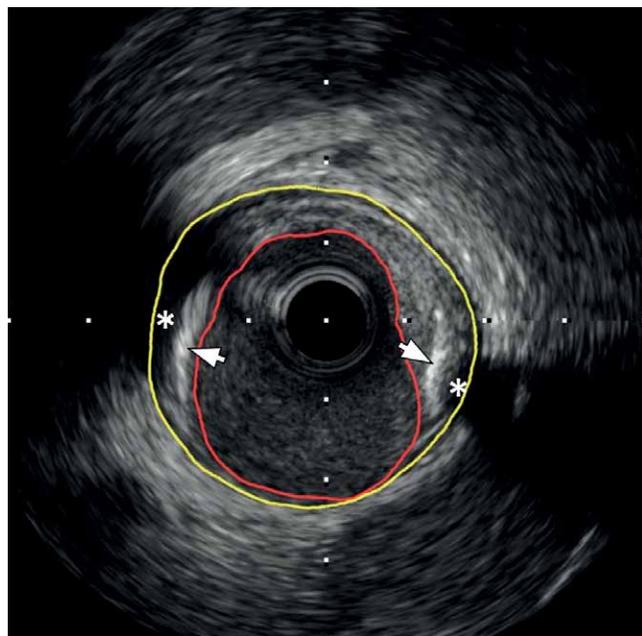
Доказано, что эти характеристики ККА позволяют прогнозировать успех баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Следует отметить, что методы ВСУЗИ и ОКТ могут быть использованы и для оценки конечного результата стентирования артерий, причем информативность ОКТ выше [33].

Таким образом, в настоящее время существуют различные методы выявления ККА. На этапе оценки кардиоваскулярного риска методом выбора является МСКТ коронарных артерий, у пациентов с известной ИБС — ВСУЗИ и ОСТ, позволяющие количественно охарактеризовать протяженность и толщину кальциноза, вовлеченность дистального русла. Тем не менее, большая доступность и неинвазивность МСКТ делают этот метод перспективным для оценки и характеристики ККА и при наличии ИБС. Так, в когорте пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением эктопическая кальцификация венечных артерий по данным МСКТ отмечается у 93% больных, при этом большинство из них (73,5%) имеют умеренный (101-400 AU) и значительный (>400 AU) коронарный кальциноз [4].

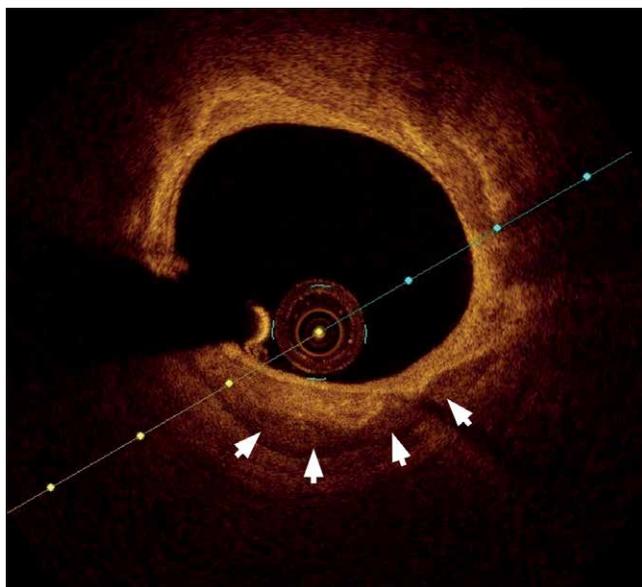
**ККА — взгляд рентгенэндоваскулярного и сердечно-сосудистого хирурга.** ККА является одним из четырех учетных анатомических маркеров технической сложности выполнения интервенционных коронарных вмешательств [1]. Именно ККА ассоциируется с максимальным риском развития интраоперационных осложнений и отдаленных сердечно-сосудистых событий.

Bourantas CV, et al. [34] показали, что при выполнении ЧКВ пациенты с ККА реже получают полную реваскуляризацию миокарда, чем больные без ККА (48% vs 55,6%;  $p < 0,001$ ) и имеют большую вероятностью летального исхода при последующем наблюдении (10,8% vs 4,4%;  $p < 0,001$ ). Важно отметить, что связь между ККА и неблагоприятным исходом не зависит от клинических проявлений ИБС и категории имплантированных стентов [27, 35, 36]. В объединенном анализе ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) и HORIZON-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction), ЧКВ, выполненные у пациентов с умеренным и серьезным ККА, были связаны с более высоким риском развития тромбоза стента на 62% и более высоким риском ишемических эпизодов на 44%, ассоциированных с зоной имплантированного стента [27].

Неблагоприятные клинические исходы, регистрируемые у пациентов с ККА, связаны как с сопутствующей патологией, так и с повышенной технической сложностью процедуры ЧКВ [37]. Как правило, эти



**Рис. 2.** Изображение ВСУЗИ коронарной артерии. Эксцентрически расположенные скопления кальция представлены гиперэхогенным сигналом от плотных поверхностных слоев депозитов (белые стрелки) и сопровождаются глубокой акустической тенью (звездочки), которая соответствует гистопатологическому кальцию.



**Рис. 3.** На изображении ОКТ коронарной артерии кальцинированные участки представлены областью низкого сигнала (стрелки) с четкими границами.

поражения менее податливы при преддилатации. У пациентов с выраженным ККА неадекватная подготовка кальцинированного участка коронарной артерии к имплантации стента увеличивает риск “потери” стента, недостаточной его дилатации или поломки (деструкции). При выраженном ККА высока вероятность при выполнении ЧКВ развития фено-

мена no-reflow, диссекции и перфорации коронарной артерии. При имплантации стентов, выделяющих лекарственное вещество — DES, наличие ККА способно повреждать полимер на стенке и нарушать выделение лекарства [38].

Для пациентов с выраженным ККА при выполнении ЧКВ характерны более высокие значения маркеров повреждения миокарда в перипроцедурном периоде, являющиеся надежным критерием неблагоприятного отдаленного исхода заболевания [39]. Известно, что атрибутами высокой вероятности повреждения миокарда при выполнении ЧКВ выступают пожилой возраст и почечная дисфункция, что отражает портрет пациента с ККА [40]. Высказывается мнение о том, что пациенты, имеющие большую тяжесть ККА, должны получать и более мощную антитромботическую терапию после проведения процедуры [41].

Коронарный кальций является маркером неблагоприятного течения послеоперационного периода и у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию (КШ). Одним из факторов, определяющих плохой прогноз у данной категории пациентов, является выраженная кальцификация аорты, аортального клапана, митрального кольца, имеющая самостоятельное влияние на прогноз. Исследований, посвященных влиянию предоперационной ККА на исходы после КШ, крайне мало. В одном из них Ertelk K, et al. показали, что у пациентов выявляемая перед КШ ККА является независимым предиктором коронарных событий к 12 месяцам наблюдения с ОКС [42]. У пациентов с тяжелой ККА в течение первого месяца после КШ в 1,5 раза чаще, чем у больных без ККА, развивались периоперационные ИМ. Авторы этого исследования объясняют представленные результаты тем, что кальциноз коронарных артерий ассоциируется с “плохим” дистальным руслом, эндотелиальной дисфункцией, дистальными эмболиями. Кроме того, кальциноз артерий затрудняет наложение сосудистых анастомозов, увеличивает длительность искусственного кровообращения, уменьшает вероятность полной реваскуляризации коронарного русла. Коронарный кальций, а также кальциноз аорты при проведении КШ, могут повышать риск развития кровотечений, требовать большего объема кровезамещения. Наконец, ККА может отражать более тяжелое атеросклеротическое поражение других сосудистых бассейнов, что имеет независимое влияние на результаты КШ. Однако небольшая частота событий за небольшой период наблюдения в этом анализе не позволила сделать убедительных выводов.

В другом исследовании, оценивающем роль ККА в прогнозе пациентов, подвергшихся КШ, одной из причин неблагоприятного исхода после реваскуляризации миокарда авторы называют более частое развитие кальцификации аутовенозных шунтов у пациен-

тов с исходным кальцинозом нативных коронарных артерий [43].

В проведенном нами исследовании оценивалась клиническая и прогностическая значимость ККА у пациентов с ИБС, подвергнутых КШ. Более чем у половины пациентов по данным МСКТ были признаки выраженного ККА [20]. Риск развития в течение трех лет после КШ неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (фатальных и нефатальных острых сосудистых событий и возврата стенокардии) ассоциировался с исходно высокими значениями биологических маркеров костного метаболизма: остеокальцина и паратиреоидного гормона, что отражало наличие и эффекты osteo-коронарной коморбидности [44].

В ретроспективном анализе исследования SYNTAX представлены 5-летние результаты КШ у пациентов с различной степенью ККА, оцененной с помощью коронарной ангиографии. Авторы пришли к выводу о том, что тяжелая ККА у пациентов с КШ, в отличие от пациентов с ЧКВ, не связана с более высоким риском неполной реваскуляризации и не является независимым предиктором смертности от ИМ и других сердечно-сосудистых событий, но является независимым предиктором общей смертности. Более высокие показатели смертности были характерны для периода от 1 до 5 лет после операции, а не в течение первого послеоперационного года. Отсутствие различий по частоте острых коронарных событий позволило сделать вывод о более высокой исходной кардиоваскулярной и почечной коморбидности пациентов с ККА. Эти результаты позволяют признать для пациентов с ИБС и тяжелой ККА в качестве более эффективного метода реваскуляризации миокарда КШ, а не ЧКВ. Тем не менее, пациент с ККА, имея исходно более высокую частоту коморбидности, сохраняет высокий риск развития неблагоприятного исхода заболевания и после КШ [45].

**ККА — взгляд клинического патофизиолога.** Значимость оценки кальциноза с позиции клиники и прогноза определяют актуальность исследования биомаркеров, отражающих процесс кальцификации и являющихся отражением основных механизмов развития ККА. Долгие годы кальцификация атеросклеротической бляшки рассматривалась как пассивный, дегенеративный, “замерший” феномен с механизмами, лежащими в основе формирования костной ткани [46]. Вместе с тем, в последние годы формируется концепция, характеризующая ККА как активный процесс, в основе которого лежит системная воспалительная реакция, типичная для пациентов с метаболическим синдромом или с почечной дисфункцией [3, 47].

В общебиологическом смысле ККА представляет собой отложение минерализованного кальция в эндотелии или в межклеточном пространстве меди

коронарных артерий. Предполагается, что так называемой “матрицей обызвествления”, которая может образовываться в различных тканях, могут быть элементы клетки и структуры: лизосомы, митохондрии, межклеточное вещество (гликозаминогликаны), эластические и коллагеновые волокна соединительной ткани [48]. Эктопированный сосудистый кальцинат обычно состоит из компонентов, подобных костной ткани: фосфатов, солей кальция, гидроксиапатита, коллагена типа I, остеопонтина, костного морфогенного белка, остеокальцина, остеоонектина и матриксного ГЛА-белка [49]. Этому способствует ряд факторов инициации и прогрессирования атеросклероза: дислипидемия, активация маркеров оксидативного стресса (С-реактивный белок), системы интерлейкинов и факторов роста, что, в свою очередь, приводит к эндотелиальной дисфункции, локальному повышению концентрации металлопротеиназ, запуску системы RANK/RANKL/остеопротегерин и выделению ряда катепсинов с формированием участков коллагеновых волокон как центров будущей кальцификации в проекции атеросклеротической бляшки. Предполагается, что это и есть общие механизмы кальцификации аорты и коронарных артерий, а также нарушения минеральной плотности костной ткани [50].

Ключевую роль в развитии как ККА, так и нарушений минеральной плотности костной ткани, играют факторы субклинического воспаления [51]. Воспалительные реакции носят локальный (тканевый) и системный характер, общий провоспалительный фон хорошо отражается повышением активности С-реактивного белка и ряда интерлейкинов (-1, -6, -12, -18). Высокая активность системного воспаления на фоне атерогенеза носит персистирующий характер и приводит к фиброзу и кальцинозу в межклеточном субэндотелиальном пространстве артерий [52]. Параллельно в костной ткани происходит активация остеокластов и сложная гормональная перестройка. В кости отражением высокой скорости процессов тканевого воспаления является активация системы RANK/RANKL/остеопротегерин и угнетение противовоспалительных факторов, таких как фетуин- $\alpha$  [53]. На ранних стадиях развития ККА воспалительные цитокины активируют остеогенную дифференцировку и минерализацию сосудистой стенки, на последующих стадиях повышение минерализации сопровождается уменьшением содержания макрофагов и дальнейшей деструкцией костной ткани [51]. К маркерам персистенции процессов костной деструкции можно отнести остеокальцин, кальцитонин, катепсин, повышение концентрации инсулина, снижение уровня андрогенов у мужчин и эстрогенов у женщин [54]. Эти же маркеры показали связь с тяжестью ККА и кальцификации аорты [55]. Согласно соб-

ственным данным, общими патогенетическими факторами формирования атерокальциноза и остеопороза у мужчин с ИБС являлись: низкий уровень витамина D и ионизированного кальция, повышение уровня щелочной фосфатазы, фосфора и остеокальцина [5].

Потому перспективным представляется обсуждение роли липидснижающей терапии, направленной на замедление прогрессирования атеросклероза, в отношении развития коронарного кальциноза и остеопенического синдрома. По мнению ряда авторов, использование статинов ассоциируется со стабилизацией атеросклеротической бляшки за счет увеличения плотности фиброзной капсулы и увеличения количества и размеров кальцинатов в бляшке [56]. В то же время, формирование ККА в обязательном порядке проходит стадию уязвимости, когда особенно высок риск разрыва и эрозии капсулы из-за роста очагов кальцификации. Эффекты статинов в отношении остеопенического синдрома являются предметом научных дискуссий. Ряд авторов обсуждают возможные гендерные особенности статинотерапии в отношении развития остеопороза. Тем не менее, доказанным является значимый противовоспалительный эффект статинов как в отношении локальных реакций, так и системных [57]. Некоторые авторы предлагают дополнительно к статинам использовать бисфосфонаты и хелатную терапию для замедления процессов резорбции костной ткани и прогрессирования ККА [58].

Таким образом, процессы и механизмы ККА являются сложно регулируемым патофизиологическим феноменом, одновременно отражающим активность атерогенеза и нарушений минеральной плотности костной ткани. К пониманию сложности взаимодействия этих патологических процессов, а также их клинико-прогностической роли, мы только приближаемся. Выявление информативных молекулярных маркеров и факторов, объединяющих эти коморбидные состояния в единый остео-коронарный континуум, позволит в перспективе разработать эффективные стратегии медикаментозного управления риском его прогрессирования и индивидуальные программы профилактики для повышения качества жизни и ее продолжительности у пациентов с ИБС.

### **Заключение**

Поиск новых механизмов, ответственных за развитие и прогрессирование атеросклероза, актуален. ККА, возможно, является одним из направлений, развитие которого сможет помочь в определении наиболее важных диагностических критериев тяжести и прогноза ИБС, а выявление наиболее чувствительных биологических маркеров ККА — будет основой не только дополнительной стратификации риска

ИБС и оценки коморбидности, но и поиска перспективных мишеней для профилактики и лечения атеросклероза.

**Отношения и деятельность.** Обзорная статья выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ

КПССЗ № 0546-2019-003 “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири”, утвержденной Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

**Литература/References**

- De Maria GL, Scarsini R, Adrian P, Banning AP. Management of Calcific Coronary Artery Lesions Is it Time to Change Our Interventional Therapeutic Approach? *Am Coll Cardiol Interv.* 2019;12:1465-78. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.038.
- John R, Choudhri AF, Weinberg AD, et al. Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(1):30-6. doi:10.1016/s0003-4975(99)01309-0.
- Andrews J, Psaltis PJ, Bartolo BAD, et al. Coronary arterial calcification: a review of mechanisms, promoters and imaging. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28:491-501. doi:10.1016/j.tcm.2018.04.007.
- Masenko VL, Kokov AN, Semenov SE, Barbarash OL. Noninvasive evaluation of density of coronary and carotid calcification in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of radiology and nuclear medicine.* 2018;99(6):310-8. (In Russ.) Масенко В.Л., Коков А.Н., Семенов С.Е., Барбараш О.Л. Неинвазивная оценка плотности кальциноза коронарных и каротидных артерий у больных сахарным диабетом II типа. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2018;99(6):310-8. doi:10.20862/0042-4676-2018-99-6-310-318.
- Raskina TA, Voronkina AV, Letaeva MV, et al. Relationship between coronary artery calcification and osteopenic syndrome in men with coronary heart disease. *Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(2):31-6. (In Russ.) Раскина Т.А., Воронкина А.В., Летаева М.В., и др. Взаимосвязь кальцификации коронарных артерий и остеопенического синдрома у мужчин с ишемической болезнью сердца. *Современная ревматология.* 2016;10(2):31-6. doi:10.14412/1996-7012-2016-2-31-36.
- Barbarash OL, Zыkov MV, Hryachkova ON, et al. Pathogenetic mechanisms of comorbidity formation in coronary heart disease: atherocalcinosis, renal dysfunction and mineral bone disorders. *Novosibirsk, Nauka.* 2019. p. 228. (In Russ.) Барбараш О.Л., Зыков М.В., Хрячкова О.Н. и др. Патогенетические механизмы формирования коморбидности при ишемической болезни сердца: атерокальциноз, почечная дисфункция и минерально-костные нарушения. *Новосибирск: Наука.* 2019. 228 с. ISBN 978-5-02-038842-0.
- Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, et al. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1703-14. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.017.
- Shaw LJ, Narula J, Chandrasekhar Y. The never-ending story on coronary calcium: is it predictive, punitive, or protective? *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1283-5. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.024.
- Niccoli R, Henein MY. Arterial calcification: friend or foe? *Int J Cardiol.* 2013;167(2):322-7. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.110
- Orita Y, Yamamoto H, Kohno N, et al. Role of osteoprotegerin in arterial calcification: development of new animal model. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007;27:2058-64. doi:10.1161/ATVBAHA.107147868.
- Borisoff JI, Joosen IA, Versteylen MO, et al. Accelerated *in vivo* thrombin formation independently predicts the presence and severity of CT angiographic coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2012;5:1201-10. doi:10.1016/j.jcmg.2012.01.023.
- Mintz GS. Intravascular imaging of coronary calcification and its clinical implications. *J Am Coll Cardiol Img.* 2015;8:461-71. doi:10.1016/j.jcmg.2015.02.003.
- Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointervention.* 2005;1(2):219-27.
- Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, et al. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:724-36. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302642.
- Burke AP, Farb A, Malcom G, Virmani R. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *Am Heart J.* 2001;141:S58-62. doi:10.1067/mhj.2001.109946.
- Bild DE, Detrano R, Peterson D, et al. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2005;111:1313-20. doi:10.1161/01.CIR.0000157730.94423.4B.
- Huang CC, Lloyd-Jones DM, Guo X, et al. Gene expression variation between African Americans and whites is associated with coronary artery calcification: the multiethnic study of atherosclerosis. *Physiol Genomics.* 2011;43:836-43. doi:10.1152/physiolgenomics.00243.2010.
- Carson AP, Steffes MW, Carr JJ, et al. Hemoglobin a1c and the progression of coronary artery calcification among adults without diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:66-71. doi:10.2337/dc14-0360.
- Burke AP, Koldogje FD, Zieske A, et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1266-71. doi:10.1161/01.ATV.0000131783.74034.97.
- Barbarash O, Lebedeva N, Kokov A, et al. Decreased cathepsin K plasma level may reflect an association of osteopenia/osteoporosis with coronary atherosclerosis and coronary artery calcification in male patients with stable angina. *Heart, Lung and Circulation.* 2016;25(7):691-7. doi:10.1016/j.hlc.2016.02.002.
- Agatston A, Janowitz W, Hildner F, et al. Quantification of coronary artery calcium ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:827-33. doi:10.1016/0735-1097(90)90282-t.
- Kachelriess M, Ulzheimer S, Kalender W. ECG-correlated image reconstruction from subsecond multislice spiral CT scans of the heart. *Med Phys.* 2000;27:1881-902. doi:10.1118/1.1286552.
- Kokov AN, Malyuta EB, Masenko VL, et al. Evaluation of coronary artery lesion in men with osteopenic syndrome and coronary artery disease. *Therapeutic archive.* 2014;86(3):65-70. (In Russ.) Коков А.Н., Малуята Е.Б., Масенко В.Л. и др. Оценка поражения коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2014;86(3):65-70.
- Raggi P, Callister TQ, Cooil B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation.* 2000;101(8):850-5. doi:10.1161/01.cir.101.8.850.
- Budoff M, Achenbach S, Blumenthal R, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography. *Circulation.* 2006;114:1761-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178458.
- Brown ER, Kronmal RA, Bluemke DA, et al. Coronary calcium coverage score: determination, correlates, and predictive accuracy in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Radiology.* 2008;247(3):669-75. doi:10.1148/radiol.2473071469.
- Généreux P, Madhavan MV, Mintz GS, et al. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) TRIALS. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1845-54. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.034.
- Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation.* 1995;91:1959-65. doi:10.1161/01.cir.91.7:1959.
- Friedrich GJ, Moes NY, Mühlberger VA, et al. Detection of intralumenal calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern. *Am Heart J.* 1994;128(3):435-41. doi:10.1016/0002-8703(94)90614-9.
- Sharma SK, Vengrenyuk Y, Kini AS. IVUS, OCT, and coronary artery calcification: is there a bone of contention? *J Am Coll Cardiol Img.* 2017;10:880-2. doi:10.1016/j.jcmg.2017.06.008.
- Fujino A, Mintz GS, Matsumura M, et al. A new optical coherence tomography-based calcium scoring system to predict stent underexpansion. *EuroIntervention.* 2018;13:e2182-9. doi:10.4244/EIJ-D-17-00962.
- Krishnamoorthy P, Vengrenyuk Y, Ueda H, et al. Three-dimensional volumetric assessment of coronary artery calcification in patients with stable coronary artery disease by OCT. *EuroIntervention.* 2017;13:312-9. doi:10.4244/EIJ-D-16-00139.
- Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention.* 2018;14:656-77. doi:10.1093/eurheartj/ehy285.
- Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S, et al. Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: a patient-level pooled analysis of 7 contemporary stent trials. *Heart.* 2014;100:1158-64. doi:10.1136/heartjnl-2013-305180.
- Généreux P, Redfors B, Witzenschnicker B, et al. Two-year outcomes after percutaneous coronary intervention of calcified lesions with drug-eluting stents. *Int J Cardiol.* 2017;231:61-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.150.
- Huisman J, van der Heijden LC, Kok MM, et al. Two-year outcome after treatment of severely calcified lesions with newer-generation drug-eluting stents in acute coronary syndromes: A patient-level pooled analysis from TWENTE and DUTCH PEERS. *J Cardiol.* 2017;69:660-5. doi:10.1016/j.jicc.2016.06.010.
- Mayorov GB, Kurbanov SK, Vlasova EE, et al. Calcification in coronary heart disease: issues of diagnosis, prognosis and choice of treatment. *Russian Cardiology Bulletin.* 2018;4:4-10. (In Russ.) Майоров Г.Б., Курбанов С.К., Власова Э.Е. и др. Проблема кальциноза при коронарной болезни сердца: вопросы диагностики, прогноза и выбора лечения. *Кардиологический вестник.* 2018;4:4-10. doi:10.17116/Cardiobulletin2018130414.

38. Kuriyama N, Kobayashi Y, Yamaguchi M. Usefulness of rotational atherectomy in preventing polymer damage of everolimus-eluting stent in calcified coronary artery. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2011;4:588-89. doi:10.1016/j.jcin.2010.11.017.
39. Kappetein AP, Serruys PW, Sabik JF, et al. Design and rationale for a randomised comparison of everolimus-eluting stents and coronary artery bypass graft surgery in selected patients with left main coronary artery disease: the EXCEL trial. *EuroIntervention*. 2016;12:861-72. doi:10.4244/EIJV12I7A141.
40. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, et al. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. *Eur Heart J*. 2018;39:1100-9. doi:10.1093/eurheartj/ehx799.
41. Waters DD, Azar RR. The curse of target lesion calcification: still active after all these years. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(18):1855-6. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.035.
42. Ertelk K, Génèreux P, Mintz GS, et al. Impact of 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;112:1730-7. doi:10.1016/j.amjcard.2013.07.038.
43. Castagna MT, Mintz GS, Ohlmann P, et al. Incidence, location, magnitude, and clinical correlates of saphenous vein graft calcification: an intravascular ultrasound and angiographic study. *Circulation*. 2005;111(9):1148-52. doi:10.1161/01.CIR.0000157160.69812.55.
44. Barbarash O, Zykov M, Kashtalov V, et al. Increased Serum Parathyroid Hormone, Osteocalcin and Alkaline Phosphatase Are Associated with a Long-Term Adverse Cardiovascular Outcome after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Diagnostics*. 2019;9(4):143. doi:10.3390/diagnostics9040143.
45. 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.
46. Wallin R, Wajih N, Greenwood GT, Sane DC. Arterial calcification: a review of mechanisms, animal models, and the prospects for therapy. *Med Res Rev*. 2001;21(4):274-301. doi:10.1002/med.1010.
47. Benenati S, De Maria GL, Scarsini R, et al. Invasive "in the cath-lab" assessment of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: when does the gold standard not apply? *Cardiovasc Revasc Med*. 2018;19:362-72. doi:10.1016/j.carrev.2018.01.005.
48. Rajamannan NM. *Osteocardiology. Cardiac bone formation*. Springer. 2018. 110 p. ISBN: 978-3-319-64994-8.
49. Cailleaux PE, Biau D, Philippe L, et al. Biological secondary contributors to osteoporosis in fractured patients, is an early systematic assay relevant? *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):777-81. doi:10.1016/j.jbspin.2019.03.009.
50. Tacey A, Qaradakh T, Brennan-Speranza T, et al. Potential role for osteocalcin in the development of atherosclerosis and blood vessel disease *Nutrients*. 2018;10(10):e1426. doi:10.3390/nu10101426.
51. New SE, Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ Res*. 2011;108(11):1381-91. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.234146.
52. Polonskaya YV, Kashtanova EV, Murashov IS, et al. Associations of osteocalcin, osteoprotegerin, and calcitonin with inflammatory biomarkers in coronary artery atherosclerotic plaques. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;162(12):691-4. (In Russ.) Полонская Я. В., Каштанова Е. В., Мурашов И. С. и др. Ассоциации остеокальцина, остеопротегерина и кальцитонина с воспалительными биомаркерами в атеросклеротических бляшках коронарных артерий. *Бюл. экспериментальной биологии и медицины*. 2016;162(12):691-4.
53. Shibanova IA, Hryachkova ON. Use of biomarkers of phosphoric-calcium metabolism for the diagnosis and risk stratification of patients with coronary artery disease. *RMJ*. 2017;20:1409-14. (In Russ.) Шибанова И. А., Хрячкова О. Н. Использование биомаркеров фосфорно-кальциевого обмена для диагностики и риск-стратификации пациентов с ишемической болезнью сердца. *Русский медицинский журнал*. 2017;20:1409-14.
54. Budoff MJ, Nasir K, Katz R. Thoracic aortic calcification and coronary heart disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2011;215:196-202. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.017.
55. Song SO, Park K-W, Yoo S-H, et al. Association of coronary artery disease and osteoporotic vertebral fracture in Korean men and women. *Endocrinol. Metab*. 2012;27(1):39-44. doi:10.3803/EnM.2012.271.39.
56. An T, Hao J, Sun S, et al. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):47-57. doi:10.1007/s00198-016-3844-8.
57. Kashtalov VV, Hryachkova ON, Barbarash OL. "New" pathological continuum: a hypogonadism, an osteoporosis and the calcinating atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2016;12(4):68-78. (In Russ.) Кашталов В. В., Хрячкова О. Н., Барбараш О. Л. "Новый" патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. *Общие факторы формирования и прогрессирования. Атеросклероз*. 2016;12(4):68-78.
58. Caffarelli C, Montagnani A, Nuti R, Gonnelli S. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: update and systematic review of clinical studies. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1819-28. doi:10.2147/CIA.S138002.

https://russjcardiol.ejpub.ru  
doi:10.15829/1560-4071-2020-4094

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

## Тикагрелор и его роль в улучшении прогноза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Новикова Т. Н.

Целью настоящего обзора явилось исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов тикагрелора в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у пациентов, страдающих стабильной ишемической болезнью сердца и имеющих высокий и средний риск неблагоприятных ишемических событий. В настоящее время смертность этой категории пациентов остается высокой. Улучшить прогноз позволяет длительная двойная антитромботическая терапия. Тикагрелор в низкой дозе (60 мг 2 раза/сут.) в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в рандомизированных клинических исследованиях и исследовании реальной клинической практики продемонстрировал благоприятное влияние на прогноз при стабильной ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** стабильная ишемическая болезнь сердца, высокий и средний риск ишемических событий, двойная антиагрегантная терапия, тикагрелор.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Новикова Т. Н. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ORCID: 0000-0003-4655-0297.

Автор, ответственный за переписку: novikova-tn@mail.ru

АРА — антагонисты рецепторов 1 типа ангиотензина II, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

**Рукопись получена** 02.09.2020

**Рецензия получена** 04.09.2020

**Принята к публикации** 10.09.2020



**Для цитирования:** Новикова Т. Н. Тикагрелор и его роль в улучшении прогноза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4094. doi:10.15829/1560-4071-2020-4094

## Ticagrelor in patients with stable coronary artery disease: a role in improving prognosis

Novikova T. N.

The aim of this review was to study the evidence base for the efficacy and safety of the P2Y<sub>12</sub> receptor blocker ticagrelor in combination with acetylsalicylic acid in patients with stable coronary artery disease and high and moderate risk of adverse cardiovascular events. Currently, the mortality rate of this category of patients remains high. Long-term dual antithrombotic therapy allows to improve the prognosis. Ticagrelor at a low dose (60 mg 2 times a day) in combination with acetylsalicylic acid in randomized clinical trials and an actual clinical practice has shown a beneficial effect on prognosis in stable coronary artery disease.

**Key words:** stable coronary artery disease, high and moderate risk of cardiovascular events, dual antiplatelet therapy, ticagrelor.

**Relationships and Activities:** none.

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Novikova T.N. ORCID: 0000-0003-4655-0297.

Corresponding author:  
novikova-tn@mail.ru

**Received:** 02.09.2020 **Revision Received:** 04.09.2020 **Accepted:** 10.09.2020

**For citation:** Novikova T.N. Ticagrelor in patients with stable coronary artery disease: a role in improving prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4094. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4094

В середине августа 2020г на сайтах Российского кардиологического общества и Министерства Здравоохранения Российской Федерации опубликованы новые национальные рекомендации по стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Рекомендации подчеркивают, что по данным Росстата начиная с 2010г у нас в стране наблюдается планомерное снижение смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В то же время ИБС по-прежнему занимает лидирующую позицию в структуре причин смерти вследствие ССЗ. Ежегодная доля смертности

от ИБС в России достигает 27% [1]. Среди пациентов с ИБС ежегодно умирают 1,2-2,4% [1, 2]. Естественно, эти проценты существенно различаются в популяциях пациентов низкого, среднего и высокого риска ишемических событий: чем выше риск, тем выше процент смертности. Ключевую позицию в улучшении прогноза у пациентов, страдающих стабильной ИБС, наряду с модификацией факторов риска, играет грамотно подобранная комплексная медикаментозная терапия. Кроме препаратов, действие которых направлено на устранение симптомов,

пациенты, страдающие ИБС, должны получать препараты, уменьшающие риск сердечно-сосудистых осложнений, речь идет об антитромботических препаратах, гиполипидемических препаратах, ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистах рецепторов 1 типа ангиотензина II (АРА) [1].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019г пересмотра по лечению стабильных форм ИБС введено понятие хронических коронарных синдромов (ХКС) и определены шесть клинических сценариев, наиболее часто встречающихся у пациентов со стабильной ИБС:

1) Пациенты с подозрением на ИБС (с симптомами стабильной стенокардии) и/или одышкой;

2) Пациенты с впервые возникшей сердечной недостаточностью или левожелудочковой дисфункцией и подозрением на ИБС;

3) Бессимптомные и симптомные пациенты, у которых стабилизация симптомов произошла в сроки менее одного года после острого коронарного синдрома или пациенты с недавней реваскуляризацией;

4) Бессимптомные и симптомные пациенты в сроки более одного года после первичной диагностики ИБС или реваскуляризации;

5) Пациенты с клиникой стенокардии и подозрением на ее вазоспастический или микрососудистый характер;

6) Бессимптомные лица, у которых при скрининге выявлена ИБС.

Все эти сценарии классифицируются как ХКС, но связаны с различными рисками будущих сердечно-сосудистых событий. Риск может как возрастать, так и уменьшаться в зависимости от изменений в образе жизни, медикаментозной терапии, вторичной профилактики и результатов реваскуляризации. Таким образом, ХКС являются различными эволюционными формами ИБС, за исключением тех ситуаций, когда клиническую картину определяет острый тромбоз коронарных артерий, т.е. ситуаций острого коронарного синдрома [1].

Согласно Национальным рекомендациям 2020г, для профилактики сердечно-сосудистых осложнений всем пациентам со стабильной ИБС рекомендуется принимать ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75-100 мг/сут. В случае непереносимости АСК в качестве альтернативного антиагреганта рекомендуется клопидогрел [1, 3]. В комментариях к рекомендациям предусматриваются случаи непереносимости и АСК, и клопидогрела: у таких пациентов можно рассмотреть применение тикагрелора [1, 4, 5].

Для улучшения прогноза у пациентов, страдающих стабильной ИБС и имеющих высокий риск ишемических событий при отсутствии высокого риска кровотечений, рекомендовано рассмотреть длительную двойную антитромботическую терапию (класс показаний

IIa, уровень доказательности A) [1, 6]. К пациентам высокого риска относятся пациенты, имеющие много-сосудистое поражение коронарных артерий в сочетании как минимум с одним из сопутствующих состояний: сахарный диабет (СД), требующий медикаментозной терапии, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, атеросклеротическое заболевание периферических артерий, хроническая болезнь почек (ХБП) 3-4 стадии (скорость клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [1, 6]. Пациенты, страдающие ХБП 5 стадии, также имеют высокий ишемический риск, но в связи с высоким риском кровотечений двойная антитромботическая терапия им не показана.

Кроме пациентов высокого риска ишемических событий, двойная антитромботическая терапия может быть назначена для улучшения прогноза и пациентам среднего ишемического риска при отсутствии у них высокого риска кровотечений (класс показаний IIb, уровень доказательности A) [1, 6]. Средний риск имеют пациенты при наличии одного из следующих состояний: многососудистое поражение коронарных артерий, СД, требующий медикаментозной терапии, ИМ в анамнезе, атеросклеротическое заболевание периферических артерий, ХБП 3-4 стадии (скорость клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [1, 6].

При назначении пациенту двойной антитромботической терапии ее продолжительность определяется соотношением пользы и риска, и это соотношение должно регулярно пересматриваться.

Рекомендации предлагают несколько вариантов усиления терапии АСК вторым антитромботическим препаратом.

Вариант первый: у пациентов, перенесших ИМ и не имевших кровотечений в первый год двойной терапии АСК 75-100 мг и ингибитором P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов, рекомендуется рассмотреть продление двойной терапии АСК и уменьшенной дозой тикагрелора (60 мг 2 раза/сут.) вплоть до 36 мес. для улучшения прогноза и профилактики атеротромботических сердечно-сосудистых событий [1, 7, 8].

Вариант второй: у пациентов со стабильной ИБС, высоким и средним риском тромботических осложнений и невысоким риском кровотечений может быть рассмотрена длительная терапия АСК 75-100 мг в сочетании с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. для профилактики атеротромботических сердечно-сосудистых событий [1, 9].

Вариант третий: рекомендуется рассмотреть возможность продления двойной терапии АСК 75-100 мг и клопидогрелом 75 мг на длительный срок у пациентов со стабильной ИБС, перенесших ИМ и не имевших кровотечений в течение первого года после ИМ на двойной антитромботической терапии [1, 10, 11].

Вариант четвертый: рекомендуется рассмотреть возможность продления двойной терапии АСК

75-100 мг и прасугрелом 10 мг/сут. (5 мг при массе тела <60 кг или возрасте старше 75 лет) на срок >1 года после ИМ во время которого выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), при условии отсутствия кровотечений в течение первого года после ИМ на двойной терапии АСК и прасугрелом [1, 10, 11].

Итак, выбор усиления антитромботической терапии для улучшения прогноза у пациентов со стабильной ИБС достаточно широк и позволяет осуществлять персонализированный подход к лечению.

При выборе препарата мы апеллируем прежде всего к доказательной базе. Одну из лучших доказательных баз, свидетельствующую в пользу благоприятного влияния на прогноз у пациентов со стабильной ИБС высокого и среднего риска ишемических событий при добавлении второго антитромбоцитарного препарата к АСК, имеет тикагрелор. Прежде всего, это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое клиническое исследование PEGASUS-TIMI 54 [7]. PEGASUS-TIMI 54 — самое крупномасштабное и самое продолжительное клиническое исследование сравнения эффективности и безопасности двойной антитромбоцитарной терапии и монотерапии АСК при стабильной ИБС, в нем участвовали 21162 пациента. Медиана времени наблюдения 33 мес., максимальный период наблюдения 37 мес. В исследовании CHARISMA, в котором изучалась эффективность и безопасность терапии АСК в сочетании с клопидогрелом в сравнении с монотерапией АСК у стабильных пациентов, страдающих ССЗ или имеющих множественные факторы сердечно-сосудистого риска, участвовали 15603 пациента, медиана времени наблюдения 28 мес. [10]. Надо сказать, что в этом исследовании не было получено статистически значимого различия по комбинированной конечной точке (ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) между двумя изучаемыми группами пациентов. Статистически значимое различие по первичной конечной точке было достигнуто только в подгруппе пациентов с клинически значимыми атеротромботическими событиями, включая ИМ в анамнезе. В исследовании DAPT (продленная до 30 мес. терапия АСК в сочетании с клопидогрелом или прасугрелом vs монотерапии АСК у пациентов после стентирования коронарных артерий) участвовал 9961 пациент [11]. Двойная антитромбоцитарная терапия независимо от выбранного ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов через 1 год после установки стента с лекарственным покрытием, по сравнению с терапией только аспирином, статистически значимо снижала риск тромбоза стента и серьезных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, но была связана с повышенным риском кровотечения.

В исследование PEGASUS-TIMI 54 включались пациенты 50 лет и старше высокого и среднего риска

ишемических событий с ИМ в анамнезе, перенесенным за 1-3 года до рандомизации в сочетании с такими факторами риска, как возраст  $\geq 65$  лет, СД 2 типа (у 32% пациентов), повторный ИМ давностью не <1 года (~16%), многососудистое поражение коронарных артерий (у 59,4% пациентов), ХБП 3 и более высокой стадии (клиренс креатинина <60 мл/мин) (~23%) [7, 12]. Апробировалась продленная до 36 мес. терапия двумя дозами тикагрелора 90 мг 2 раза/сут. и 60 мг 2 раза/сут. в сочетании с АСК vs монотерапии АСК. Исходно кроме АСК пациенты получали современную терапию, направленную на улучшение прогноза: статины — 92,6% пациентов в группе АСК + тикагрелор 90 мг 2 раза/сут., 92,2% пациентов в группе АСК + тикагрелор 60 мг 2 раза/сут., 93,2% пациентов в группе АСК + плацебо; иАПФ или АРА — 80,9% пациентов в группе АСК + тикагрелор 90 мг 2 раза/сут., 79,9% пациентов в группе АСК + тикагрелор 60 мг 2 раза/сут., 80,6% пациентов в группе АСК + плацебо. 83% пациентов до включения в исследование прошли ЧКВ. Несмотря на исходную адекватную терапию, обе дозы тикагрелора, добавленные к АСК у пациентов высокого и среднего ишемического риска, превзошли монотерапию АСК по эффективности. На двойной терапии получено статистически значимое снижение частоты событий комбинированной первичной конечной точки эффективности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт). Частота событий в течение 3 лет составила 7,85% в группе тикагрелора 90 мг, 7,77% в группе тикагрелора 60 мг и 9,04% в группе плацебо. Отношение рисков (ОР) для 90 мг тикагрелора по сравнению с плацебо 0,85; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,75 до 0,96;  $p=0,008$ ; ОР для 60 мг тикагрелора по сравнению с плацебо 0,84; 95% ДИ от 0,74 до 0,95;  $p=0,004$ . Отмечено статистически значимое снижение по сравнению с плацебо частоты ИМ как на дозе тикагрелора 90 мг, так и на дозе 60 мг, а также значительное снижение по сравнению с плацебо частоты ишемических инсультов на дозе тикагрелора 60 мг. При приеме тикагрелора наблюдалась тенденция к снижению уровня смертности от ССЗ, но этот эффект не был статистически значимым. Однако при проведении субанализа результатов в зависимости от времени, прошедшего от момента перенесенного ИМ до включения в исследование, получено статистически значимое снижение риска сердечно-сосудистой смерти в группе тикагрелора 60 мг по сравнению с плацебо при давности ИМ <2 лет (ОР 0,68; 95% ДИ 0,53-0,89) [8]. Полученный результат позволяет сделать вывод о целесообразности начала продленной терапии АСК в сочетании с тикагрелором 60 мг 2 раза/сут. сразу по завершении двойной терапии АСК и тикагрелором 90 мг 2 раза/сут. (терапия дозой тикагрелора 90 мг 2 раза/сут. в течение года после ИМ). Частота больших кровотечений была выше при использовании обеих дозировок тикагрелора в срав-

нении с плацебо и составила в течение 3 лет 2,60% в группе тикагрелора 90 мг, 2,30% в группе тикагрелора 60 мг и 1,06% в группе плацебо. В то же время частота фатальных кровотечений или внутричерепных кровотечений оставалась низкой и статистически значимо не отличалась между группами. Эффективность и безопасность тикагрелора были одинаковы во всех основных клинических подгруппах. В связи с более благоприятным соотношением пользы и риска по результатам исследования PEGASUS-TIMI 54 для клинического применения в сочетании с АСК у пациентов со стабильной ИБС рекомендована доза тикагрелора 60 мг 2 раза/сут.

Результаты рандомизированного клинического исследования PEGASUS-TIMI 54 нашли подтверждение в реальной клинической практике в итальянском мультицентровом проспективном обсервационном когортном исследовании [8]. В исследование включались пациенты высокого и среднего риска ишемических событий с ИМ в анамнезе, перенесенным за 1-2 года до включения в исследование на терапии АСК с перерывом в приеме ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов не более одного года. Критерии включения были аналогичны критериям исследования PEGASUS-TIMI 54. Включались пациенты в возрасте старше 50 лет, имеющие хотя бы один дополнительный фактор риска: возраст  $\geq 65$  лет (48,6%), СД, требующий медикаментозной терапии (32,6%), ХБП (клиренс креатинина  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (15,5%), многососудистое заболевание коронарных артерий (72,4%), повторный ИМ (30,4%). Количество включенных пациентов — 181. Исходно пациенты получали терапию, сопоставимую с исходной терапией пациентов в исследовании PEGASUS-TIMI 54: статины — 97,8%, иАПФ или АРА — 79,0%. 85,1% пациентов до включения в исследование прошли ЧКВ. Медиана времени наблюдения — 18 мес. (от 12 до 20 мес.). Количество событий комбинированной первичной конечной точки эффективности и отдельных ее компонентов в исследовании было невелико. Комбинированная первичная конечная точка эффективности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, ишемический инсульт/транзиторные ишемические атаки) к концу года наблюдения имела место у 4,97% пациентов, повторный новый ИМ — у 3,87%, инсульт/транзиторные ишемические атаки — у 1,1%. Примечательно, что первичная конечная точка безопасности, большие кровотечения по классификации TIMI, не имела места ни у одного из пациентов. Малые кровотечения зарегистрированы у 2,76% пациентов, констатировано такое же количество минимальных кровотечений. Таким образом, в исследовании реальной клинической практики с участием пациентов со стабильной ИБС и перенесенным ИМ в анамнезе низкие дозы тикагрелора при длительной двойной антитромбоцитарной терапии продемонстрировали

не только эффективность, но и безопасность — отсутствие серьезных кровотечений при последующем наблюдении.

ИБС в любом ее проявлении является потенциально жизнеугрожающим заболеванием. Длительная двойная антитромбоцитарная терапия, включающая АСК 75-100 мг и тикагрелор 60 мг 2 раза/сут., у пациентов высокого и среднего риска ишемических событий со стабильным течением ИБС является перспективной и привлекательной в плане уменьшения долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза.

2020г расширил возможности лекарственной терапии пациентов на льготной основе, речь идет прежде всего о пациентах, перенесших острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения. Благодаря дополнительному финансированию со стороны государства, согласно Постановлению Правительства РФ № 1569 от 30.11.2019, пациенты, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ, а также которым были выполнены коронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерные процедуры по поводу нарушений ритма сердца, теперь имеют возможность бесплатного лекарственного обеспечения целевыми препаратами перечня согласно Приказу МЗ РФ № 1 н от 09.01.2020 [14, 15]. Важно отметить, что в этот перечень входит тикагрелор в дозировке 60 мг № 30 — единственный дезагрегант, ингибитор P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов с показанием профилактики повторных ишемических событий у пациентов высокого ишемического риска, перенесших ИМ 1 год тому назад и более. Тикагрелор 60 мг 2 раза/сут. в дополнение к АСК 75-100 мг при приеме стабильными пациентами высокого и среднего риска ишемических осложнений в течение 3 лет доказал эффективность и безопасность, снижая риск повторных событий, в т.ч. риск сердечно-сосудистой смерти. Тикагрелор 60 мг можно назначать независимо от того, какой дезагрегантный препарат получал пациент в течение 12 мес. после перенесенного ИМ. Каждому практикующему врачу, имеющему в своей практике пациентов с профилем высокого ишемического риска, важно иметь четкое представление о числе таких пациентов, формировать отдельные реестры и передавать информацию главному специалисту региона для контроля над ситуацией и актуализации проблемы, а также использовать возможность лечения этих пациентов за счёт программы льготного лекарственного обеспечения, повышая тем самым доступность и приверженность к терапии, улучшая прогноз!

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

## Литература/References

- Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25:4076. (In Russ.) Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25:4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Cardiology: national guide*: edited by E.V. Shlyakhto. 2nd edition, revised and expanded. Moscow: GOETAR-media, 2015. 800 p. (In Russ.) Кардиология: национальное руководство: под редакцией Е. В. Шлякто. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: ГОЭТАР-медиа, 2015. 800 с. ISBN 978-5-9704-2845-0.
- CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39. doi:10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
- Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *Euro Intervention*. 2016;12(10):1239-45. doi:10.4244/EIJY15M11\_07.
- Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018;392(10151):940-9. doi:10.1016/S0140-6736(18)31858-0.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Bonaka MP, Bhatt DJ, Cohen M, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with prior myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
- Rognoni A, Cavallino C, Lupi A, et al. Ticagrelor: Long-Term Therapy in Patients with Coronary Artery Disease. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2016;11(4):280-3. doi:10.2174/1574887111666160729102848.
- Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17. doi:10.1056/NEJMoa060989.
- Connolly S, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205-18. doi:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155-66. doi:10.1056/NEJMoa1409312.
- Bonaka MP, Bhatt DJ, Braunwald E, et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *American Heart Journal*. 2014;167(4):4437-444.e5. doi:10.1016/j.ahj.2013.12.020.
- Cesaro A, Tagliatala V, Gagnano F, et al. Low-dose Ticagrelor in Patients With High Ischemic Risk and Prior Myocardial Infarction: a Multicenter Prospective Real-World Observational Study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2020;76(2):173-80. doi:10.1097/FJC.0000000000000856.
- Appendix No. 11 to the state program of the Russian Federation "development of healthcare" (as amended by the decree of the Government of the Russian Federation of November 30, 2019 No. 1569. (In Russ.) Приложение № 11 к государственной программе Российской Федерации "Развитие здравоохранения" (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 30 ноября 2019 г. №1569. <http://ivo.garant.ru/#/document/73169732/paragraph/348/highlight/>
- Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 1N dated January 9, 2020 "On approval of the list of medicines for medical use to provide for one year on an outpatient basis for persons who have suffered acute cerebral circulation disorders, myocardial infarction, as well as who have undergone coronary artery bypass grafting, angioplasty with stenting and catheter ablation for cardiovascular diseases". (In Russ.) Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 января 2020 г. № 1н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний". <http://ivo.garant.ru/#/document/73462529/paragraph/1/highlight/>

## Наследственная тромбофилия и венозные тромбозмболические осложнения: правила тестирования в клинической практике

Зотова И. В.<sup>1,2</sup>, Затеищиков Д. А.<sup>1,3</sup>

Тестирование на наследственную тромбофилию пациентов с венозными тромбозмболическими осложнениями является одним из самых частых вариантов генетического анализа, назначаемого клиницистами. Несмотря на большую доказательную базу связи наследственных нарушений в системе гемостаза с риском развития венозных тромбозов, большинство пациентов не должно подвергаться тестированию. Выполнение ряда тестов в остром периоде тромбоза или на фоне лечения антикоагулянтами приводит к ошибочным результатам. Выбор режима антикоагулянтной терапии и ее продолжительность не определяются фактом наличия наследственной тромбофилии. Результаты тестирования могут быть полезны для повышения приверженности пациентов к лечению, расшифровке этиологии тромбоза, особенно, в молодом возрасте или при атипичной локализации, в рамках семейного консультирования.

**Ключевые слова:** венозные тромбозмболические осложнения, наследственные тромбофилии, антикоагулянты.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница № 17 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Зотова И. В.\* — к.м.н., доцент, кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии; врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-8309-8231, Затеищиков Д. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии; зав. первичным сосудистым отделением, ORCID: 0000-0001-7065-2045.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): irinazotova@bk.ru

АТ — антиромбин, АФЛС — антифосфолипидный синдром, ВТЭО — венозные тромбозмболические осложнения, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ПрС — протеин С, ПрS — протеин S, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ТФ — тромбофилия, ТЭЛА — тромбозмболия легочной артерии, ФР — фактор риска.

**Рукопись получена** 16.07.2020

**Рецензия получена** 23.07.2020

**Принята к публикации** 01.08.2020



**Для цитирования:** Зотова И. В., Затеищиков Д. А. Наследственная тромбофилия и венозные тромбозмболические осложнения: правила тестирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4024. doi:10.15829/1560-4071-2020-4024

## Inherited thrombophilia and venous thromboembolism: testing rules in clinical practice

Zotova I. V.<sup>1,2</sup>, Zateyshchikov D. A.<sup>1,3</sup>

Testing for inherited thrombophilia in patients with venous thromboembolism is one of the most common genetic testing options prescribed by clinicians. Despite the large evidence base for the relationship of hereditary hemostasis disorders with the risk of venous thrombosis, most patients should not be tested. Performing tests in the acute phase of thrombosis or during anticoagulant therapy leads to erroneous results. The choice of anticoagulant therapy regimen and its duration are not specified by the presence of hereditary thrombophilia. The test results can be useful for increasing medication adherence of patient, determining the cause of thrombosis, especially at a young age or in atypical localization.

**Key words:** venous thromboembolism, inherited thrombophilia, anticoagulants.

**Relationships and Activities:** none.

Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО) включают в себя тромбоз глубоких вен (в т.ч. редкие типы тромбозов) и тромбозмболию легочной артерии (ТЭЛА). В патогенезе ВТЭО одну из ведущих ролей отводят нарушениям в системе свертывания крови (наследственным и приобретенным). При этом ВТЭО — полиэтиологическое заболевание и наследственные нарушения гемостаза являются только

<sup>1</sup>Central State Medical Academy, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow; <sup>2</sup>City Clinical Hospital № 17, Moscow; <sup>3</sup>City Clinical Hospital № 51, Moscow, Russia.

Zotova I. V.\* ORCID: 0000-0001-8309-8231, Zateyshchikov D. A. ORCID: 0000-0001-7065-2045.

\*Corresponding author: irinazotova@bk.ru

**Received:** 16.07.2020 **Revision Received:** 23.07.2020 **Accepted:** 01.08.2020

**For citation:** Zotova I. V., Zateyshchikov D. A. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism: testing rules in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4024. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4024

одним из звеньев патогенеза. Факт наличия у человека генетической предрасположенности не означает обязательного развития тромботического события в течение жизни. Тесты на наследственную тромбофилию (ТФ) являются самым часто назначаемым клиницистами генетическим исследованием. Назначить тест на наследственную ТФ просто, проблема — что делать с результатом. Наиболее четко позиция

по тестированию сформулирована в клиническом руководстве Stevens SM, et al. (2016) — тестирование на генетическую ТФ не должно выполняться в большинстве ситуаций, должно быть выполнено только тогда, когда полученная информация может изменить лечебную тактику [1]. Далее мы обсудим, какие варианты наследственных нарушений в системе гемостаза целесообразно искать у пациентов с ВТЭО, при помощи каких методов и что делать с полученным результатом.

### Классификация ТФ

ТФ — это нарушения гемостаза и гемореологии, характеризующиеся повышенной склонностью к развитию тромбозов или внутрисосудистого свертывания. Наиболее распространенные, но далеко не все тромбофилические состояния суммированы в таблице 1. В основе классификации ТФ лежит выделение наследственных и приобретенных факторов риска (ФР) тромбоза. Данное разделение является достаточно условным, т.к. множество тромбофилических состояний может иметь двойственную природу. Например, дефицит естественных антикоагулянтов — антитромбина (АТ), протеинов С и S (PrC и PrS), может иметь генетическую причину, а может быть следствием печеночной недостаточности, сепсиса, гемодиализа, химиотерапии и множества других заболеваний. Генетически обусловленные нарушения в системе гемостаза определяют термином “наследственная ТФ”.

Среди наследственных ТФ наиболее изученными являются дефицит АТ, дефицит PrC и PrS, лейден-

ская мутация и мутация G20210A гена протромбина — их объединяют термином “классическая” наследственная ТФ.

### Правила тестирования на наследственную ТФ

Зарубежные клинические рекомендации обсуждают целесообразность выявления только пяти “классических” ТФ [1, 2]. В российских рекомендациях по ВТЭО [3] к значимым наследственным ТФ, помимо “классических”, относят повышенный уровень фактора свертывания VIII и гипергомоцистеинемии. При этом эксперты Американской коллегии медицинской генетики и геномики предлагают отказаться от определения полиморфизмов генов фолатного цикла, т.к. крупные метаанализы не подтверждают значимой ассоциации между полиморфизмом этих генов и рисками венозных и артериальных тромбозов [4].

В таблице 2 суммирована информация по диагностическим тестам на “классические” ТФ. Генетические тесты методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) используют для выявления Лейденской мутации и варианта G20210A гена протромбина. Генетический тест может быть выполнен в любое время, независимо от приема любых антикоагулянтных препаратов, наличия у пациента в настоящее время острого тромбоза и различной сопутствующей патологии. Для выявления Лейденской мутации также может использоваться коагулологический метод оценки резистентности к активированному PrC. Коагулологический тест не позволяет исключить ошибки на фоне приема антикоагулянтов,

Таблица 1

### Классификация ТФ

Наследственные	Наследственные или приобретенные	Приобретенные
Лейденская мутация гена фактора V	Дефицит антитромбина	Антифосфолипидный синдром
Полиморфизм G20210A гена протромбина	Дефицит протеина С	Миелопролиферативные заболевания
Мутация Radaa гена фактора IX	Дефицит протеина S	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Мутация V617F гена JAK 2	Повышенная активность факторов V, VIII, IX, X, XI,	Онкология
Полиморфизм A1298C гена МТГФР	ИАП-1, АТИФ	Нефротический синдром
Полиморфизм C10034T гена гамма-цепи фибриногена	Дисфибриногенемия	Воспалительные заболевания кишечника
Полиморфизм Leu34Val гена фактора XIII	Дефицит плазминогена	Синдром Бехчета
Полиморфизмы генов	Дефицит ИПТФ	Системная красная волчанка
— эндотелиального рецептора PrC	Уровень фактора Виллебранда	Застойная сердечная недостаточность
— протеина Z	Повышение уровня микровезикул	Дыхательная недостаточность
— ингибитора протеин Z-зависимой протеазы	тромбоцитарного происхождения	Беременность
— тромбомодулина	Повышение уровня микровезикул из	Ожирение
— липопротеина(a)	эндотелиоцитов	Возраст
— ADAMTS13	Повышение уровня микровезикул несущих	Длительная иммобилизация
— Калретикулина	тканевой фактор или аннексин V	Прием эстрогенов, ГКС
— АТИФ		Химиотерапия
— ИПТФ		
— АПФ		
Группа крови (не-0)		

**Сокращения:** ADAMTS13 — дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондин-1-гомологичным доменом (протеаза, расщепляющая фактор Виллебранда), JAK 2 — Янус-киназа 2 типа, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АТИФ — активируемый тромбином ингибитор фибринолиза, ГКС — глюкокортикостероиды, ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа, ИПТФ — ингибитор пути тканевого фактора, МТГФР — метилентетрагидрофолат редуктаза, PrC — протеин С.

Таблица 2

## Диагностические методы для выявления “классических” наследственных ТФ

Тип тромбофилии	Метод	Возможность оценки в клинических ситуациях (да/нет)					
		Острый тромбоз (3 мес.)	Беременность	НФГ	НМГ	Варфарин	ПОАК
АТ (АГ)	Иммунологический	нет	нет	нет	нет	нет	нет
АТ, (акт.)	Коагулологический	нет	нет	нет	нет	нет	нет
ПрС (АГ)	Иммунологический	?	?	да	да	нет	да
ПрС (акт.)	Коагулологический	?	?	да	да	нет	нет
ПрS (АГ)	Иммунологический	нет	?	да	да	нет	да
ПрS (акт.)	Коагулологический	нет	?	да	да	нет	нет
Лейденская мутация	ПЦР	да	да	да	да	да	да
G20210A ген протромбина	ПЦР	да	да	да	да	да	да

**Сокращения:** АГ — антиген, акт. — активность, АТ — антитромбин, ПрС — протеин С, ПрS — протеин S, ПЦР — полимеразная цепная реакция, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты.

в ситуациях острого тромбоза, при беременности, у больных с антифосфолипидным синдромом (АФЛС).

В связи с большим числом описанных вариантов генов ПрС, ПрS и АТ (>200 для каждого), использование ПЦР невозможно, создаются специальные диагностические ДНК-чипы, но пока их использование ограничено. В рутинной практике для диагностики дефицита естественных антикоагулянтов проводят иммунологический (уровень антигена) и/или коагулологический анализ с использованием метода хромогенного субстрата (% активности белка). В остром периоде тромбоза могут отмечаться значительные колебания уровней ПрС, ПрS и АТ, связанные с потреблением этих факторов. Проведение тестирования в этом периоде нецелесообразно, т.к. невозможно адекватно интерпретировать результаты. На результаты тестов существенное влияние оказывает антикоагулянтная терапия. На фоне приема варфарина нецелесообразно выполнение как коагулологических, так и иммунологических тестов (ПрС и ПрS являются витамин-К-зависимыми факторами), терапия гепарином значительно влияет на уровень антитромбина, прием прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) может исказить результаты коагулологических тестов (табл. 2). Как правило, все пациенты после эпизода ВТЭО получают антикоагулянты на протяжении минимум 3 мес. Для снижения количества лабораторных ошибок тестирование на дефицит естественных антикоагулянтов в этот период не проводят.

Исходя из существующих ограничений диагностических тестов, предлагается двухступенчатый алгоритм тестирования пациентов с тромбозами [1]. Первый этап — генетические тесты (Лейденская мутация и полиморфизм G20210A гена протромбина) + тестирование на АФЛС (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и β2-гликопротеину) — на фоне приема антикоагулянтов. При отрицательных

результатах — отмена антикоагулянтов (варфарин минимум на 2, а лучше на 4 нед., ПОАК — 5 периодов полувыведения с учетом почечной функции) и второй этап — оценка активности/уровней АТ, ПрС и ПрS. Проводить второй этап тестирования запрещено ранее 3 мес. после эпизода тромбоза. При тестировании здоровых лиц соблюдение двухступенчатого алгоритма не требуется, крайне желательно выполнять тестирование до наступления беременности (влияние на уровень ПрS) и до начала приема эстрогенов.

Предполагается, что значительная часть больных с ВТЭО являются носителями других генетических вариантов, не входящих в стандартную панель тестирования “классической” ТФ [5]. Наиболее часто упоминаемые в литературе варианты “неклассических” наследственных ТФ перечислены в таблице 1. Один из ведущих российских экспертов, Момот А. П. (2015), предлагает значительно расширить тестовую панель [6]. Однако расширенный поиск наследственных ТФ, помимо значительных материальных затрат, может поставить перед клиницистом вопрос, не имеющий однозначного ответа в настоящее время, — что делать с результатами? Отсутствуют клинические данные, позволяющие аргументировано принимать решения по использованию антикоагулянтов вне рамок “классических” ТФ.

Внедрение методов полногеномного поиска ассоциаций и секвенирования нового поколения привело к разработке панели, содержащей 55 генетических маркеров, ассоциированных с риском развития венозных тромбозов [7]. Использование генетических тестов позволило значительно снизить стоимость анализа, исключить ограничения, связанные с острым периодом тромбоза/использованием антикоагулянтов. Разработка полигенного индекса риска может значительно расширить клиническую ценность тестирования, но этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Таблица 3

**Относительный риск развития ВТЭО для различных типов “классической” наследственной ТФ (адаптировано по [10])**

Тип тромбофилии	Частота в общей популяции, %	Частота среди больных с ВТЭО, %	Общая популяция	
			ОШ для первого эпизода ВТЭО	ОШ для повторного эпизода ВТЭО
Дефицит АТ	0,02-0,2	1	50	2,5
Дефицит ПрС	0,2-0,4	3	15	2,5
Дефицит ПрS	0,03-0,1	2	10	2,5
Лейденская мутация, гетерозиготы	5	20	7	1,5
Лейденская мутация, гомозиготы	0,02	1,5	80	-
Аллель 20210А гена протромбина, гетерозиготы	2	6	3-4	1,5
Аллель 20210А гена протромбина, гомозиготы	0,02	<1	30	-
Лейденская мутация + аллель 20210А гена протромбина, гетерозиготы	0,01	-	50	2,5

**Сокращения:** АТ — антитромбин, ВТЭО — венозные тромбозмболические осложнения, ОШ — отношение шансов, ПрС — протеин С, ПрS — протеин S.

**Тестирование на наследственную ТФ в клинической практике**

Все клинические алгоритмы тестирования замыкаются на “классической” ТФ, определяющей только небольшую часть развившихся тромботических событий.

В многочисленных работах установлен факт повышения риска развития ВТЭО у пациентов с ТФ, но максимальный риск характерен для первого эпизода тромбоза, влияние на риск рецидива ВТЭО на порядок меньше (табл. 3). Подобная закономерность значительно снижает клиническую ценность тестирования [8]. Этим объясняется тот факт, что значимость выявления “классической” ТФ либо приравнивается, либо даже ставится ниже факта выявления отягощенного по тромбозам семейного анамнеза. Например, Colucci G, et al. (2020) рекомендуют оценку тромбофилического статуса с учетом клиники и семейного анамнеза у всех пациентов с ВТЭО, в то время как проведение тестов на наследственную ТФ целесообразно выполнять только в отдельных случаях [9].

Тестирование пациентов с венозными тромбозами на наличие “классической” наследственной ТФ, в большинстве случаев, не влияет на лечебную тактику и не улучшает прогноз заболевания. Например, в исследовании Kozak PM, et al. (2019) выявлен парадоксальный результат — решение врача о проведении теста на наследственную ТФ, но не результат теста, связано с высоким риском рецидива ВТЭО, несмотря на большую вероятность длительной антикоагулянтной терапии [11]. Проанализированы данные по 3590 пациентам с первым эпизодом ВТЭО, тестирование было проведено 747 больным. Среди пациентов, подвергнутых тестированию, риск рецидива ВТЭО был достоверно выше — 46,1% по сравнению с 28,5% ( $p < 0,001$ ), пациенты чаще получали продленную антикоагулянтную терапию (53,9% по сравнению

с 37,1%), разницы по кровотечениям, потребовавших госпитализации, выявлено не было. При этом факт выявления наследственной ТФ не ассоциировался с повышенной частотой рецидивов ВТЭО, длительностью антикоагулянтной терапии, кровотечениям и общей смертностью. В ряде случаев результаты тестирования могут приводить к необоснованному назначению антикоагулянтов, этическим проблемам [12, 13].

Расширение диагностической панели за счет внедрения технологий секвенирования нового поколения потенциально способно изменить существующую ситуацию. Выявляется большое число новых генетических вариантов, ассоциированных с тромботическими и геморрагическими осложнениями, клиническое значение которых требует дальнейшего изучения [14, 15]. Здесь мы не обсуждаем эти данные, т.к. никаких клинических рекомендаций вне рамок “классических” ТФ в настоящее время не существует.

**Тестирование в остром периоде ВТЭО в клинической практике**

В остром периоде тромбоза (первые 3 мес.) целесообразность тестирования отрицается всеми клиническими рекомендациями. Выбор конкретного антикоагулянта определяется клинической ситуацией и не зависит от наличия наследственной ТФ — рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению ТЭЛА 2019 [2]. Признается целесообразность тестирования только на АФЛС, т.к. результат повлияет на выбор препарата. В исследовании TRAPS ривароксабан уступал варфарину у пациентов с АФЛС (исследование завершено досрочно после включения 120 больных) [16]. Европейские [2] и британские [17] рекомендации запрещают использование ПОАК у больных с АФЛС. В настоящее время отсутствуют данные исследований по сравнительной эффективности ПОАК и варфарина для

Таблица 4

**Оценка риска рецидива у больных с венозными тромбозами  
в типичной локализации (адаптировано из рекомендаций ESC, 2019 [2])**

Риск рецидива	ФР, спровоцировавшие эпизод ВТЭО	Примеры
Низкий (<3%/г)	ВТЭ, спровоцированные сильными обратимыми ФР	Хирургические операции под общей анестезией >30 мин Постельный режим в стационаре ≥3 дней (острые заболевания или обострение хронических) Травма с переломом костей
Промежуточный (3-8%/г)	ВТЭО, спровоцированные промежуточными ФР Не выявлено ФР	Хирургические операции под общей анестезией <30 мин Постельный режим в стационаре <3 дней (острые заболевания или обострение хронических) Прием эстрогенсодержащих препаратов Беременность/послеродовый период Постельный режим вне стационара ≥3 дней в связи с острым заболеванием Травма нижних конечностей (без перелома) с ограничением подвижности ≥3 дней Аутоиммунные заболевания в острой фазе Воспалительные заболевания кишечника
Высокий (>8%/г)		Активный рак АФЛС Эпизод ВТЭ в анамнезе (не связанный с сильными обратимыми ФР)

**Сокращения:** АФЛС — антифосфолипидный синдром, ВТЭ — венозная тромбоземболия, ВТЭО — венозные тромбоземболические осложнения, г — год, ФР — фактор риска.

лечения ВТЭО у пациентов с “классическими” наследственными ТФ. Опубликованные единичные клинические наблюдения демонстрируют противоречивые результаты [18-23]. Несмотря на отсутствие доказательной базы, эксперты не рекомендуют ограничивать использование ПОАК у лиц с наследственными ТФ [24]. Аргументируется это следующим образом — “классические” ТФ относительно широко распространены, предположительно 2-4% больных, включенных в клинические исследования по ПОАК, могли иметь ТФ. При значимой резистентности к активированному ПрС (гомозиготное носительство Лейденской мутации) или при дефиците ПрС и ПрS (витамин-К-зависимых антикоагулянтов), предполагается, что использование ПОАК может быть более безопасным, чем варфарина. Крайне редкое, но очень опасное осложнение — варфаринный некроз кожи — развивается в начале приема препарата, обусловлено массивными тромбозами в ответ на снижение уровня естественных витамин-К-зависимых антикоагулянтов.

#### **Тестирование через 3 месяца после эпизода ВТЭО**

Показаниями к тестированию в этом периоде могут быть следующие причины — обоснование продолженной антикоагулянтной терапии, поиск этиологических факторов развития тромбоза, семейное генетическое консультирование.

*Тестирование для обоснования продолженной антикоагулянтной терапии*

Определяющим фактором продолжительности терапии является оценка риска рецидива (табл. 4). Низкий риск рецидива характерен для “спровоцированных” эпизодов ВТЭО, вызванных сильными обратимыми факторами.

*ВТЭО, спровоцированные сильными обратимыми ФР* — частота рецидивов не отличается у лиц с и без наследственной тромбофилии [25, 26]. После эпизода спровоцированной ВТЭО — антикоагулянты назначаются на 3 мес. (6 мес. при проксимальном тромбозе глубоких вен), даже если выявлена тромбофилия — британские рекомендации 2020 [17], рекомендации ESC, 2019 [2], рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (ACCP) от 2016 [27], российские рекомендации по ВТЭО от 2015 [3]. Эксперты выступают ПРОТИВ тестирования на ТФ больных любого возраста, т.к. это приводит к необоснованному продлению антикоагулянтной терапии и повышению геморрагического риска.

*ВТЭО неспровоцированные/спровоцированные промежуточными ФР.* Наличие дефицита ПрС или ПрS, АТ, гомозиготы по Лейдену или протромбину — кандидаты для терапии неопределенной продолжительности после первого эпизода ВТЭО не связанного с большим обратимым ФР (рекомендации ESC, 2019 [2]). В российском документе по ВТЭ от 2015 [3] дана такая же рекомендация, за исключением разделения по гомо- и гетерозиготному носительству.

Тем не менее, рутинное тестирование на наследственную ТФ нецелесообразно. Всем пациентам, независимо от результатов тестирования на ТФ, с неспровоцированным/спровоцированным промежуточным эпизодом ВТЭО и низким/умеренным геморрагическим риском должен быть назначен продолженный прием антикоагулянтов, при высоком геморрагическом риске — ограничится 3-месячным курсом (ESC 2019 [2], ACCP 2016 [27]).

Тестирование на ТФ может быть рекомендовано в отдельных случаях, когда пациент с низким/уме-

ренным геморрагическим риском желает прекратить прием антикоагулянтов, для повышения приверженности к лечению [17]. Отрицательный результат тестирования на ТФ не должен быть поводом отменить антикоагулянты у больных без высокого геморрагического риска.

Таким образом, тестирование на наследственную ТФ не следует проводить для определения показаний к продленной антикоагулянтной терапии, длительность определяется клинической ситуацией. Положительный результат теста может использоваться для повышения приверженности пациента к назначенному лечению.

#### *Поиск этиологических факторов ВТЭО*

Рекомендуется тестирование у молодых больных (в возрасте до 50 лет), особенно, в случаях, когда не удалось найти факторы, непосредственно спровоцировавшие тромбоз [2]. Эксперты выступают однозначно против тестирования с “этиологической” целью у лиц старше 60 лет [9].

*Тестирование в рамках семейного генетического консультирования*

“Классические” наследственные ТФ существенно повышают риск развития первого эпизода ВТЭО, особенно, в провоцирующих ситуациях — беременность, прием эстрогенов и пр. Семейное консультирование обязательно во всех случаях неспровоцированных ВТЭО, развившихся до 50 лет, при этом рутинное тестирование на ТФ родственников первой линии признается нецелесообразным [17].

Connors JM (2017) рекомендует рассмотреть возможность тестирования на наследственную ТФ пациентов с ВТЭО (неспровоцированными или вызванными слабыми провоцирующими факторами) при наличии в семье женщин детородного возраста (первая линия родства) [28]. Нам представляется логичным тестировать в таких ситуациях не пациента, а его родственников.

#### **Тестирование больных с редкими типами венозных тромбозов**

Правила тестирования представлены в рекомендациях Британского Комитета по разработке стан-

дартов в гематологии (BCSH) от 2012г [29]. В большинстве случаев рутинное тестирование не рекомендуется, т.к. отсутствуют клинические данные по необходимости коррекции антитромботической терапии в случае выявления наследственной ТФ. После первого эпизода тромбоза центрального венозного синуса — целесообразность тестирования не доказана, но может быть обсуждена продленная терапия при выявлении дефицита АТ, ПрС и ПрS. Частые причины тромбоза абдоминальных вен — цирроз, миелопролиферативные заболевания, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, мутации в гене янускиназы 2 типа, целесообразность тестирования на наследственную ТВ не определена. Тромбоз вен верхних конечностей, вен сетчатки, венозные тромбозы в мочеполовой системе — не рекомендуется тестирование. Connors JM (2017) рекомендует рассмотреть возможность тестирования на наследственную ТФ в случаях тромбоза центрального венозного синуса и абдоминальных вен [28].

#### **Заключение**

Таким образом, тестирование на “классическую” наследственную ТФ у пациентов с ВТЭО не должно выполняться в большинстве ситуаций. В первые 3 мес. возможно выполнение только генетических тестов, оценка ПрС, ПрS и АТ — после отмены антикоагулянтов. Тестирование не используется для выбора антикоагулянта и решения вопроса о продолжительности терапии, не должно проводиться больным с ВТЭО, спровоцированными сильными обратимыми ФР. В остальных случаях может использоваться для повышения приверженности пациента в случае отказа от антикоагулянтной терапии, для выявления причины ВТЭО у молодых больных и в рамках семейного генетического консультирования. Клиническая целесообразность тестирования вне рамок “классической” наследственной ТФ требует дальнейшего изучения.

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

#### **Литература/References**

1. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):154-64. doi:10.1007/s11239-015-1316-1.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
3. Bockiria LA, Zatevakhin II, Kirienko AI, et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Phlebology*. 2015;4(2):1-52. (In Russ.) Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;4(2):1-52.
4. Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med*. 2013;15(2):153-56. doi:10.1038/gim.2012.165.
5. Zöller B, Li X, Ohlsson H, et al. Family history of venous thromboembolism as a risk factor and genetic research tool. *Thromb Haemost*. 2015;114(5):890-900. doi:10.1160/TH15-04-0306.
6. Momot AP. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2015;2(1):36-48. (In Russ.) Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;2(1):36-48. doi:10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.
7. Lee EJ, Dykas DJ, Leavitt AD, et al. Whole-exome sequencing in evaluation of patients with venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2017;1(16):1224-37. doi:10.1182/bloodadvances.2017005249.
8. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:150-5. doi:10.1182/asheducation-2011.1.150.
9. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(4):618-29. doi:10.1007/s11239-020-02090-y.

10. Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost.* 2015;114(5):885-9. doi:10.1160/TH15-02-0141.
11. Kozak PM, Xu M, Farber-Eger E, et al. Discretionary Thrombophilia Test Acquisition and Outcomes in Patients With Venous Thromboembolism in a Real-World Clinical Setting. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(22):e013395. doi:10.1161/JAHA.119.013395.
12. Favaloro EJ. The futility of thrombophilia testing. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(4):499-503. doi:10.1515/cclm-2013-0560.
13. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):1-9. doi:10.1182/asheducation-2016.11.
14. Downes K, Megy K, Duarte D, et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood.* 2019;134(23):2082-91. doi:10.1182/blood.2018891192.
15. Trégouët DA, Morange PE. What is currently known about the genetics of venous thromboembolism at the dawn of next generation sequencing technologies. *Br J Haematol.* 2018;180(3):335-45. doi:10.1111/bjh.15004.
16. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365-71. doi:10.1182/blood-2018-04-848333.
17. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Mar 26. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>
18. Cook RM, Rondina MT, Horton DJ. Rivaroxaban for the Long-term Treatment of Spontaneous Ovarian Vein Thrombosis Caused by Factor V Leiden Homozygosity. *Ann Pharmacother.* 2014;48(8):1055-60. doi:10.1177/1060028014533304.
19. Jehangir W, Enakuaa S, Udezi V, et al. Treatment for Factor V Leiden, Stuck Between a Rock and a Hard Place: A Case Report and Review of Literature. *Journal of Hematology.* 2014;3(2):43-5. doi:10.14740/jh149w.
20. Hermans C, Eeckhoudt S, Lambert C. Dabigatran etexilate (Pradaxa®) for preventing warfarin-induced skin necrosis in a patient with severe protein C deficiency. *Thromb Haemost.* 2012;107(6):1189-91. doi:10.1160/TH11-11-0788.
21. Martinelli I, Bucciarelli P, Artoni A, et al. Anticoagulant treatment with rivaroxaban in severe protein S deficiency. *Pediatrics.* 2013;132(5):e1435-e1439. doi:10.1542/peds.2013-1156.
22. Wypasek E, Potaczek DP, Alhenc-Gelas M, et al. PROS1 mutations associated with protein S deficiency in Polish patients with residual vein obstruction on rivaroxaban therapy. *Thromb Res.* 2014;134(1):199-201. doi:10.1016/j.thromres.2014.01.023.
23. Tässies D, García de Frutos P. Protein S deficiency and novel oral anticoagulants: an intriguing case. *Thromb Res.* 2014;134(1):1-2. doi:10.1016/j.thromres.2014.03.008.
24. Bertolotti L, Benhamou Y, Béjot Y, et al. Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis of unusual sites: A narrative review. *Blood Rev.* 2018;32(4):272-9. doi:10.1016/j.blre.2018.01.002.
25. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet.* 2003;362(9383):523-6. doi:10.1016/S0140-6736(03)14111-6.
26. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 2005;293(19):2352-61. doi:10.1001/jama.293.19.2352.
27. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [published correction appears in *Chest*. 2016 Oct;150(4):988]. *Chest.* 2016;149(2):315-352. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026.
28. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1177-87. doi:10.1056/NEJMra1700365.
29. Tait C, Baglin T, Watson H, et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol.* 2012;159(1):28-38. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09249.x.

**Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение**Чаулин А. М.<sup>1,2</sup>, Дуплякова П. Д.<sup>1,2</sup>, Дупляков Д. В.<sup>1,2</sup>

Современные лабораторные методы определения биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний характеризуются высокой чувствительностью и могут обнаруживать практически единичные молекулы в биологических жидкостях человека, в значительной степени ускоряя и улучшая диагностику. Однако в этом случае происходит снижение специфичности и необходимо принимать во внимание ряд дополнительных факторов, которые могут повлиять на результат исследования. К числу подобных факторов, как показывают недавние исследования, относятся циркадные ритмы (ЦР).

Данная обзорная статья посвящена обсуждению недавно обнаруженных ЦР уровня сердечных тропонинов (СТ). Показано, что как у здоровых людей, так и у пациентов с рядом хронических заболеваний, концентрации СТ изменяются в течение суток. Учитывая, что современные алгоритмы диагностики инфаркта миокарда основаны на серийных исследованиях (0-1 ч и 0-3 ч) сыворотки крови, а значения СТ в сыворотке крови для постановки диагноза инфаркта миокарда за этот промежуток времени составляют всего несколько нг/л, то ЦР СТ могут в некоторой степени повлиять на точность диагностики. Так, естественные физиологические изменения концентрации СТ в течение суток могут быть ошибочно трактованы как диагностически значимые отклонения и привести к ошибочной интерпретации результатов исследования.

**Ключевые слова:** сердечные тропонины, циркадные ритмы, сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия.

Чаулин А. М.\* — врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории; аспирант, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии, ORCID: 0000-0002-2712-0227, Дуплякова П. Д. — ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2773-1682, Дупляков Д. В. — д. м. н., профессор, зам. главного врача по медицинской части; директор НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
alekseymichailovich22976@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ изоформа, СТ — сердечные тропонины, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СТ-Т — сердечный тропонин Т, СТ-І — сердечный тропонин І, Т3, Т4 — тиреоидные гормоны (трийодтиронин, тетраiodтиронин), ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЦР — циркадные ритмы.

**Рукопись получена** 14.08.2020

**Рецензия получена** 21.08.2020

**Принята к публикации** 28.08.2020



**Для цитирования:** Чаулин А. М., Дуплякова П. Д., Дупляков Д. В. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4061. doi:10.15829/1560-4071-2020-4061

**Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance**Chaulin A. M.<sup>1,2</sup>, Duplyakova P. D.<sup>1,2</sup>, Duplyakov D. V.<sup>1,2</sup>

Modern laboratory methods for determining biomarkers of cardiovascular diseases are highly sensitive and can detect almost single molecules in human biological fluids, significantly speeding up and improving the diagnosis of cardiovascular diseases. However, in this case, there is a decrease in specificity and it is necessary to take into account a number of additional factors that may affect the result of the study. Recent studies have shown that circadian rhythms (CR) are among these factors.

This review article is devoted to the discussion of recently discovered CR of cardiac troponins (CT). A number of articles reported that, both in healthy people and in patients with a number of chronic diseases, CT concentrations change during the day. Given that modern algorithms for diagnosing myocardial infarction (MI) are based on serial studies (0-1 h and 0-3 h) of blood serum, and the values of CT in the blood serum for the diagnosis of myocardial infarction (MI) for this period of time are only a few ng/l, the CT CR can to some extent affect the accuracy of MI diagnosis. Thus, natural physiological changes in the concentration of CT during the day can be mistakenly interpreted as diagnostically significant deviations and lead to an erroneous interpretation of laboratory test results.

**Key words:** cardiac troponins, circadian rhythms, cardiovascular diseases, myocardial infarction.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara; <sup>2</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia.

Chaulin A. M.\* ORCID: 0000-0002-2712-0227, Duplyakova P. D. ORCID: 0000-0003-2773-1682, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

\*Corresponding author: alekseymichailovich22976@gmail.com

**Received:** 14.08.2020 **Revision Received:** 21.08.2020 **Accepted:** 28.08.2020

**For citation:** Chaulin A. M., Duplyakova P. D., Duplyakov D. V. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4061. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4061

### Понятие о циркадных ритмах

Циркадные (циркадианные или суточные) ритмы (ЦР) — эволюционно выработанный консервативный механизм, позволяющим широкому кругу организмов (от цианобактерий до млекопитающих) предвидеть и адаптироваться к циклическим изменениям внешней среды, происходящим из-за вращения Земли вокруг своей оси (смены дня и ночи) [1, 2]. С молекулярной точки зрения ЦР состоит из транскрипционно-трансляционных петель обратной связи основных активаторов, генов и белков, периодически экспрессирующихся практически в каждой клетке организма. Циркадная система самодостаточна, и, как следует из латинского названия (*circa* — около, *dies* — день), она колеблется с почти 24-часовым периодом [3].

Открытие ЦР приписывают французскому астроному и хронобиологу Жан-Жаку Де Мерану (1729г). Исследователь отметил, что оставленная в темноте мимоза закрывала и разворачивала свои листья вне зависимости от освещенности в соответствии со своими внутренними настройками на 24-часовой (суточный) ритм. В последние годы ЦР стали активно изучаться и были обнаружены практически у всех обитателей планеты. Благодаря развитию молекулярно-генетических технологий были открыты гены, ответственные за их регуляцию. В 1970г Benzer S и Koporka R в исследовании на дрозофилах выявили ген, регулирующий ЦР и назвали его *period* (сокращенно *per*). Мутации этого гена приводили к нарушению ЦР у подопытных мух. Огромный вклад в изучение молекулярно-генетических механизмов, определяющих ЦР живых организмов, внесли Hall J, Rosbash M и Young M, за что эти исследователи в 2017г были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [4-7].

ЦР имеют не только большую теоретическую ценность, но и важное практическое значение. Показано, что нарушение суточного ритма, вызванного, например, посменной (ночной) работой может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья, а именно, повышению риска развития онкологических, метаболических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и психических заболеваний [8-11].

ЦР имеют важное значение в лабораторной диагностике целого ряда заболеваний в связи с тем, что некоторые молекулы секретируются в определенные периоды суток, например, многие гормоны активнее секретируются в утренние часы. Кроме того, большое количество молекул (метаболитов) подвержено влиянию данных гормонов, в связи с чем их концентрации также отличаются в утренние и вечерние часы. Следовательно, для оптимальной диагностики врач-клиницисты должны учитывать время взятия биоматериала, а при вынужденном поступлении пациента

(с ургентными состояниями) принимать во внимание возможные физиологические отклонения ряда лабораторных показателей с учетом естественных ЦР.

В последнее время появилась информация о существовании ЦР у сердечных тропонинов (СТ) — ключевых биомаркеров для диагностики ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности, инфаркта миокарда (ИМ). В представленном обзоре мы проанализируем данные опубликованных к настоящему времени исследований, посвященных суточным ритмам СТ, и обсудим их возможные механизмы. Подобные работы в настоящее время отсутствуют.

### Биология СТ

СТ долгое время считались строго внутриклеточными молекулами, а их обнаружение в сыворотке крови рассматривалось как один из ключевых признаков (критериев) диагноза ИМ [12, 13]. Значительно возросшая чувствительность новых методов определения СТ (высоко- и ультрачувствительных) способствовала изменениям наших представлений об их биологии и диагностической ценности. Молекулы СТ в сыворотке крови циркулируют в виде гетерогенного пула: свободные одиночные молекулы СТ, бинарные и тройные комплексы (соединение нескольких СТ в единую молекулу). В состав диагностических иммунохимических наборов для определения СТ входят антитела к разным антигенным детерминантам молекулы СТ, что определяет разницу значений, в результате чего лабораторные показатели одного и того же пациента могут отличаться в несколько раз [14].

В кардиомиоците молекулы СТ располагаются в виде структурного пула (тропонинового комплекса) и цитоплазматического (свободного) пула. Молекулы СТ свободного пула являются основными источниками, вносящими вклад в рост концентрации СТ у здоровых пациентов и при обратимых/незначительных повреждениях клеток миокарда при развитии ургентных состояний, а также во время физических нагрузок или психоэмоциональных стрессов. Кроме того, цитоплазматический пул первым высвобождается при развитии ИМ, образуя первый пик концентрации, а второй пик концентрации СТ в сыворотке возникает при деградации структурного пула СТ.

Молекулы СТ присутствуют как в сыворотке/плазме крови, так и ряде других биологических жидкостей, образующихся в результате процессов фильтрации и секреции, в частности, в моче и ротовой жидкости [15-18]. Вместе с тем, молекулы СТ обладают относительно крупными размерами (и соответственно высокой молекулярной массой) по отношению к размеру пор почечного фильтра и обнаруживаются в моче далеко не у всех пациентов [19]. Вероятность обнаружения СТ в моче зависит от чувствительности используемого метода определения.

### Циркадные ритмы СТ

Поиск клинических исследований осуществлялся по базе данных PubMed по следующим ключевым словам: circadian rhythm, diurnal rhythm, cardiac troponin, high-sensitivity troponin. Всего было найдено 10 оригинальных исследований, в которых изучались ЦР СТ. Первыми об их существовании сообщили Wu A и Vasile V [20–22].

Aakre K, et al. изучали еженедельные и 90-минутные биологические вариации концентрации СТ-Т и СТ-И при помощи высокочувствительных методов определения — Roche Diagnostics и Abbott Diagnostics, соответственно [23]. Взятие крови осуществлялось у здоровых добровольцев и пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) с 90-минутными интервалами в течение 6-часового периода (с 8:30 до 14:30). Оказалось, что уровни СТ-Т (у здоровых лиц и пациентов с ХБП) и СТ-И (только в группе пациентов с ХБП) ежечасно снижались в среднем на 0,8–1,7%. Еженедельные различия в уровнях СТ-Т и СТ-И составили 8 и 15%, соответственно [23].

В нескольких исследованиях ЦР СТ были изучены более подробно — измерение уровня СТ у одних и тех же пациентов проводилось каждый час в течение суток, что позволяет значительно точнее установить факт наличия или отсутствия ЦР [24–27]. Клинические характеристики пациентов, участвующих в данных исследованиях, значительно различались (табл. 1).

Fournier S, et al. изучали циркадные изменения СТ-Т с использованием косинор-метода (применяется при анализе волновых процессов и обработке хронобиологических данных) у 17 здоровых добровольцев (ср. возраст 25 лет) [27]. Участники за три дня до исследования придерживались определенного режима дня — специально разработанный рацион питания, приемы пищи в 8:30, 12:00 и 19:00, физическая активность в виде пеших прогулок в течение 10 мин до и после приема пищи, участников попросили лечь в постель в 21:00, а в 22:00 выключить свет. Качество их ЦР оценивалось путем измерения температуры тела (инфракрасный ушной термометр), сердечного ритма и артериального давления (два измерения каждый раз с помощью традиционной манжеты) перед каждым забором крови. Забор крови осуществлялся каждые 4 ч в течение суток. Концентрация СТ-Т в течение суток изменялась в диапазоне от 3 до 9 нг/л, при этом значений выше 99-го перцентиля (14 нг/л) не наблюдалось. Пик концентрации приходился на 06:00, а максимальное снижение наблюдалось в 18:00. Это исследование продемонстрировало наличие ЦР концентрации СТ-Т с амплитудой вариации 20,5%.

Klinkenberg L, et al. изучали ЦР СТ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [24], а также у здоровых лиц [25]. Сравнивая оба этих исследования, можно

отметить, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа циркадные колебания концентрации СТ-Т были несколько выше, чем у здоровых пациентов. Авторы пришли к выводу, что циркадные колебания концентрации СТ-Т могут повлиять на результаты, если уровень СТ-Т изучается в скрининговых программах, но вряд ли могут повлиять на точность диагностики ИМ при использовании рекомендуемых Европейским обществом кардиологов диагностических алгоритмов.

van der Linden N, et al. изучали ЦР СТ у пациентов с и без ХБП [28]. Авторы проводили почасовые изменения концентрации СТ-И у 36 испытуемых, половина из которых имела ХБП. Исходные концентрации СТ-И были недостоверно выше в группе с ХБП по сравнению с группой без ХБП (median [IQR] 6,8 [3,5–9,2] ng/L vs 4,7 [2,8–6,9] ng/L; p=0,09).

Во всех упомянутых выше исследованиях ЦР присутствовали у СТ-Т, но не были статистически значимы для СТ-И [25–27]. Wildi K, et al. также не обнаружили ЦР СТ-И, характерных для СТ-Т [29]. Весьма примечательно, что в исследовании Klinkenberg L почасовые различия концентрации СТ-И составляли не более 1 нг/л [25], тогда как у пациентки с ХБП в исследовании van der Linden N они достигали 2,6 нг/л [26]. Сравнивая результаты данных исследований Klinkenberg L и van der Linden N [25, 26], также отметим, что в последнем случае ЦР СТ-Т были гораздо более значимы и могли бы повлиять на точность диагностики ИМ (при использовании ранних алгоритмов диагностики 0–1 ч, и 0–3 ч). В связи с этим, можно предположить, что циркадные колебания концентраций как СТ-Т, так и СТ-И у пациентов в условиях ХБП гораздо более выражены, чем у здоровых индивидуумов.

В 2020г Zaninotto M, et al. уже при использовании высокочувствительного метода анализа обнаружили наличие ЦР концентрации СТ-И [30]. Примечательно, что ЦР СТ соответствуют ЦР другого биомаркера, используемого для постановки диагноза ИМ — МВ-креатинфосфокиназы (КФК-МВ) [31].

Существует и другой (суррогатный) подход для изучения ЦР. Его цель — показать, присутствуют ли клинически значимые суточные изменения концентрации СТ-Т у пациентов в реальной клинической практике. Ross A, et al. анализировали пациентов, госпитализированных в отделение неотложной помощи с болью в груди, но не имевших ИМ или других состояний, которые могли повлиять на уровень СТ-Т в крови [32]. Периоды времени для забора крови были следующие: 00:00–03:59, 04:00–07:59, 08:00–11:59, 12:00–15:59, 16:00–19:59 и 20:00–23:59. Всего в исследование было включено 19460 пациентов (50% мужчин), средний возраст 54±16 лет. Пациенты, которые поступили ночью, оказались моложе, но схожи по другим характеристикам. Наивысшие

Таблица 1

## Исследования, посвященные изучению ЦР СТ

№	Количество пациентов, участвующих в исследовании, и их базовая характеристика	Дизайн исследования	Основные выводы/результаты исследований	Источник
1	Здоровые (n=12)	Ежечасное определение СТ-I в течение 4 ч	Популяционно определенные референсные границы для СТ-I менее точны, чем индивидуальные для конкретного пациента	[20]
2	Здоровые (n=20)	Определение СТ-T в 5 временных точках	СТ-T показал большую суточную вариабельность по сравнению с СТ-I	[21]
3	Здоровые (n=20)	Определение СТ-T в начале исследования и через 1, 2, 3 и 4 ч (т.е. всего 5 измерений)	Циркадная вариабельность уровня СТ-T незначительна, но может оказаться значимой при проведении анализа.	[22]
4	Здоровые (n=24)	Определение СТ-T и СТ-I осуществлялось ежечасно в течение 25 ч (от 8:30 до 8:30)	Для СТ-T характерен ЦР с пиковой концентрацией утром и постепенным снижением концентрации в течение дня. Для СТ-I циркадные колебания концентрации незначительны (не более 1 нг/л)	[23]
5	Здоровые (n=20) Пациенты с ХБП (диализ) (n=19)	Определение СТ-T и СТ-I проводилось с 90-минутными интервалами в течение 6 ч (от момента первого измерения в 8:30 до последнего измерения в 14:30)	Для СТ-T и СТ-I характерен ЦР с постепенным снижением концентрации в течение дня на 0,8-1,7% ежечасно	[24]
6	Пациенты с сахарным диабетом 2 типа без острых ССЗ (n=23)  Пациенты с сахарным диабетом 2 типа без острых ССЗ (n=7)	Определение СТ-T в серийных образцах венозной крови, которую отбирали в течение 11-часового периода (с 8:30 до 19:30)  Определение СТ-T в серийных образцах крови, которую забирали ежечасно в течение 25 ч (от 8:30 утра до 8:30 утра следующего дня)	Для СТ-T характерен ЦР с пиковой концентрацией утром и постепенным снижением концентрации в течение дня	[25]
7	Пациент с ХПН	Ежечасное определение СТ-T и СТ-I в сыворотке крови при помощи высокочувствительных методов	Для СТ-T характерны статистически и клинически значимые ЦР, которые, ко всему прочему, могут повлиять на точность диагностики острого ИМ при использовании быстрых алгоритмов	[26]
8	Здоровые (n=17)	Изучить ЦР уровня тропонина среди абсолютно здоровых лиц в течение суток (с 08:00 до 08:00)	Максимальные значения СТ-T были зарегистрированы в 6:00, а минимальные в 18:00	[27]
9	Пациенты, поступившие в отделение неотложной помощи с подозрением на ИМ (n=2601)	Определение СТ-I при помощи четырех методов анализа. Сравнивались утренние и вечерние значения СТ-I сыворотки крови у одних и тех же пациентов	Циркадные вариации концентрации СТ-I статистически и клинически не значимы	[29]
10	Здоровые (n=35)	Определение СТ проводилось при помощи высокочувствительного метода в образцах крови, полученных утром (8:00-9:00) и через 1, 2, 3, и 7 ч)	Для СТ-I характерен суточный ритм концентрации. Наиболее высокие концентрации были утром, а к вечеру снижались	[30]

**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СТ — сердечные тропонины, СТ-T — сердечный тропонин T, СТ-I — сердечный тропонин I, ХБП — хроническая болезнь почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЦР — циркадные ритмы.

средние значения концентрации СТ-T при поступлении у мужчин (9,0 нг/л; 95% доверительный интервал (ДИ) 8,7-9,3) и у женщин (8,0 нг/л; 95% ДИ 7,8-8,2) были обнаружены в период 08:00-11:59 ч. После поправки на возраст и предполагаемую скорость клубочковой фильтрации (СКФ) достоверных ЦР изменений концентрации СТ-T обнаружить не удалось.

Интересна идея сопоставления времени возникновения ИМ, а также его размера с ЦР СТ. Suárez-Barrientos A, et al. ретроспективно проанализировали данные 811 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST

(ИМпST), оценивая размер ИМ по пиковой концентрации КФК-MB и СТ-I [33]. Авторы сравнивали их значения в четырех временных интервалах: 24:00-06:00; 06:00-12:00; 12:00-18:00; 18:00-24:00. Наибольшее число пациентов с ИМ поступило в период с 06:00 до 12:00 ч (269 пациентов). Пациенты с ИМ передней стенки ЛЖ чаще госпитализировались в период с 24:00 до 12:00. Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) выполнялось несколько чаще у пациентов, поступавших в период с 24:00 до 06:00 (86% пациентов). Пик концентрации

для обоих ферментов наблюдался в период с 06:00 до 12:00, а минимум с 12:00 до 18:00. Размер инфаркта был значительно больше у пациентов, госпитализированных в период перехода от темноты к свету (06:00-12:00), чем у пациентов с началом ИМпСТ в любое другое время суток (КФК-МВ: 1766,84 ед./л (95% ДИ 1554,34-2020,69) vs 1517,21 ед./л (95% ДИ 1382,41-1649,81); СТ-I: 66,65 нг/мл (95% ДИ 56,47-78,76) vs 53,65 нг/мл (95% ДИ 47,7-60,04).

Клиническая целесообразность рутинной аспирации тромба из коронарной артерии в настоящее время сомнительна. Между тем, согласно данным регистра Acute Myocardial Infarction in Switzerland Plus, включившего в 2009–2014гг 3648 пациентов с ИМпСТ и первичным ЧКВ (аспирация была выполнена у 49% пациентов), эффективность аспирации оказалась наиболее эффективной в плане уменьшения размера ИМ в период с 06:00 до 17:59 ч [34].

Интересно, что ЦР были обнаружены и при развитии ИМ 4А типа — у пациентов, перенесших плановое ЧКВ. Fournier S, et al. проанализировали данные 1021 пациента в зависимости от времени проведения ЧКВ: утренняя группа (651 пациент) 07:00-12:00 и дневная группа (370 пациентов) с 12:00 до 19:00. Частота развития перипроцедурного ИМ была статистически ниже в утренней группе по сравнению с дневной группой (20% vs 30%,  $p < 0,001$ ). Эта разница оставалась статистически значимой после коррекции по полу и возрасту (21% vs 29%,  $p = 0,03$ ). Согласно многофакторному анализу, проведение ЧКВ во второй половине дня независимо увеличивает риск развития перипроцедурного ИМ (отношение шансов 2,0; 95% ДИ 1,1-3,4;  $p = 0,02$ ) [35].

#### Возможные механизмы формирования ЦР СТ

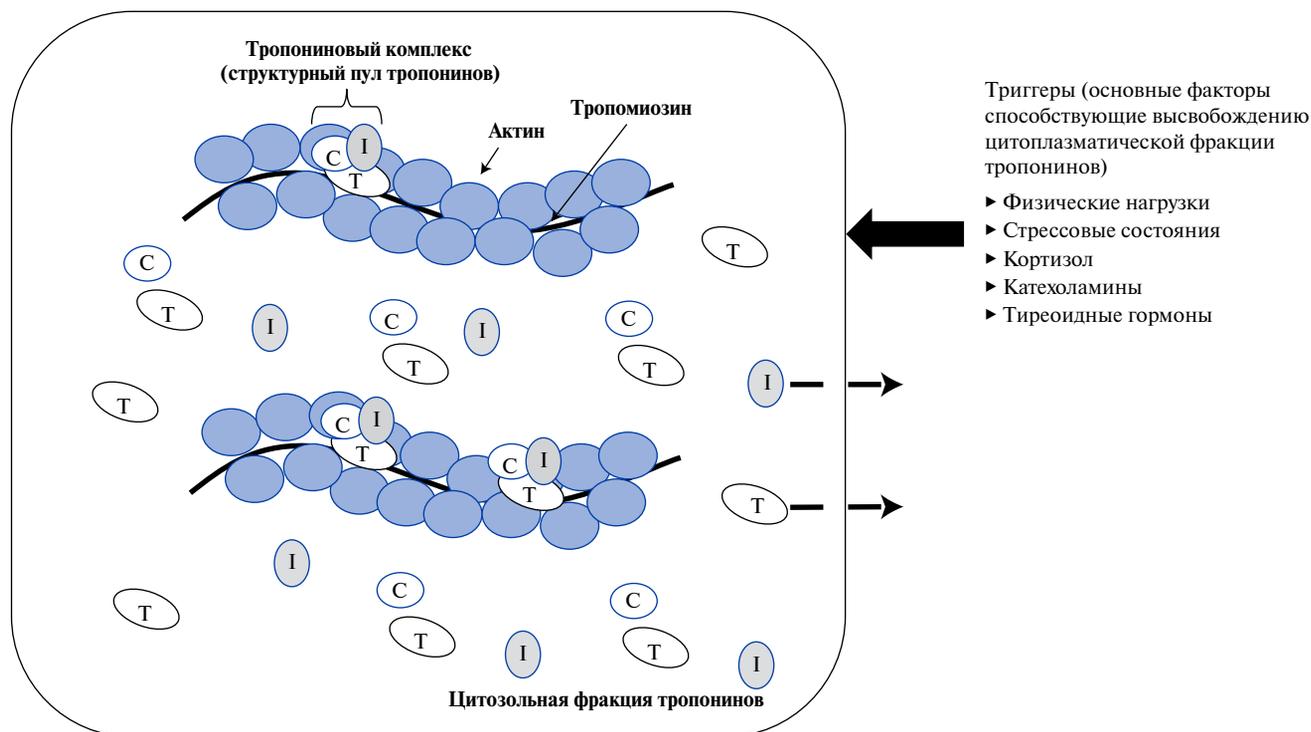
Молекулы СТ, как показали недавние исследования, могут высвобождаться из кардиомиоцитов у абсолютно здоровых лиц, однако механизмы данного высвобождения пока окончательно неизвестны [14, 18, 36]. Недавние исследования показали, что даже незначительные колебания активности различных систем организма, в особенности, таких, как нейроэндокринная, система гемостаза и мочевыделительная система, могут влиять на уровень СТ в сыворотке крови. Поскольку данные системы имеют ЦР своей активности, то предположительно они могут обуславливать ЦР СТ. Рассмотрим данные механизмы подробнее.

**Роль нейроэндокринной системы в высвобождении СТ.** Нейроэндокринная система жизненно необходима для адекватной работы сердечно-сосудистой системы. Lazzarino A, et al. обнаружили, что повышение уровня кортизола, вследствие стрессовой стимуляции клубочковой зоны коркового вещества надпочечников, ассоциируется с показателями СТ-Т [37]. Незначительные физические нагрузки и введение

добутамина, по данным Samaha E, et al., также приводили к некоторому росту уровня СТ в сыворотке крови [38]. Катехоламины, как известно, повышают потребность миокарда в кислороде и увеличивают частоту сердечных сокращений (ЧСС). Ben Yedder N, et al. обнаружили тесную корреляцию с уровнем СТ-Т ( $r = 0,637$ ,  $p < 0,01$ ). Кроме того, у лиц с положительным СТ-Т ЧСС во время пароксизма оказалась достоверно выше по сравнению с тропонин-отрицательными пациентами (190 уд./мин vs 170 уд./мин;  $p = 0,008$ ) [39].

Механизм высвобождения молекул СТ в условиях резкого повышения ЧСС и тахикардий, предположительно, связан с нарушением равновесия между потребностью и доставкой кислорода и субстратов метаболизма (глюкозы, свободных жирных кислот, лактата и др.). В условиях высокой ЧСС миокард страдает от дефицита энергии и не может в полной мере обеспечить постоянство гомеостаза внутриклеточной среды. Дефицит кислорода приводит к переключению метаболических путей с аэробного на анаэробный, постепенному накоплению лактата и закислению внутриклеточной среды, в условиях которой активируются ферменты протеазы, расщепляющие внутриклеточные белки, в т.ч. входящие в состав биологических мембран, что в конечном итоге приводит к повышению их проницаемости и высвобождению молекул СТ [14, 18, 40, 41]. Размер молекул СТ позволяет им проходить через относительно неповрежденные клеточные мембраны кардиомиоцитов. Кроме того, известно, что в цитозоле кардиомиоцитов располагается цитоплазматическая (свободная) фракция СТ, которая, по мнению ряда исследователей, высвобождается у здоровых лиц, а также при незначительных (обратимых) повреждениях кардиомиоцитов [14, 18, 42] (рис. 1).

Еще одним триггером высвобождения молекул СТ из миокарда могут быть тиреоидные гормоны (Т3, Т4). Активность клеток тиротроцитов передней доли гипофиза повышается утром, что приводит к повышению уровня тиреотропного гормона, который, в свою очередь, активирует фолликулярные клетки щитовидной железы для выработки Т3 и Т4. Отмечено, что утром концентрация Т3 и Т4 в сыворотке крови пациентов превышает аналогичные вечерние показатели [43, 44]. При этом более высокие уровни тиреоидных гормонов утром связаны с более тяжелой клинической картиной ССЗ (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий) у этих пациентов [43, 44]. Повышение уровня тиреоидных гормонов приводит к повышению ЧСС, и, как следствие, нарушению равновесия между потребностью и доставкой кислорода, что, по всей видимости, является причиной ЦР СТ (более высокой утренней концентрации СТ).



**Рис. 1.** Локализация молекул СТ в кардиомиоцитах (цитоплазматический и структурный пул) и основные триггеры, вызывающие высвобождение цитоплазматической фракции.

**Роль системы гемостаза.** Наряду с изменениями активности и функционирования нейроэндокринной системы, циркадные изменения активности системы гемостаза также могут быть ответственны за высвобождение СТ. Активность системы гемостаза изменяется в течение суток: например, в утренние часы, как правило, преобладают прокоагулянтные механизмы, способствующие изменению реологических свойств крови в сторону повышения вязкости [45, 46]. Хорошо известно о наличии связи между высокой агрегационной способностью тромбоцитов утром и повышенным риском развития ИМ и внезапной смерти в этот период [46].

Кроме того, принимая во внимание роль ферментов системы гемостаза, в частности, тромбина, в специфическом расщеплении молекулы СТ-Т на два фрагмента [47, 48], и, соответственно, изменении доступности антигенных детерминант для диагностических антител, входящих в состав иммунохимических наборов, можно выдвинуть предположение об участии данного механизма в формировании ЦР для некоторых тест-систем, антитела которых нацелены на искомые фрагменты молекулы СТ-Т.

**Роль биохимических различий СТ в формировании ЦР.** Для СТ-I, в отличие от СТ-T, как показал ряд исследований, практически не характерны ЦР [28, 29], однако причина тому окончательно не установлена. Для объяснения этих возможных различий обратимся к биохимическим особенностям молекул СТ-T и СТ-I,

которые могут лежать в основе различий в механизмах высвобождения и элиминации молекул СТ (табл. 2).

Наряду с многочисленными и важными сходствами молекул СТ-T и СТ-I, включая высокую органный специфичность для сердца, высокую диагностическую точность и корреляцию со степенью повреждения миокарда, и прогностическую ценность при ИМ, между СТ-T и СТ-I существует ряд весьма важных различий. Молекулярная масса и, соответственно, размеры молекулы СТ-I меньше, в связи с чем данный белок гораздо легче проходит через клеточную мембрану кардиомиоцитов. А общее содержание СТ-T в миокарде и объем цитоплазматической (свободной фракции) СТ-T практически в два раза выше, чем СТ-I (10-11 мг/г vs 4-6 мг/г и 6-7% vs 3-4%, соответственно) [29]. Принимая во внимание, что содержание СТ-T в миокарде и объем цитоплазматической ("легковывосвобождаемой") фракции выше, можно предположить, что возможность высвобождения СТ-T гораздо выше, чем у СТ-I, что может в определенной степени объяснять различия в степени циркадных колебаний.

Различия в способности проходить через почечный барьер также могут быть объяснением того, почему более выраженные циркадные изменения характерны для СТ-T. В нескольких исследованиях показано, что у пациентов с ХБП уровень СТ-T повышается чаще и достигает более высоких значений по сравнению с СТ-I [49].

Таблица 2

**Биохимические и лабораторные особенности молекул СТ**

Отличительные характеристики	СТ-Т	СТ-И
Специфичность для выявления повреждений кардиомиоцитов	Почти абсолютная (есть несколько исследований, в которых экспрессия СТ-Т была обнаружена в скелетных мышцах и стенках легочных и полых вен)	Абсолютная (экспрессия только в миокарде)
Молекулярная масса	36 килодальтон	24 килодальтон
Общее содержание СТ в мг на 1 г веса ткани миокарда	10-11 мг/г миокарда	4-6 мг/г миокарда
Объем цитоплазматической фракции СТ	6-7%	3-4%
Лабораторная диагностика	Практически стандартизованный (существует всего один производитель высокочувствительного метода определения СТ-Т)	Не стандартизованный (существует огромное количество производителей методов анализа умеренного и высокочувствительного СТ-И, которые дают разные результаты при исследовании сыворотки крови одного и того же пациента)

**Сокращения:** СТ — сердечные тропонины, СТ-Т — сердечный тропонин Т, СТ-И — сердечный тропонин I.

**Роль мочевыделительной системы в повышении концентрации и формировании ЦР СТ.** Как сообщалось ранее, концентрация СТ в сыворотке крови зависит не только от высвобождения их из миокарда, но и от механизмов элиминации. Поэтому мы не случайно описывали возможности почечной фильтрации выше. Если сравнить исследования Klinkenberg L, et al. [24, 25] и van der Linden N, et al [26], можно заметить, что у пациентов с нормальной функцией почек наблюдались менее выраженные циркадные изменения СТ-И, чем у пациентов с угнетенной функцией почек. Для СТ-Т также характерна данная тенденция: у пациентов с адекватной почечной фильтрацией (нормальной СКФ) циркадные колебания значительно более выражены.

Мочевыделительная система также в течение суток изменяет свою активность. Известно, что утренний диурез выше ночного, что свидетельствует о более высокой СКФ в утренние часы [50]. Примечательно, что факторы, вызывающие повышение СКФ, также вызывают повышение клиренса СТ — способность почек элиминировать СТ выше у пациентов с более высоким артериальным давлением [16]. Следовательно, ЦР мочевыделительной системы и факторов, оказывающих влияние на СКФ, также могут быть связаны с циркадными вариациями концентрации СТ в сыворотке крови.

Функция почек может играть существенную роль в различии ЦР СТ-Т и СТ-И в связи с тем, что сниже-

ние СКФ гораздо более тесно связано с повышением СТ-Т, нежели с концентрациями СТ-И [49].

**Заключение**

Рассматривая имеющиеся на данный момент публикации, можно утверждать о наличии ЦР СТ, причем более выраженных у СТ-Т. Уровень СТ-И, вероятно, не имеет циркадных вариаций или они незначительны. Суточная динамика СТ, по-видимому, может повлиять на диагностику, а что более важно — стратификацию риска при некоторых неотложных состояниях, протекающих с повреждением миокарда, когда уровень СТ повышается незначительно или умеренно. Вместе с тем, на точность диагностики ИМ ЦР СТ навряд ли смогут оказать существенное влияние. Следует учитывать, что большая часть пациентов с ИМ относится к старшей возрастной группе и имеет много сопутствующих заболеваний (например, ХБП). В этих случаях клиническое значение ЦР СТ может оказаться весомым.

Впрочем, в настоящее время мы только начинаем изучать ЦР СТ, а также факторы на них влияющие. Поэтому окончательные выводы можно будет сделать только после проведения масштабных исследований.

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

**Литература/References**

- Ouyang Y, Andersson CR, Kondo T, et al. Resonating circadian clocks enhance fitness in cyanobacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(15):8660-4. doi:10.1073/pnas.95.15.8660.
- Hut RA, Beersma DG. Evolution of time-keeping mechanisms: early emergence and adaptation to photoperiod. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366(1574):2141-54. doi:10.1098/rstb.2010.0409.
- Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*. 1999;284(5423):2177-81. doi:10.1126/science.284.5423.2177.
- Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(9):2112-6. doi:10.1073/pnas.68.9.2112.
- Hall JC, Rosbash M. Genetic and molecular analysis of biological rhythms. *J Biol Rhythms*. 1987;2(3):153-78. doi:10.1177/074873048700200301.
- Bargiello TA, Jackson FR, Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature*. 1984;312(5996):752-4. doi:10.1038/312752a0.
- Discoveries of Molecular Mechanisms Controlling the Circadian Rhythm. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/advanced-information/>

8. Hedström AK, Åkerstedt T, Hillert J, et al. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;70(5):733-41. doi:10.1002/ana.22597.
9. Kecklund G, Axelsson J. Health consequences of shift work and insufficient sleep. *BMJ*. 2016;355:i5210. doi:10.1136/bmj.i5210.
10. Wyse CA, Celis Morales CA, Graham N, et al. Adverse metabolic and mental health outcomes associated with shiftwork in a population-based study of 277,168 workers in UK biobank. *Ann Med*. 2017;49(5):411-20. doi:10.1080/07853890.2017.1292045.
11. Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, et al. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(2):75-89. doi:10.1038/s41574-018-0122-1.
12. Myocardial infarction redefined — a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1502-13. doi:10.1053/ehj.2000.2305.
13. Ladenson JH. A personal history of markers of myocyte injury [myocardial infarction]. *Clin Chim Acta*. 2007;381(1):3-8. doi:10.1016/j.cca.2007.02.039.
14. Chaulin AM, Karslyan LS, Grigorjeva EV, et al. Metabolism of cardiac troponins (literature review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4):103-15. (In Russ.) Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В. и др. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4):103-15. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115.
15. Garcia-Osuna A, Gaze D, Grau-Agramunt M, et al. Ultrasensitive quantification of cardiac troponin I by a Single Molecule Counting method: analytical validation and biological features. *Clin Chim Acta*. 2018;486:224-31. doi:10.1016/j.cca.2018.08.015.
16. Pervan P, Svaguša T, Prkačin I, et al. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae — A Journal In Intensive Care And Emergency Medicine*. 2017;13(Suppl 3):62-4. doi:10.22514/SV133.06201713.
17. Mirzaii-Dizgah I, Riahi E. Salivary high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with acute myocardial infarction. *Oral Dis*. 2013;19(2):180-4. doi:10.1111/j.1601-0825.2012.01968.x.
18. Chaulin AM, Karslyan LS, Bazyuk EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologija*. 2019;59(11):66-75. (In Russ.) Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардио-маркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66-75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414.
19. Ziebig R, Lun A, Hocher B, et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem*. 2003;49(7):1191-3. doi:10.1373/49.7.1191.
20. Wu AH, Lu QA, Todd J, et al. Short- and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin Chem*. 2009;55(1):52-8. doi:10.1373/clinchem.2008.107391.
21. Vasile VC, Saenger AK, Kroning JM, et al. Biological and analytical variability of a novel high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem*. 2010;56(7):1086-90. doi:10.1373/clinchem.2009.140616.
22. Frankenstein L, Wu AH, Hallermayer K, et al. Biological variation and reference change value of high-sensitivity troponin T in healthy individuals during short and intermediate follow-up periods. *Clin Chem*. 2011;57(7):1068-71. doi:10.1373/clinchem.2010.158964.
23. Aakre KM, Røraas T, Petersen PH, et al. Weekly and 90-minute biological variations in cardiac troponin T and cardiac troponin I in hemodialysis patients and healthy controls. *Clin Chem*. 2014;60(6):838-47. doi:10.1373/clinchem.2013.216978.
24. Klinkenberg LJ, van Dijk JW, Tan FE, et al. Circulating cardiac troponin T exhibits a diurnal rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1788-95. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.040.
25. Klinkenberg LJ, Wildi K, van der Linden N, et al. Diurnal Rhythm of Cardiac Troponin: Consequences for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2016;62(12):1602-11. doi:10.1373/clinchem.2016.257485.
26. van der Linden N, Cornelis T, Klinkenberg LJ, et al. Strong diurnal rhythm of troponin T, but not troponin I, in a patient with renal dysfunction. *Int J Cardiol*. 2016;221:287-8. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.268.
27. Fournier S, Iten L, Marques-Vidal P, et al. Circadian rhythm of blood cardiac troponin T concentration. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(12):1026-32. doi:10.1007/s00392-017-1152-8.
28. van der Linden N, Hilderink JM, Cornelis T, et al. Twenty-Four-Hour Biological Variation Profiles of Cardiac Troponin I in Individuals with or without Chronic Kidney Disease. *Clin Chem*. 2017;63(10):1655-6. doi:10.1373/clinchem.2017.275107.
29. Wildi K, Singeisen H, Twerenbold R, et al. Circadian rhythm of cardiac troponin I and its clinical impact on the diagnostic accuracy for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2018;270:14-20. doi:10.1016/j.ijcard.2018.05.136.
30. Zaninotto M, Padoan A, Mion MM, et al. Short-term biological variation and diurnal rhythm of cardiac troponin I (Access hs-TnI) in healthy subjects. *Clin Chim Acta*. 2020;504:163-7. doi:10.1016/j.cca.2020.02.004.
31. Gutenbrunner C. Circadian variations of the serum creatine kinase level—a masking effect? *Chronobiol Int*. 2000;17(4):583-90. doi:10.1081/cbi-100101065.
32. Roos A, Holzmänn MJ. Diurnal variation in admission troponin concentrations in patients with chest pain in the emergency department. *Clin Biochem*. 2018;54:18-24. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.02.003.
33. Suárez-Barrientos A, López-Romero P, Vivas D, et al. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart*. 2011;97(12):970-6. doi:10.1136/hrt.2010.212621.
34. Fournier S, Muller O, Benedetto U, et al.; on behalf on the AMIS Plus Investigators. Circadian dependence of manual thrombus aspiration benefit in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(4):338-46. doi:10.1007/s00392-017-1189-8.
35. Fournier S, Puricel S, Morawiec B, et al. Relationship between time of day and periprocedural myocardial infarction after elective angioplasty. *Chronobiol Int*. 2014;31(2):206-13. doi:10.3109/07420528.2013.839561.
36. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. *JAMA*. 2013;309(21):2262-9. doi:10.1001/jama.2013.5809.
37. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, et al. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1694-701. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.070.
38. Samaha E, Brown J, Brown F, et al. High-sensitive cardiac troponin T increases after stress echocardiography. *Clin Biochem*. 2019;63:18-23. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.11.013.
39. Ben Yedder N, Roux JF, Paredes FA. Troponin elevation in supraventricular tachycardia: primary dependence on heart rate. *Can J Cardiol*. 2011;27(1):105-9. doi:10.1016/j.cjca.2010.12.004.
40. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2. *Kardiologija: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]*. 2019;7(2):24-35. (In Russ.) Чаулин А. М., Дулляков Д. В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):24-35. doi:10.24411/2309-1908-2019-12003.
41. Nelson D, Cox M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. Vol. 2. Bioenergetics and metabolism. М.: Бином; 2015. 693 p. (In Russ.) Нельсон Д., Кохс М. *Основы биохимии* Ленинджера. Т. 2. Биоэнергетика и метаболизм. М.: Бином; 2015. 693 с. ISBN: 978-5-9963-2317-3.
42. Hessel MHM, Atsma DE, van der Valk EJM, et al. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Eur J Physiol*. 2008;455(4):979-86. doi:10.1007/s00424-007-0354-8.
43. Tsareva YuO, Mayskova EA, Fedotov EA, et al. Circadian rhythms of thyroid hormones in patients with ischemic heart disease, arterial hypertension, and atrial fibrillation. *Kardiologija*. 2019;59(3S):23-9. (In Russ.) Царева Ю. О., Майскова Е. А., Федотов Э. А. и др. Циркадные ритмы тиреоидных гормонов у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2019;59(3S):23-9. doi:10.18087/cardio.2506.
44. Tsareva YuO, Sokolov IM, Aristarin MA. Thyroid function and its biorhythmic changes in coronary heart disease and atrial fibrillation. *Modern problems of science and education*. 2015;1-1. (In Russ.) Царева Ю. О., Соколов И. М., Аристарин М. А. Функция щитовидной железы и ее биоритмические изменения при ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;1-1. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=18254>
45. Andrews NP, Gralnick HR, Merryman P, et al. Mechanisms underlying the morning increase in platelet aggregation: a flow cytometry study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(7):1789-95. doi:10.1016/S0735-1097(96)00398-1.
46. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 1987;316(24):1514-8. doi:10.1056/NEJM198706113162405.
47. Streng AS, de Boer D, van Doorn WP, et al. Identification and Characterization of Cardiac Troponin T Fragments in Serum of Patients Suffering from Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2017;63(2):563-72. doi:10.1373/clinchem.2016.261511.
48. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, et al. Thrombin-Mediated Degradation of Human Cardiac Troponin T. *Clinical Chemistry*. 2017;63(6):1094-100. doi:10.1373/clinchem.2016.266635.
49. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014;35(34):2303-11. doi:10.1093/eurheartj/ehu188.
50. Bryukhanov VM, Zvereva AJ. The kidney role in regulation of circadian rhythms of the organism. *Nephrology*. 2010;14(3):17-31. (In Russ.) Брюханов В. М., Зверева А. Я. Роль почки в регуляции суточных ритмов организма. *Нефрология*. 2010;14(3):17-31.

https://russjcardiol.elpub.ru  
doi:10.15829/1560-4071-2020-4104

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

## Результаты субанализов рандомизированного клинического исследования AUGUSTUS

Павлова Т. В., Дуплякова П. Д., Шкаева О. В., Кривова С. П.

Коморбидность является характерной чертой современного пациента. Сочетание фибрилляции предсердий (ФП) и различных форм ишемической болезни сердца широко распространено в реальной клинической практике, при этом развиваются дополнительные патофизиологические механизмы, усугубляющие течение каждого из заболеваний, что закономерно ухудшает прогноз пациента. Ведение больных с ФП, перенесших острый коронарный синдром и/или чрескожное коронарное вмешательство, является сложной задачей, решить которую помогают крупномасштабные клинические испытания. Рандомизированное исследование AUGUSTUS с аликсабаном, благодаря уникальному дизайну с двухфакторной оценкой двух независимых гипотез, позволило доказать, что использование полной суточной дозы аликсабана превосходит по безопасности антагонист витамина К варфарин, не уступая при этом в эффективности. Данная закономерность сохранялась и при выполнении нескольких значимых субанализов, посвященных таким проблемам, как тромбоз стента, частота госпитализаций и консервативное ведение пациентов с острым коронарным синдромом. Полученные результаты исследования AUGUSTUS нашли отражение в новой версии рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, аликсабан, AUGUSTUS.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия.

Павлова Т. В.\* — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Дуплякова П. Д. — аспи-

рант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2773-1682, Шкаева О. В. — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-0209-2271, Кривова С. П. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-1100-3798.

\*Автор, ответственный за переписку:  
ptvsam63@mail.ru

ABK — антагонист витамина К, ACK — ацетилсалициловая кислота, АТТ — антитромботическая терапия, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ТС — тромбоз стента, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ESC — European Society of Cardiology, ARC — Academic Research Consortium, ISTH — International Society on Thrombosis Haemostasis.

**Рукопись получена** 08.09.2020

**Рецензия получена** 15.09.2020

**Принята к публикации** 18.09.2020



**Для цитирования:** Павлова Т. В., Дуплякова П. Д., Шкаева О. В., Кривова С. П. Результаты субанализов рандомизированного клинического исследования AUGUSTUS. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4104. doi:10.15829/1560-4071-2020-4104

## Subanalysis of the AUGUSTUS trial

Pavlova T. V., Duplyakova P. D., Shkaeva O. V., Krivova S. P.

Comorbidity is a common feature of a modern patient. The combination of atrial fibrillation (AF) and various types of coronary artery disease is widespread in actual clinical practice. In such cases, additional pathophysiological mechanisms appear that worsen the clinical course and patient's prognosis. The management of AF patients who have undergone acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention is a challenging problem, which can be solved by large-scale clinical trials. The AUGUSTUS randomized trial with a two-by-two factorial design proved that full-dose apixaban is superior in safety to the vitamin K antagonist warfarin, while not inferior in effectiveness. This pattern has been preserved in several important subanalysis on stent thrombosis, hospitalization rates, and conservative management of acute coronary syndrome. The obtained results are included in the novel European Society of Cardiology guidelines on AF.

**Key words:** atrial fibrillation, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, apixaban, AUGUSTUS.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

**Relationships and Activities:** none.

Pavlova T. V.\* ORCID: 0000-0003-3301-1577, Duplyakova P. D. ORCID: 0000-0003-2773-1682, Shkaeva O. V. ORCID: 0000-0003-0209-2271, Krivova S. P. ORCID: 0000-0002-1100-3798.

\*Corresponding author: ptvsam63@mail.ru

**Received:** 08.09.2020 **Revision Received:** 15.09.2020 **Accepted:** 18.09.2020

**For citation:** Pavlova T. V., Duplyakova P. D., Shkaeva O. V., Krivova S. P. Subanalysis of the AUGUSTUS trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4104. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4104

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная форма нарушения ритма сердца, которая, согласно данным последних эпидемиологических исследований, регистрируется у 2-4% населения [1]. В ближайшие десятилетия ожидается дальнейший прирост числа пациентов с данным видом аритмии как за счет общего увеличения продолжительности жизни, так и вследствие улучшения диагностических подходов к выявлению ФП [2]. Кроме того, в последние годы регистрируется неуклонное возрастание распространенности заболеваний, способствующих возникновению ФП, — артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета, сердечной недостаточности, хронической болезни почек, ожирения [3-5]. Как правило, при ведении пациентов с ФП врачи опасаются, в первую очередь, развития таких опасных осложнений, как кардиоэмболический инсульт (вследствие гиперкоагуляции, характерной для данного вида аритмии) или кровотечение (вследствие обязательного применения антикоагулянтов). Однако, согласно статистическим данным, наиболее частыми причинами летальных исходов среди пациентов с ФП являются сердечно-сосудистые — в 46% случаев, в то время как смерть вследствие тромбоемболических и геморрагических осложнений — в 5,7% и 5,6% случаев, соответственно [6]. Действительно, неклапанная ФП и ИБС нередко протекают сочетано: до 10% пациентов, нуждающихся в проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), страдают ФП [7]; риск впервые возникшей ФП на фоне инфаркта миокарда (ИМ) составляет 60-77% [8]. ФП встречается у 6-21% больных с острым коронарным синдромом (ОКС), что негативно влияет на их прогноз вследствие повышения риска возникновения ишемического инсульта, а также госпитальной летальности и смертности в отдаленном периоде [9].

Развитие ОКС и/или выполнение ЧКВ у пациентов с ФП требует назначения комбинированной антитромботической терапии (АТТ). До недавнего времени в данной клинической ситуации рассматривалась возможность одновременного назначения двух антитромботических препаратов (ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора тромбоцитарных рецепторов к аденозиндифосфату P2Y<sub>12</sub>) и одного орального антикоагулянта (ОАК) — то есть трёхкомпонентная АТТ — на достаточно длительный срок (до 12 мес.). Однако на фоне такой терапии риск геморрагических осложнений возрастает в 2-4 раза [10, 11], при этом частота возникновения тяжелых кровотечений достигает 2,2% в течение первого месяца лечения и 4-12% — в течение первого года терапии [12].

Одним из первых этапов решения проблемы, связанной с высокой частотой развития геморрагических осложнений при одновременном использовании и антитромботических, и антикоагулянтных

препаратов, стало исследование WOEST, которое показало, что применение у данных больных двухкомпонентной терапии (антагонист витамина К (АВК) варфарин и клопидогрел) статистически значимо снижает частоту развития любых кровотечений в сравнении с трёхкомпонентной терапией (АВК варфарин, клопидогрел и АСК) [13]. При этом частота любых тромботических осложнений не увеличивалась, а общая смертность в группе двухкомпонентной АТТ в течение года наблюдения была ниже в сравнении с трёхкомпонентной АТТ (2,5% и 6,4%, соответственно;  $p=0,027$ ).

Следующим этапом оптимизации подходов к ведению пациентов с ФП, ОКС и/или выполнением ЧКВ явилось проведение рандомизированных клинических исследований (РКИ) с прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) — PIONEER AF PCI (ривароксабан) [14], RE-DUAL PCI (дабигатран) [15] и AUGUSTUS (апиксабан) [16], которые были выполнены на большом клиническом материале. Результаты данных РКИ показали, что использование ПОАК у пациентов с ФП, ОКС и/или ЧКВ значительно снижает частоту кровотечений в сравнении с АВК варфарином, подтвердив, таким образом, вывод исследования WOEST о безопасном и эффективном применении двухкомпонентной АТТ (ОАК и антиагрегант) в сравнении с трёхкомпонентной АТТ (ОАК и двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ)).

Наиболее крупным из перечисленных РКИ было исследование AUGUSTUS, в котором оценивалась безопасность апиксабана в сравнении с АВК и аспирина в сравнении с плацебо аспирина у пациентов с ФП и/или ОКС или ЧКВ [16]. В данное исследование было включено 4614 пациентов из 33 стран мира, в т.ч. и из России (762 больных). Следует особо подчеркнуть, что РКИ AUGUSTUS имело уникальный факториальный дизайн 2×2, что позволило оценить одновременно две независимые гипотезы:

- сравнение апиксабана в дозе 5 мг 2 раза/сут. и варфарина в сочетании с ДАТТ или с монотерапией ингибитором P2Y<sub>12</sub> в достижении исхода безопасности — большого и клинически значимого небольшого кровотечения в соответствии с критериями международного общества тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis Haemostasis — ISTH) — первичная конечная точка безопасности.
- оценка превосходства монотерапии ингибитором P2Y<sub>12</sub> над ДАТТ в достижении исхода безопасности — большого и клинически значимого небольшого кровотечения по определению ISTH.

Кроме того, дизайн данного исследования имел ещё несколько важных отличий от РКИ PIONEER AF PCI и RE-DUAL PCI. Во-первых, анамнез перенесённого инсульта или транзиторной ишемической атаки не являлся критерием исключения; во-вторых,

популяция РКИ AUGUSTUS впервые включала пациентов с ОКС и консервативной тактикой ведения (23,9%); в-третьих, у пациентов, не имеющих стандартных показаний к снижению дозы апиксабана, данный препарат применялся в полной дозе — 5 мг 2 раза/сут. Также следует отметить, что рандомизация к аспирину/плацебо проходила в течение 14 дней после ОКС или ЧКВ и пациенты минимум неделю после основного события получали АСК в открытом режиме. Таким образом, перечисленные особенности дизайна РКИ AUGUSTUS позволили получить доказательства эффективности и безопасности апиксабана в клинических ситуациях, соответствующих реальной врачебной практике.

Первичная конечная точка исследования (частота больших и небольших клинически значимых кровотечений) была зарегистрирована у 10,5% пациентов группы апиксабана и 14,7% пациентов группы АВК варфарина (отношение рисков (ОР) 0,69; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,81;  $p < 0,001$  для анализа “апиксабан лучше” и “апиксабан не хуже”). Частота кровотечений у больных, получавших трёхкомпонентную АТТ с АСК, составила 16,1%, двухкомпонентную АТТ — 9,0% (ОР 1,89; 95% ДИ 1,59–2,24;  $p < 0,001$ ). Изучение частоты наступления исхода смерть или ишемическое событие (ИМ, инсульт, верифицированный или вероятный тромбоз стента (ТС) или экстренная реваскуляризация) выявило их сопоставимость в группах пациентов, получающих апиксабан или варфарин (6,7 и 7,1%, соответственно; ОР 0,93; 95% ДИ 0,75–1,16;  $p$  — статистически незначимо). В рамках данной составной конечной точки также было установлено снижение риска развития инсульта в группе апиксабана в сравнении с группой варфарина — 1,2 и 2,4 на 100 пациенто-лет (ОР 0,50; 95% ДИ 0,26–0,97). В группе апиксабана в сравнении с группой АВК варфарина была зарегистрирована меньшая частота одной из вторичных конечных точек — частоты смерти и госпитализаций (23,5% vs 27,4%; ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,93;  $p = 0,002$ ), что было достигнуто за счет снижения числа госпитализаций.

Таким образом, РКИ AUGUSTUS доказало, что у пациентов с ФП и показаниями к приёму ДАТТ лечение апиксабаном в комбинации с ингибитором рецепторов P2Y<sub>12</sub> ассоциируется со статистически значимым снижением частоты больших и клинически значимых небольших кровотечений, а также с уменьшением частоты госпитализаций. Кроме того, частота смерти от всех причин и всех случаев госпитализаций была на 17% ниже при применении апиксабана в сравнении с варфарином. Информация, полученная в РКИ AUGUSTUS, дополнила данные предыдущих исследований с апиксабаном, которые показали высокий профиль его безопасности в сравнении с АВК варфарином у пациентов с неклапанной ФП.

В целом результаты РКИ PIONEER AF PCI, REDUAL PCI и AUGUSTUS повлияли на модификацию подходов к использованию комбинированной АТТ у больных с ФП, перенесших ОКС и/или ЧКВ [17]. В новой версии клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) по ведению пациентов с ФП, которая была опубликована в конце августа 2020г [18], впервые указывается, что длительность трёхкомпонентной АТТ у больных с ФП и ОКС, перенесших неосложнённое ЧКВ, может составлять  $\leq 1$  нед., после чего АСК отменяется и пациент продолжает принимать два препарата, блокирующих систему гемостаза — ОАК и блокатор рецепторов P2Y<sub>12</sub> (предпочтительно клопидогрел) в течение 12 мес., если риск ТС расценивается как низкий или вероятность возникновения кровотечений выше, чем вероятность развития ишемических событий, независимо от типа имплантированного стента (класс рекомендаций — I, уровень доказательности — B). Возможность продления приёма трёхкомпонентной терапии (АСК, клопидогрел и ОАК) у данной категории больных на более длительный период (до 1 мес.) может быть рассмотрена в случае, если риск ТС выше, чем риск кровотечений; при этом общая длительность трёхкомпонентной АТТ должна быть чётко определена при выписке пациента из стационара (класс рекомендаций — IIa, уровень доказательности — C).

Рекомендации по длительности АТТ у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ по поводу хронического течения ИБС, также впервые определяют период трёхкомпонентной АТТ после неосложнённого ЧКВ до 1 нед., после чего АСК следует отменить. Двухкомпонентная АТТ (ОАК и клопидогрел) продолжается до 6 мес., если риск развития ТС низкий или если опасения по поводу риска кровотечения преобладают над опасениями по риску развития ТС, независимо от типа используемого стента (класс рекомендаций — I, уровень доказательности — B). Возможность продления трёхкомпонентной АТТ до 1 мес. должна быть рассмотрена в случае, если риск ТС выше, чем риск кровотечений; при этом общая длительность трёхкомпонентной АТТ должна быть чётко определена при выписке пациента из стационара (класс рекомендаций — IIa, уровень доказательности — C).

В связи с рекомендованной необходимостью применения трёхкомпонентной АТТ в течение, как минимум, 1–4 нед., следует подчеркнуть, что среди ПОАК на настоящий момент только апиксабан имеет доказательную базу по эффективности и безопасности применения в составе трёхкомпонентной АТТ у пациентов с ФП, перенесших ОКС и/или ЧКВ, в полной дозе, зарегистрированной для профилактики инсульта и системной эмболии, в то время как другие ПОАК у данной категории больных изучались только в составе двухкомпонентной АТТ.

Из представленных выше положений следует, что основным осложнением, риск развития которого вызывает необходимость применения комбинированной АТТ, является ТС. И действительно, имплантированный стент представляет собой инородное тело, которое инициирует целый ряд патофизиологических механизмов, способствующих гиперактивации свёртывающей системы крови, что может привести к развитию ТС. Это наиболее опасное осложнение ЧКВ, при котором внутригоспитальная летальность составляет 5-10%, а 30-суточная — 10-25% [19-21].

Общепризнанная в настоящее время классификация ТС была предложена в 2006г Академическим исследовательским Консорциумом (Academic Research Consortium — ARC) и принята на заседании Food and Drug Administration (FDA) [22]. В зависимости от степени верификации диагноза классификация ARC подразделяет ТС на три категории:

*Определенный ТС* — при наличии ангиографического или патологического подтверждения:

1. Ангиографическое подтверждение ТС, основанное на оценке состояния кровотока по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), считается достаточным, если в пределах 48 ч выявлен хотя бы один из следующих критериев:

А) новое острое появление симптомов ишемии в покое;

В) новые изменения электрокардиограммы, свидетельствующие об острой ишемии;

С) типичная динамика миокардиальных биомаркеров как признак острого ИМ.

2. Патологоанатомическое подтверждение недавнего ТС, полученное или на аутопсии, или при исследовании ткани биоптата.

*Вероятный ТС* — в случае, если у пациента после ЧКВ развивается:

1. Любая необъяснённая смерть — в течение первых 30 сут. после ЧКВ.

2. Вне зависимости от времени, прошедшего после выполнения ЧКВ — развитие любого ИМ, связанного с ишемией в бассейне имплантированного стента без ангиографического подтверждения ТС и в отсутствие любой другой явной причины.

*Возможный ТС* — любая необъяснённая смерть более, чем через 30 сут. после ЧКВ.

Эффективная профилактика ТС, как и любого осложнения, невозможна без выявления основных факторов риска, провоцирующих его развитие. Согласно рекомендациям ESC (2020), факторами риска ТС у пациентов с ИБС являются стентирование ствола левой коронарной артерии или последней оставшейся проходимой артерии; неполное раскрытие стента; длина стента >60 мм; сахарный диабет; хроническая болезнь почек; имплантация двух стентов в место бифуркации; полная окклюзия; анамнез ТС на фоне оптимальной АТТ [18].

Исходя из информации, изложенной выше, чрезвычайно важными являются результаты субанализа РКИ AUGUSTUS, целью которого была оценка частоты и сроков развития ТС, а также их исходов у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ [23]. В целом данный субанализ включал 3498 пациентов, которым было проведено ЧКВ. В течение периода наблюдения (6 мес.) ТС развился у 57 (1,6%) больных. Из них 20 (0,6%) ТС были определенными, 10 (0,3%) — вероятными и 27 (0,8%) — возможными. Большинство событий (80%) произошло в течение первых 30 сут. после выполнения ЧКВ. Число пациентов с определенным или вероятным ТС через 6 мес. составило 13 (0,74%) для апиксабана и 17 (0,97%) для АВК варфарина (ОР 0,76; 95% ДИ 0,37-1,56); 11 (0,63%) для аспирина и 19 (1,08%) для плацебо (ОР 0,58; 95% ДИ 0,28-1,22). Частота ТС в группах апиксабана с аспирином, апиксабана без аспирина, варфарина с аспирином и варфарина без аспирина составила 5 (0,57%), 8 (0,91%), 6 (0,69%) и 11 (1,26%), соответственно.

Результаты субанализа также показали увеличение частоты кровотечений в группе пациентов, принимавших АСК, почти в 2 раза. Для того, чтобы в группе АСК в сравнении с группой плацебо предотвратить развитие одного ТС в течение первого месяца после ЧКВ, необходимо пролечить 176 пациентов, а чтобы вызвать одно серьезное кровотечение — 100. Число пациентов, которых необходимо пролечить в течение 6 мес., чтобы избежать одного ТС в группе аспирина по сравнению с плацебо, составляет 222, а чтобы вызвать одно серьезное кровотечение — 41.

Таким образом, среди пациентов с ФП и недавно проведенным ЧКВ, принимавших аспирин в течение только первой недели, ТС встречается редко, при этом большинство событий происходит в раннем периоде после ЧКВ. Частота ТС ниже при приёме аспирина в сравнении с плацебо, и при приёме апиксабана в сравнении с АВК варфарином. Авторы делают заключение, что полученные результаты обосновывают применение апиксабана и ингибитора P2Y<sub>12</sub> без аспирина в течение первых 6 мес. для большинства пациентов, учитывая почти двукратное увеличение кровотечений на фоне приёма аспирина. У пациентов с высоким риском тромбоза стента и низким риском кровотечения следует рассмотреть возможность применения аспирина в течение 30 дней после ЧКВ.

Таким образом, выводы субанализа РКИ AUGUSTUS, опубликованные в марте 2020г [23], полностью соответствуют новым рекомендациям ESC по ведению пациентов с ФП и ОКС и/или ЧКВ [18].

Европейские рекомендации уделяют внимание и оценке риска развития кровотечений у пациентов с ФП, для чего целесообразно использовать шкалу HAS-BLED. Однако необходимо помнить, что

с течением времени вероятность возникновения геморрагических осложнений может значительно варьировать в зависимости от состояния больного и сопутствующей терапии. Именно поэтому повторная стратификация риска должна проводиться регулярно, при этом больным из группы высокого геморрагического риска (общее количество баллов по шкале HAS-BLED  $\geq 3$ ) требуется более частая переоценка [18]. Следует также подчеркнуть, что данный документ рекомендует пациентам с высоким риском кровотечений снижать дозу ривароксабана до 15 мг 1 раз/сут. и дабигатрана до 110 мг 2 раза/сут. (класс рекомендаций — Па, уровень доказательности — В). При этом апиксабан у этой категории пациентов должен применяться в полной дозе, учитывая благоприятный профиль его безопасности. Важное положение новой версии рекомендаций ESC касается и возобновления антикоагулянтной терапии после недавнего геморрагического эпизода — внимание врача должно быть обращено, в первую очередь, на устранение причины кровотечения (например, кровоточащей язвы или полипа у пациентов с кровотечениями из желудочно-кишечного тракта), после чего необходимо как можно скорее возобновить приём ОАК по решению мультидисциплинарной команды специалистов. При этом предпочтение должно быть отдано полной дозе апиксабана (5 мг 2 раза/сут.) или сниженной дозе дабигатрана (110 мг 2 раза/сут.), которые не ассоциированы с повышением риска желудочно-кишечных кровотечений в сравнении с варфарином [18].

Один из важных выводов РКИ AUGUSTUS свидетельствует о меньшей частоте одной из вторичных конечных точек — частоты смерти и госпитализаций в группе апиксабана в сравнении с группой варфарина, что было достигнуто за счет снижения числа госпитализаций. Субанализ, который позволил сделать данный вывод [24], показал, что за время проведения исследования всего были госпитализированы 1125 пациентов (24,4%), из них 384 (34,1%) имели 2 или более госпитализаций. Среди участников исследования 780 пациентов (16,9%) хотя бы один раз были госпитализированы по причине сердечно-сосудистых заболеваний, 208 (4,5%) имели как минимум 1 госпитализацию в связи с кровотечением, и 359 (7,8%) — как минимум 1 госпитализацию по другой причине. При этом частота госпитализаций была ниже в группе апиксабана в сравнении с группой АВК варфарина (22,5% vs 26,3%; ОР 0,83; 95% ДИ 0,74-0,93;  $p=0,002$ ), что объяснялось более низкой частотой госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (15,4% vs 18,5%; ОР 0,81; 95% ДИ 0,71-0,94) и госпитализаций в связи с кровотечением (3,6% vs 5,4%; ОР 0,65; 95% ДИ 0,50-0,86). Частота госпитализаций в группах аспирина и плацебо не различалась (25,4% vs 23,4%; ОР 1,10; 95% ДИ 0,98-

1,24), как и частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (16,8% vs 17,0%; ОР 0,99; 95% ДИ 0,86-1,14). Однако частота госпитализаций, связанных с кровотечением, была более чем в 2 раза выше у пациентов, получавших аспирин, чем плацебо (6,1% vs 2,9%; ОР 2,11; 95% ДИ 1,58-2,81).

Особый интерес представляют результаты анализа РКИ AUGUSTUS, касающиеся группы консервативного лечения ОКС, которая состояла из 1097 пациентов. Фактически данный анализ является единственным крупным исследованием, изучавшим 6 мес. исходы у пациентов с ФП и ОКС, лечившихся консервативно, т.к. в РКИ PIONEER AF PCI и REDUAL PCI подобные больные не включались. При сравнении апиксабана с АВК варфарином в случае консервативного лечения число больших и меньших клинически значимых кровотечений было ниже у получающих апиксабан в сравнении с варфарином при ОКС (ОР 0,44; 95% ДИ 0,28-0,68;  $p$  взаимодействия = 0,052). При этом риск смерти и госпитализации в данной группе пациентов был статистически значимо ниже при применении апиксабана по сравнению с АВК варфарином (ОР 0,71; 95% ДИ 0,54-0,92). Аспирин чаще, чем плацебо, вызывал кровотечения в группе консервативного лечения (ОР 1,49; 95% ДИ 0,98-2,26;  $p$  взаимодействия = 0,479), а частота комбинированных конечных точек смерть/госпитализации и смерть/ишемические исходы не различалась в группах аспирина и плацебо ( $p$  взаимодействия = 0,787 и 0,710, соответственно). В итоге, в данной группе риск кровотечения при применении апиксабана был на 56% ниже по сравнению с применением АВК, а риск смерти или госпитализации был на 29% ниже при приеме апиксабана по сравнению с применением АВК. Напротив, риск кровотечения был на 49% выше при приеме аспирина по сравнению с плацебо без существенного различия по смертности и ишемическим событиям. Таким образом, данные, полученные у пациентов с ФП и ОКС с медикаментозным ведением, свидетельствуют в пользу выбора комбинации апиксабана с ингибитором P2Y<sub>12</sub>, по крайней мере, в течение первых 6 мес.

Следует еще раз подчеркнуть, что в соответствии с дизайном РКИ AUGUSTUS подавляющее число пациентов группы апиксабана принимало данный ПОАК в полной суточной дозе — 5 мг 2 раза/сут. При этом профиль безопасности апиксабана был статистически значимо лучше, чем АВК варфарина. Данная закономерность сохранялась и во всех подгруппах исследования.

### Заключение

Коморбидность является характерной чертой современного пациента. Сочетание ФП и различных форм ИБС широко распространено в реальной клинической практике, при этом развиваются дополни-

тельные патофизиологические механизмы, усугубляющие течение каждого из заболеваний, что закономерно ухудшает прогноз пациента. Ведение больных с ФП, перенесших ОКС и/или ЧКВ, является сложной задачей, решить которую помогают крупномасштабные клинические испытания. РКИ AUGUSTUS с апиксабаном, благодаря уникальному дизайну с двухфакторной оценкой двух независимых гипотез, позволило доказать, что использование полной суточной дозы апиксабана превосходит по безопасности АВК варфарин, не уступая при этом в эффек-

тивности. Данная закономерность сохранялась и при выполнении нескольких значимых субанализов, посвященных таким проблемам, как тромбоз стента, частота госпитализаций и консервативное ведение пациентов с ОКС. Полученные результаты исследования AUGUSTUS нашли отражение в новой версии рекомендаций ESC по ведению пациентов с ФП.

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

## Литература/References

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
- Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-1517. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
- Boriani G, Savelieva I, Dan GA, et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17(8):1169-96. doi:10.1093/europace/euv202.
- Aune D, Sen A, Schlesinger S, et al. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(3):181-192. doi:10.1007/s10654-017-0232-4.
- Aune D, Feng T, Schlesinger S, et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications* 2018;32(5):501-511. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004.
- Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández AI, et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2508-2521. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
- Krlev S, Schneider K, Lang S, et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*. 2011;6(9):e24964. doi:10.1371/journal.pone.0024964.
- Krijthe BP, Leening MJ, Heeringa J, et al. Unrecognized myocardial infarction and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol*. 2013;168:1453-7. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.057.
- Shmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1038-45. doi:10.1093/eurheartj/ehn579.
- Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170(16):1433-41. doi:10.1001/archinternmed.2010.271.
- Mega J, Carreras ET. Antithrombotic therapy: triple therapy or triple threat? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:547-52. doi:10.1182/asheducation-2012.1.547.
- Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, et al. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation*. 2010;121:2067-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924944.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-15. doi:10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423-34. doi:10.1056/NEJMoa1611594.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513-24. doi:10.1056/NEJMoa1708454.
- Windecker S, Lopes RD, Massaro T, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome Treated Medically or With Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2019;140(23):1921-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308.
- Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. [published correction appears in *Europace*. 2020;22(2):176]. *Europace*. 2020;22(1):33-46. doi:10.1093/europace/euz259.
- ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30. doi:10.1001/jama.293.17.2126.
- Kimura T, Morimoto T, Kozuma K, et al. Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long-term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus-eluting stents: Observations from the Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation (RESTART). *Circulation*. 2010;122(1):52-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.903955.
- Armstrong EJ, Feldman DN, Wang TY, et al. Clinical presentation, management, and outcomes of angiographically documented early, late, and very late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2012;5:131-40. doi:10.1016/j.jcin.2011.10.013.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344-51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313.
- Lopes RL, Leonardi S, Wojdyla DM, et al. Stent Thrombosis in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2020;141(9):781-3. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044584.
- Vora AN, Alexander JH, Wojdyla D, et al. Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation and a Recent Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention Treated With Apixaban or Aspirin: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2019;140(23):1960-3. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043754.

**Сердечно-сосудистые эффекты неинвазивной вентиляции легких при лечении нарушений дыхания во сне у бариатрических пациентов**Бочкарев М. В.<sup>1</sup>, Медведева Е. А.<sup>1</sup>, Шумейко А. А.<sup>1</sup>, Коростовцева Л. С.<sup>1</sup>, Неймарк А. Е.<sup>1</sup>, Свиричев Ю. В.<sup>1,2</sup>

Статья представляет несистематический обзор особенностей нарушений дыхания во сне при морбидном ожирении, и применении неинвазивной вентиляции легких в пред-, пери-, и послеоперационном периоде бариатрических операций, с оценкой сердечно-сосудистых эффектов.

**Ключевые слова:** бариатрия, периоперационное лечение, нарушения дыхания во сне, синдром обструктивного апноэ во сне, CPAP-терапия, сердечно-сосудистые заболевания.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия.

Бочкарев М. В.\* — с.н.с., Группа сомнологии, ORCID: 0000-0002-7408-9613, Медведева Е. А. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования, врач-кардиолог КДЦ, ORCID: 0000-0002-5130-5192, Шумейко А. А. — лаборант-исследователь Группы сомнологии, ORCID: 0000-0001-6274-5719, Коростовцева Л. С. — с.н.с., Группа сомнологии, ORCID: 0000-0001-7585-6012, Неймарк А. Е. — к.м.н., зав. НИЛ хирургии метаболических нарушений, ORCID: 0000-0003-4925-0126, Свиричев Ю. В. — д.м.н., руководитель Группы сомнологии, зав. лабораторией

сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии, ORCID: 0000-0002-3170-0451.

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

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИМТ — индекс массы тела, МО — морбидное ожирение, НДС — нарушения дыхания во сне, НИВЛ — неинвазивная вентиляция лёгких, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне, СОГ — синдром ожирения-гиповентиляции, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, CPAP — constant positive airway pressure, терапия постоянным положительным давлением, BiPAP — bilevel positive airway pressure, двухуровневая неинвазивная вентиляция легких.

Рукопись получена 18.07.2020

Рецензия получена 21.07.2020

Принята к публикации 01.08.2020



**Для цитирования:** Бочкарев М. В., Медведева Е. А., Шумейко А. А., Коростовцева Л. С., Неймарк А. Е., Свиричев Ю. В. Сердечно-сосудистые эффекты неинвазивной вентиляции легких при лечении нарушений дыхания во сне у бариатрических пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4025. doi:10.15829/1560-4071-2020-4025

**Cardiovascular effects of non-invasive ventilation in the treatment of breathing-related sleep disorders in bariatric patients**Bochkarev M. V.<sup>1</sup>, Medvedeva E. A.<sup>1</sup>, Shumeiko A. A.<sup>1</sup>, Korostovtseva L. S.<sup>1</sup>, Neimark A. E.<sup>1</sup>, Sviryaev Yu. V.<sup>1,2</sup>

The article presents a non-systematic review of studies on breathing-related sleep disorders in patients with morbid obesity, and on the use of non-invasive ventilation in the pre-, peri-, and postoperative period of bariatric surgery, with an assessment of cardiovascular effects.

**Key words:** bariatrics, perioperative treatment, breathing-related sleep disorders, obstructive sleep apnea, CPAP therapy, cardiovascular diseases.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St. Petersburg, Russia.

Bochkarev M. V.\* ORCID: 0000-0002-7408-9613, Medvedeva E. A. ORCID: 0000-0002-5130-5192, Shumeiko A. A. ORCID: 0000-0001-6274-5719, Korostovtse-

va L. S. ORCID: 0000-0001-7585-6012, Neimark A. E. ORCID: 0000-0003-4925-0126, Sviryaev Yu. V. ORCID: 0000-0002-3170-0451.

\*Corresponding author:  
bochkarev\_mv@almazovcentre.ru

**Received:** 18.07.2020 **Revision Received:** 21.07.2020 **Accepted:** 01.08.2020

**For citation:** Bochkarev M. V., Medvedeva E. A., Shumeiko A. A., Korostovtseva L. S., Neimark A. E., Sviryaev Yu. V. Cardiovascular effects of non-invasive ventilation in the treatment of breathing-related sleep disorders in bariatric patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4025. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4025

**Сердечно-сосудистые и метаболические осложнения при морбидном ожирении**

Морбидным считается ожирение (МО) при индексе массы тела (ИМТ)  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> или с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> при наличии серьезных осложнений, связанных

с ожирением. Несмотря на невысокую распространенность МО среди взрослого населения — 3-6%, высокая медико-социальная значимость проблемы определяется сопутствующей патологией и ключевой ролью ожирения в развитии факторов риска сер-

дечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и нарушений углеводного обмена [1]. Данные анализа 57 проспективных исследований свидетельствуют о том, что увеличение ИМТ на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> повышает общую смертность на 30%, а смертность от ССЗ на 40%. В зависимости от возраста развития ожирения, продолжительность жизни при ИМТ 40–45 кг/м<sup>2</sup> уменьшается на 8–10 лет, что сопоставимо с курением [2].

Бариатрическая хирургия является наиболее эффективным методом лечения МО. Одним из наиболее частых осложнений ожирения является синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) — заболевание, при котором возникает регулярное спадение просвета верхних дыхательных путей во время сна. Ожирение способствует увеличению толщины языка и тканей в области шеи, что уменьшает просвет для дыхания и приводит к его перекрытию во сне корнем языка. Последствиями регулярных апноэ во сне является развитие гипоксии, гипоксемии, гиперкапнии, сопровождающееся частыми ночными пробуждениями, приводящими к снижению качества сна и нарушению функционирования в дневное время. Тяжесть СОАС оценивается по количеству эпизодов полных и неполных остановок дыхания в час — индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ). Тяжесть СОАС прямо коррелирует с ИМТ — увеличение/уменьшение ИМТ на 1% повышает/снижает ИАГ на 3% [3]. Наиболее важным предиктором тяжести СОАС при снижении массы тела является уменьшение толщины языка [4].

СОАС встречается у 35–93,6% пациентов с МО [5]. Оцениваемая экспертами распространенность СОАС среди лиц 30–69 лет в России 51% и 26% для средней и тяжелой степени СОАС [6]. Оценка нарушений дыхания во сне (НДС) у всех пациентов, которым планируется выполнение бариатрической операции, показала, что 90% пациентов не знали о наличии у них НДС [7]. Связано это с тем, что пациенты относят симптомы СОАС — сонливость, усталость, никтурию, к ожирению и сопутствующим заболеваниям (например, сахарному диабету (СД)), а большинство врачей мало знакомы с диагностикой и лечением НДС.

В Национальных клинических рекомендациях по лечению МО у взрослых 2011г [8] указано, что при МО из-за высокой распространенности НДС всем больным необходимо провести исследования для исключения СОАС. Необходимость активного выявления и лечения СОАС при ожирении определяется худшим прогнозом, повышением риска развития кардиальных и метаболических, а также послеоперационных осложнений по сравнению с ожирением без СОАС. Проспективное наблюдение пациентов с АГ, ожирением и СОАС показало повышение риска сердечно-сосудистых событий в 8,5 раз, частоты госпитализаций в 2,7 раз [9].

### Роль бариатрической хирургии

Бариатрическая хирургия совсем недавно стала признаваться как один из наиболее эффективных методов борьбы с ожирением, за короткий период стала одним из лидирующих направлений современной хирургии. Это связано с прогрессивно увеличивающимся количеством пациентов, страдающих МО и отсутствием эффективных препаратов для консервативного лечения МО.

Лечение с помощью бариатрической хирургии позволяет достичь стойкого результата, ~55–65% потери избыточной массы тела. Результаты бариатрического лечения прослежены в сроки более 10 лет и значительно превышают возможности консервативной терапии. Кроме этого, сегодня задачи бариатрической хирургии определяются не только лечением ожирения, но и возможностью коррекции сопутствующих метаболических нарушений, в особенности СД 2 типа [10–12].

Критериями отбора пациентов на бариатрическую операцию в большинстве рекомендаций считаются: а) неэффективность предшествующей коррекции веса тела с помощью образа жизни и медикаментозной терапии, б) значения ИМТ (в большинстве рекомендаций указываются значения ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> или ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> при наличии сопутствующими метаболическими нарушениями (СД 2 типа, АГ, дислипидемия и др.) [8].

Благодаря развитию технологий, появлению новых препаратов для анестезии, усовершенствованию протоколов ведения пациентов с ожирением, бариатрическая хирургия стала значительно безопаснее. Риск летальности сегодня составляет не более 0,4%, что сравнимо с обычными общехирургическими операциями (холецистэктомия, устранение грыж передней брюшной стенки и т.п.) [13].

### Влияние НДС на периоперационный период и исходы при бариатрических хирургических вмешательствах

В 2016г был опубликован крупный систематический обзор, целью которого была оценка влияния СОАС на развитие неблагоприятных периоперационных исходов при различных хирургических вмешательствах и процедурах с анестезиологическим пособием. Необходимо отметить, что данный обзор был выполнен для Общества по анестезии и медицине сна (Society of Anesthesia and Sleep Medicine (SASM)) при подготовке Рекомендаций по предоперационной оценке пациентов с НДС. В анализ включались рандомизированные контролируемые исследования, проспективные или ретроспективные обсервационные исследования взрослых пациентов (>18 лет), опубликованные на английском языке. Во всех включенных исследованиях определялись наличие или высокий риск СОАС на основе полисомнографии, анкетирования, клинической оценки, истории болезни или кодирования по МКБ-9 у пациентов, пере-

несших операцию или процедуры с анестезиологическим пособием и имеющих 1 или более послеоперационных исходов, выборка составила 413304 пациентов с СОАС, контрольная группа — 8556279. Конечной точкой являлись легочные осложнения, десатурация, затруднённая эндотрахеальная интубация, смертность и использование дополнительных медицинских ресурсов (продолжительность стационарного лечения и госпитализация в отделение интенсивной терапии). Исходы, определяемые как комбинированные, а также сердечно-сосудистые, ассоциированные с НДС, оценивались отдельно. Авторами проанализированы 50 исследований по хирургическим вмешательствам, в большинстве работ прослеживалась ассоциация наличия СОАС и худших исходов по сравнению с контрольной группой. Однако связь между СОАС и послеоперационной смертностью дали неоднозначные результаты: в 9 исследованиях не установлено связи, в 3 отмечалась более низкая смертность в группе пациентов с НДС и в 1 исследовании регистрировалось увеличение смертности [14].

Нами проанализированы исследования из приведённого авторами перечня, включавшие пациентов, перенесших бариатрические хирургические вмешательства. Таких работ идентифицировано 11, из них в 7 проводилась инструментальная верификация СОАС, в остальных использовались опросники или данные о диагнозе согласно критериям включения. Из 2 исследований по оценке влияния СОАС на процедуру интубации только в одном продемонстрирована значимая ассоциация тяжелого СОАС с затруднённой интубацией (отношение шансов (ОШ) 4,46; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6–12,3,  $p=0,004$ ). Среди публикаций по оценке лёгочных осложнений 2 работы не продемонстрировали их увеличение у пациентов с СОАС по сравнению с контрольной группой, а по результатам исследования Mokhleshi B, et al. с анализом крупной базы данных Nationwide Inpatient Sample (США), включающей 91028 взрослых, перенесших бариатрические операции с 2004 по 2008 гг, пациенты с НДС значительно чаще нуждались в экстренной интубации трахеи и искусственной вентиляции лёгких (5,6% vs 1,2%,  $p<0,01$ ), неинвазивной вентиляции лёгких (НИВЛ) (4,8% vs 0,3%,  $p<0,01$ ), также при НДС чаще регистрировалась дыхательная недостаточность (1,8% vs 1,5% в контрольной группе,  $p<0,01$ ) и фибрилляция предсердий (1,8% vs 1,2%,  $p<0,01$ ). В то же время НДС были независимо связаны со снижением госпитальной летальности (ОШ 0,34, 95% ДИ 0,23–0,50,  $p<0,001$ ), общих расходов (-869 долл. США,  $p<0,001$ ) и продолжительности госпитализации (-0,25 дня,  $p<0,001$ ). Таким образом, данные противоречивы, что может быть во многом обусловлено ограничениями проведённого анализа: отсутствовала верификация наличия и тяжести НДС

инструментальными методами (использовались коды МКБ-9), отсутствовала информация по применению СРАР-терапии в послеоперационном периоде и домашних условиях [15]. В 2 небольших исследованиях по оценке сатурации и частоты эпизодов десатурации не было выявлено значимых различий в группе СОАС по сравнению с контролем [16, 17]. Также не установлено ассоциации СОАС с увеличением комбинированных исходов [18, 19].

Прогностическая роль различных факторов в развитии периоперационных осложнений при бариатрических вмешательствах была проанализирована в крупном ретроспективном исследовании [20]. Для анализа использована база данных проекта the 2015 Metabolic and Bariatric Surgery Accreditation Quality Improvement Project (MBSAQIP), включающая >150 тыс. бариатрических операций, выполненных в США и Канаде в аккредитованных бариатрических центрах. Выборка составила 101599 человек. Всего было выявлено 6346 серьёзных нежелательных явлений (6,2%) и 4309 повторных госпитализаций (4,2%).

Значимыми предикторами серьёзных нежелательных явлений были предоперационный ИМТ, гастропарез, курение, СД, АГ, апноэ во сне (ОШ 1,12;  $P=0,001$ ), тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе. Значимыми предикторами повторных госпитализаций были: шунтирование желудка, женский пол, СД, АГ, предоперационный ИМТ, апноэ во сне (ОШ 1,11,  $P=0,002$ ), тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, ССЗ, курение. Обращает на себя внимание, что наличие СОАС было независимым предиктором как серьёзных периоперационных событий, так и повторных госпитализаций наряду с такими классическими факторами, влияющими на риск периоперационных осложнений, как ССЗ, СД.

По данным другого ретроспективного исследования с включением 830 пациентов, перенесших лапароскопическое бандажирование желудка, частота сердечно-сосудистых событий после оперативного лечения была значительно выше у пациентов с СОАС, чем в группе без НДС (35,6% vs 6,9%;  $p<0,001$ ) через 3 года (среднее время наблюдения  $6,0\pm 3,2$ ), несмотря на достижение аналогичной степени снижения массы тела и ИМТ. Увеличение частоты сердечно-сосудистых событий было в основном обусловлено развитием острого нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и венозной тромбоэмболии. После корректировки на базовые различия в факторах риска ССЗ, СОАС оставался независимым предиктором сердечно-сосудистых событий с 6,9-кратным повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [21].

У пациентов с МО сердечно-сосудистые риски во многом обусловлены наличием и прогрессированием эндотелиальной дисфункции. СОАС ассоциирован

с несколькими патофизиологическими механизмами, вызванными гипоксией [22, 23] и фрагментацией сна, которые индуцируют симпатическую активацию, воспаление, гиперкоагуляцию и эндотелиальную дисфункцию. Таким образом, СОАС усугубляет эндотелиальную дисфункцию у пациентов с МО. В ряде работ установлено, что бариатрические операции у пациентов с МО приводят к улучшению течения целого ряда патофизиологических процессов и коморбидных состояний, включая эндотелиальную дисфункцию и СОАС. de Assunção Machado AC, et al. оценивали эндотелиальную функцию в периоперационном периоде гастрощунтирования по Ру, в исследовании случай-контроль было включено 56 пациентов, которые в зависимости от наличия СОАС по результатам полисомнографии были разделены на 2 группы. Эндотелиальная функция оценивалась по сосудистому ответу на реактивную гиперемия и нитроглицерин до операции и через 6 мес. после гастрощунтирования по Ру [24]. По результатам исследования пациенты продемонстрировали значительное клиническое улучшение симптомов СОАС: при контрольном анкетировании через 6 мес. Берлинский опросник был отрицательным у 100% испытуемых ( $p < 0,001$ ), показатель Эпвортской шкалы сонливости уменьшился в 15 раз ( $p < 0,001$ ). Анализ в пред- и послеоперационном периодах показал, что вазозависимая дилатация увеличилась в обеих группах, однако у пациентов с СОАС улучшение функции эндотелия было меньше на 2,5% ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов без НДС. Согласно имеющимся представлениям, СОАС ассоциирован с длительным воздействием на сосудистую стенку таких неблагоприятных факторов как симпатическая активация, окислительный стресс, воспаление, проатерогенные компоненты плазмы [25, 26], которые потенциально могут приводить к изменению эволюции эндотелиальной функции и у пациентов после бариатрической операции. Однако в приведённом исследовании маркеры указанных патогенетических процессов не анализировались, также через 6 мес. не проводилась объективная оценка СОАС по данным полисомнографии, что является ограничениями данной работы, но открывает направления для дальнейших исследований.

#### **Особенности предоперационного обследования пациентов при бариатрических вмешательствах в зависимости от наличия СОАС**

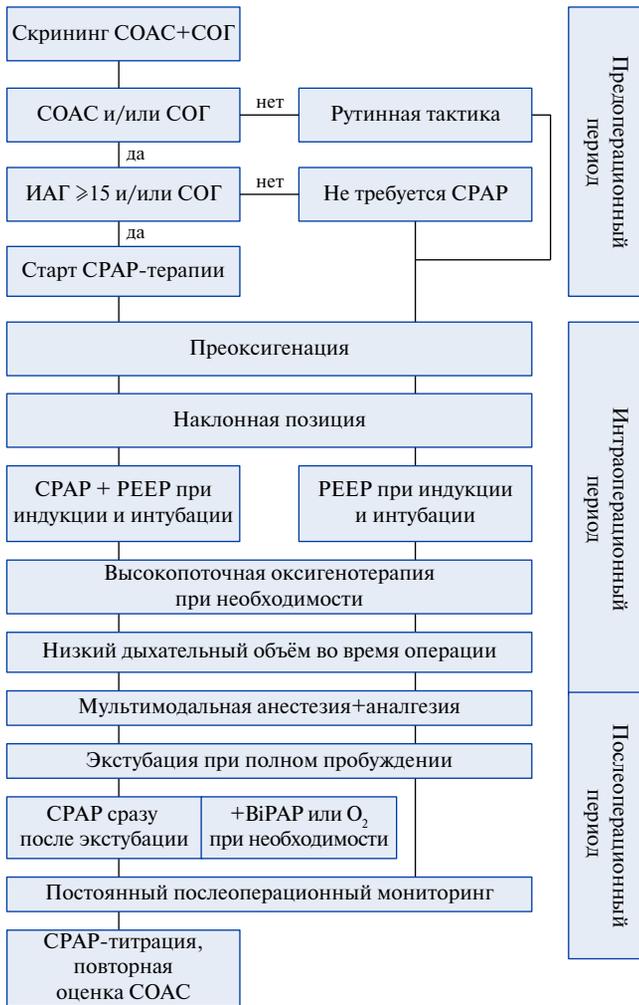
Проблема диагностики СОАС в предоперационном периоде является мультидисциплинарной и широко обсуждаемой различными специалистами, участвующими в лечебном процессе данной группы пациентов. Актуальность вопроса обусловлена аспектами влияния СОАС на выбор анестезиологического пособия, тактику профилактики периоперационных кардиальных и дыхательных осложнений, послеопера-

ционные исходы и качество жизни. Несмотря на активные научные поиски в этом направлении в последние два десятилетия, сохраняется множество пробелов и невысокий уровень доказательности по целому ряду вопросов ввиду ретроспективности, небольших выборок и различного дизайна проводимых исследований. Именно поэтому в 2016г в Амстердаме состоялась первая международная консенсусная встреча экспертов и были опубликованы согласованные рекомендации по периоперационному лечению СОАС при бариатрических операциях [5].

Значение обязательного скрининга СОАС в предоперационном периоде было одним из ключевых обсуждавшихся вопросов — экспертами отмечено, что адекватное выявление и лечение СОАС важно по следующим основным причинам: уменьшение клинической симптоматики (сонливость и когнитивная дисфункция), а также предотвратимых периоперационных рисков бариатрических операций, снижение долгосрочных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных рисков и уменьшение числа дорожно-транспортных происшествий, несчастных случаев на дому или на рабочем месте.

Для диагностики СОАС “золотым стандартом” является полисомнография. При периоперационной оценке наряду с ИАГ, отражающим тяжесть НДС, рекомендуется использовать для стратификации риска также индекс десатурации, тогда как роль таких параметров как длительность апноэ и время  $SpO_2 < 90\%$  требует дальнейшего изучения. Однако несмотря на высокую диагностическую значимость, полисомнография не является обязательным методом предоперационного обследования пациентов с МО, что эксперты объясняют ограниченными возможностями лабораторий сна, увеличением затрат и недостаточностью доказательств значимости детекции СОАС перед вмешательством. В свою очередь, для скрининга предлагается применение портативных диагностических систем мониторинга сна 3 типа по классификации AASM. Среди опросников в данном консенсусе эксперты рекомендуют применять STOP-Bang, Берлинский опросник (чувствительность 86% и специфичность 77% для выявления риска развития СОАС). В то же время отмечено, что Эпвортскую шкалу сонливости применять не следует, поскольку оценка тяжести симптомов имеет плохую корреляцию с выявлением апноэ во сне у бариатрических пациентов. Более поздние работы по оценке точности опросников при МО, наоборот, свидетельствуют о низкой чувствительности Берлинского опросника и STOP-Bang, и прямой корреляции уровня сонливости с тяжестью СОАС по Эпвортской шкале сонливости [27].

При положительных скрининговых тестах в клинических рекомендациях AACE/TOS/ASMBS/OMA/ASA 2019г по периоперационному ведению пациен-



**Рис. 1.** Алгоритм периоперационного ведения пациентов при бариатрических вмешательствах в зависимости от наличия НДС (адаптировано по de Raaff CAL et al.).

**Сокращения:** ИАГ — индекс апноэ-гиппноэ, СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне, СОГ — синдром ожирения-гиповентиляции, СРАР — constant positive airway pressure, терапия постоянным положительным давлением, BiPAP — bilevel positive airway pressure, двухуровневая неинвазивная вентиляция легких, РЕЕР — positive end expiratory pressure, положительное давление конца выдоха.

тов с МО при бариатрических вмешательствах для верификации СОАС рекомендована полисомнография [28].

Для стратификации периоперационного риска имеет значение выявление синдрома ожирения-гиповентиляции (СОГ). Распространенность СОГ среди пациентов с ожирением достигает 20%, при этом у лиц, страдающих СОАС, данное состояние часто не распознается [29]. В свою очередь комбинация СОГ и СОАС связана с более высоким уровнем заболеваемости и смертности после бариатрических операций [30]. Для выявления СОГ экспертами рекомендуется определять концентрацию венозного  $\text{HCO}_3^-$  как часть рутинного скрининга. Пороговым

уровнем для диагностики СОГ является  $\text{HCO}_3^- > 27$  ммоль/л с чувствительностью 86% и специфичностью 90% [5]. В свою очередь, в клинических рекомендациях 2019 года [28] сформулирована необходимость определения газов артериальной крови у пациентов с НДС и заболеваниями лёгких, если это повлияет на лечебную тактику.

de Raaff CAL, et al. предложили алгоритм периоперационного ведения пациентов с учётом позиции экспертов и практики реабилитации при бариатрических вмешательствах (рис. 1) [31]. Действительно, обязательный скрининг СОАС и СОГ у больных с МО является одним из значимых компонентов, определяющим периоперационную тактику при бариатрических вмешательствах.

Согласно последним рекомендациям по применению НИВЛ от Американского общества медицины сна, Constant Positive Airway Pressure (СРАР)-терапия показана пациентам с СОАС и избыточной дневной сонливостью, нарушением качества жизни, наличием АГ [32]. Учитывая коморбидность МО, эти симптомы встречаются почти у всех больных с МО. Коморбидным пациентам подбор НИВЛ должен проводиться в лаборатории под контролем полисомнографического исследования. Нет разницы между СРАР-терапией в базовом или автоматическом режиме. В начале терапии необходимо обучение пациента использованию НИВЛ и применение поведенческой терапии для коррекции возникающих сложностей [32]. СРАР-терапия рекомендуется в случае наличия хронической обструктивной болезни легких или наличия одного из критериев — гиперкапнии ( $\text{PaCO}_2 \geq 45$  мм рт.ст. во время бодрствования) и/или насыщения гемоглобина крови кислородом ( $\text{SpO}_2$ )  $< 88\%$  в течение  $\geq 5$  мин времени сна. При сохранении гипоксемии в лечении добавляется кислородотерапия.

**Особенности НИВЛ у бариатрических пациентов**

Результаты недавнего систематического обзора свидетельствуют, что СРАР-терапия в раннем послеоперационном периоде снижает риск респираторных осложнений, частоты послеоперационного повышения артериального давления, десатураций и длительного пребывания в отделении послеоперационного наблюдения [33]. В настоящее время нет данных о том, какая длительность преоперационного применения СРАР-терапии позволит улучшить исходы операции, однако следует начинать СРАР-терапию сразу после выявления НДС. В послеоперационном периоде СРАР-терапия возобновляется сразу после экстубации. Это не приводит к увеличению риска нарушений анастомоза или швов. Пациентам с НДС после бариатрической операции необходим постоянный мониторинг с помощью пульсоксиметрии в раннем послеоперационном периоде с минимизацией седативных средств и опиоидов. Так как СРАР-терапия

снижает риск сердечно-легочных осложнений после лапароскопической бариатрической хирургии, рутинная госпитализация в отделение интенсивной терапии в ближайшем послеоперационном периоде не требуется [28]. Бариатрические пациенты требуют более активного наблюдения, чем обычные пациенты с НДС. В послеоперационном периоде требуется более частое наблюдение с коррекцией лечебного давления при снижении веса. При снижении веса на 10% требуется повторная оценка тяжести СОАС [8].

#### **Эффекты СРАР-терапии у пациентов с МО, подвергающихся бариатрическим вмешательствам**

Учитывая данные популяционных и когортных исследований с участием пациентов с СОАС, при назначении СРАР-терапии больным с МО ожидается достижение улучшения у них кардиометаболического профиля. Также, экстраполируя данные по пациентам с СОАС, которым выполнялись хирургические операции другой локализации (протезирование суставов и др.), можно сделать вывод о меньшей частоте послеоперационных осложнений (включая дыхательную недостаточность с развитием гиперкапнии и/или выраженной гипоксемии, нарушения ритма сердца, острые коронарные события, делирий) у лиц, которые применяли СРАР-терапию, по сравнению с группой больных, не использовавших СРАР-аппараты [34]. При применении СРАР-терапии в периоперационном периоде отмечаются улучшение переносимости физических нагрузок и меньшая выраженность гипоксемии (после операции) у пациентов с СОАС [35–38].

Однако меньше известно о влиянии СРАР-терапии в подгруппе больных МО, которым планируются или уже выполнены бариатрические операции. В этой подгруппе больных в большей части исследований оценивались частота продолжения/отказа от СРАР-терапии и влияние СРАР-терапии непосредственно на исходы пациентов в периоперационном периоде, включая показатели смертности, длительность пребывания в стационаре и палате интенсивной терапии, частоту осложнений после операции. В большинстве своем эти исследования являются ретроспективными и включают небольшие подгруппы пациентов, использующих СРАР-терапию, а в проспективных исследованиях чаще не применялась рандомизация для выделения групп, что ограничивает значимость результатов [39].

Анализируя имеющиеся данные о ранних послеоперационных осложнениях, складывается впечатление о преобладании протективного эффекта СРАР-терапии в отношении бронхолегочных осложнений (частота пневмоний, ателектаз легкого, острая дыхательная недостаточность) в отсутствие подобного влияния на патологию других органов и систем [25, 36, 37].

По длительности госпитализации результаты неоднозначны. В исследовании, включившем 410 паци-

ентов с СОАС, из которых 53 больным были выполнены бариатрические операции, длительность госпитализации не различались между пациентами, которым в предоперационном периоде проводилась СРАР-терапия, и теми, кому она не была назначена, из чего сами авторы делают вывод об эффективности СРАР-терапии для профилактики бронхолегочных осложнений [40]. Эти данные сопоставимы с результатами Kong WT, et al. (2016) [25]. В то же время Meng L (2010) показал, что у пациентов, использовавших СРАР до и после бариатрического вмешательства, период наблюдения в палате интенсивной терапии после прекращения наркоза был существенно короче ( $159 \pm 78$  vs  $211 \pm 82$  мин,  $p=0,029$ ). Им также реже требовались реинтубации и перевод в палату интенсивной терапии, хотя эти различия не достигли статистической значимости [36]. Однако необходимо отметить, что данные анализы носят ретроспективный характер, что могло повлиять на результаты. В проспективном исследовании Proczko M, et al. (2014) у пациентов, использующих СРАР-терапию, отмечены более короткая длительность госпитализации и меньшая частота реинтубаций. Однако в этом исследовании диагноз СОАС (и его исключение) основывался на результатах опросника STOP-Bang, и не всем пациентам групп сравнения (без СРАР) выполнялось объективное исследование — полисомнография или кардиореспираторное мониторирование [37], что, хотя и соответствует консенсусным рекомендациям 2016г, может повлечь за собой недооценку НДС [5, 28].

С точки зрения таких побочных эффектов, как тошнота и рвота, в раннем послеоперационном периоде СРАР-терапия продемонстрировала свою безопасность [36].

О большинстве же кардиометаболических эффектов пока приходится судить по результатам исследований в общей популяции больных СОАС. Наиболее изучен антигипертензивный эффект СРАР-терапии. Несмотря на то, что средняя величина снижения уровня артериального давления хоть и невелика, составляя в среднем от -2 до -3 мм рт.ст., оно является значимым, более выражено в отношении диастолического АД и ночных показателей АД и позволяет улучшить контроль АД у пациентов с резистентной АГ [41, 42]. Более того, доказано, что СРАР-терапия способствует предотвращению развития новых случаев АГ [43], что также следует учитывать у нормотензивных пациентов с МО. В целом, данные об антигипертензивном действии можно экстраполировать на пациентов с МО. Это подтверждается данными проспективного исследования и ретроспективного анализа историй болезни [36] больных, которым выполнены бариатрические вмешательства, свидетельствующими о меньшей частоте повышения артериального давления и необходимости введения внутривенных

антигипертензивных препаратов в послеоперационном периоде у лиц, которым СРАР-терапия проводилась до и сразу после операции.

Доказанным считается и противоаритмический эффект СРАР-терапии, в частности, в отношении брадиаритмий, ассоциированных со сном, и в отношении профилактики рецидивов пароксизмов фибрилляции предсердий, в т.ч. и после операций радиочастотной абляции устьев легочных вен [44, 45].

Не менее важными являются потенциальные метаболические эффекты. Данные о влиянии СРАР-терапии на изменение массы тела противоречивы и, скорее свидетельствуют об отсутствии прямого действия СРАР на снижение данного показателя как в целом среди пациентов с СОАС, так и в подгруппе больных, направляемых на бариатрические вмешательства. Изменение массы тела у лиц после бариатрического вмешательства в большей степени ассоциировано с самой операцией и ее типом, чем с проводимой СРАР-терапией [40, 46]. Хотя Collen J, et al. (2015) при длительном (в среднем  $7,2 \pm 2,3$  года) проспективном наблюдении за небольшой выборкой пациентов, перенесших бариатрическое вмешательство (5 использовали СРАР-терапию и 16 без СРАР-терапии), пришли к выводу, что отказ пациентов с СОАС от СРАР-терапии сопряжен с большей прибавкой массы тела в отдаленном послеоперационном периоде [47].

Теоретические предпосылки об улучшении гликемического контроля и снижении выраженности инсулинорезистентности на фоне СРАР-терапии нашли подтверждение лишь в ряде исследований [48]. Но неоднозначные результаты большей части когортных и рандомизированных, контролируемых исследований, изучавших этот вопрос, на данный момент не позволяют сделать вывод об эффективности СРАР-терапии в отношении снижения уровня глюкозы [49-52]. Аналогично противоречивы данные по снижению риска развития новых случаев СД у пациентов с СОАС, применяющих СРАР-терапию [53].

С улучшением кардиометаболического профиля у больных СОАС на фоне СРАР-терапии связывают благоприятное влияние последней на прогноз этих пациентов, а именно на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Показано, что у лиц с СОАС тяжелой степени и низкой приверженностью к СРАР-терапии риск развития летальных исходов в 5 раз выше, чем у тех, кто регулярно использует СРАР-аппараты [54]. При ретроспективной оценке долгосрочного прогноза 830 пациентов, перенесших бариатрические вмешательства, также не выявлено значимых различий между пациентами, применявшими (всего 68 больных из обследованных) и не использовавшими СРАР-терапию, хотя авторы отметили тенденцию к несколько более благоприятному прогнозу среди больных, которым СРАР-терапия проводилась

(log-rank  $p=0,051$ ). Возможно, недостижение значимых результатов связано с общей невысокой частотой сердечно-сосудистых событий (8 в группе СРАР-терапии и 0 в группе без СРАР-терапии) и относительно небольшой продолжительностью наблюдения (30 мес.). При математическом пересчете показателей выживаемости в сопоставимых группах пациентов (с СРАР-терапией и без нее) значимость различий оказалась выше (log-rank  $p=0,047$ ) [21]. Не выявлено различий в летальных исходах после бариатрической операции между группами с СРАР-терапии и без нее, и в проспективном наблюдении Proczko M, et al. (2014), однако общее число смертей оказалось небольшим, составив всего 2 случая на 693 пациентов [37].

Благоприятные эффекты СРАР-терапии отмечаются не только у пациентов с СОАС, но и у лиц с СОГ. По результатам рандомизированных исследований, проведение вентиляционной поддержки с помощью СРАР-терапии сопровождалось улучшением газового состава крови, уменьшением выраженности гиперкапнии и гипоксемии, снижением риска развития эпизодов острой дыхательной недостаточности [15, 55]. Однако необходимо отметить, что в ряде исследований выборки пациентов были небольшими и не всегда критерии отбора и оценки исходов сопоставимы.

Противоречивость результатов исследований, оценивающих эффекты СРАР-терапии, как правило, связывают с низкой приверженностью больных к терапии, неоднородностью и различиями (в т.ч. этническими) исследуемых когорт, исходной выраженностью кардиометаболических изменений, погрешностями в дизайне исследований и другими факторами.

Все вышесказанное обуславливает рациональность рекомендаций по применению СРАР-терапии как в предоперационном (перед бариатрическими вмешательствами), так и в самом раннем послеоперационном периоде (сразу после прекращения действия анестетиков). Более того, в американских рекомендациях отдельно указывается на нецелесообразность наблюдения за пациентами с СОАС в условиях палат интенсивной терапии при возможности использования СРАР в обычном отделении и подчеркивается, что раннее применение СРАР-терапии не сопряжено с повышением риска расхождения послеоперационных швов и анастомозов [28].

Пока не получено ответов на целый ряд вопросов, которые должны стать предметом изучения в дальнейших исследованиях: о различиях в кардиометаболических эффектах СРАР-терапии у лиц с МО и бессимптомным СОАС, СОАС легкой степени, НДС смешанного и центрального генеза, которые нередко регистрируются у лиц с высоким ИМТ; о рисках, связанных с остаточным ИАГ и сохраняющимися десаатурациями (даже при нормальных показателях ИАГ) на фоне СРАР-терапии.

## Заключение

Наблюдающийся рост распространенности ожирения, включая морбидные формы, и ассоциированных с ним заболеваний и осложнений, обуславливает необходимость развития новых подходов к лечению и усовершенствования имеющихся в арсенале стратегий. Бариатрическая хирургия, история которой насчитывает более полувека, с начала 2000-х годов переживает резкий прорыв благодаря развитию технологий и расширению спектра вмешательств, которые, в т.ч. и обуславливают значительное снижение риска периоперационных осложнений и повышение успеха операций. Тем не менее, коморбидные пациенты с ожирением и, в частности, больные с НДС (СОАС и СОГ) представляют собой группу крайне высокого риска сердечно-сосудистых и бронхолегочных осложнений и требуют пристального внимания мультидисциплинарной команды медицинских специалистов и тщательной периоперационной подготовки. Применение НИВЛ (включая CPAP-, BiPAP-

терапию и другие варианты) доказало свою эффективность и протективное действие в отношении целого ряда кардиоваскулярных и пульмонологических исходов в общей группе пациентов с НДС. Однако имеющиеся сведения, касающиеся пациентов с СОАС, которым планируется выполнение бариатрических операций, нельзя считать достаточными и исчерпывающими, т.к. они ограничиваются данными преимущественно небольших, ретроспективных исследований. К настоящему времени остается целый ряд вопросов по применению CPAP-терапии в периоперационном периоде и по ее влиянию на исходы у бариатрических пациентов, что требует проведения более крупных проспективных рандомизированных (при условии соблюдения этических вопросов) исследований.

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

## Литература/References

- Sturm R, Hattori A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. *International Journal of Obesity*. 2013;37(6):889-91. doi:10.1038/ijo.2012.159.
- Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
- Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. *JAMA*. 2000;284:3015-21. doi:10.1001/jama.284.23.3015.
- Wang SH, Keenan BT, Wiemken A, et al. Effect of Weight Loss on Upper Airway Anatomy and the Apnea-Hypopnea Index. The Importance of Tongue Fat. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;201(6):718-27. doi:10.1164/rccm.201903-0692OC.
- de Raaff CAL, Gorter-Stam MAW, de Vries N, et al. Perioperative management of obstructive sleep apnea in bariatric surgery: a consensus guideline. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2017;13(7):1095-109. doi:10.1016/j.soard.2017.03.022.
- Benjafiel AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(8):687-98. doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
- Ravesloot MJ, van Maanen JP, Hilgevoord AA, et al. Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *European Archive of Otorhinolaryngology*. 2012;269:1865-71. doi:10.1007/s00405-012-1948-0.
- Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. National Clinical Guidelines for the Management of Morbid Obesity in Adults, 3rd revision. *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых, 3-й пересмотр. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53-70. doi:10.14341/OMET2018153-70.
- Korostovtseva LS, Sviryaev YV, Zvartau NE, et al. Prognosis and cardiovascular morbidity and mortality in prospective study of hypertensive patients with obstructive sleep apnea syndrome in St Petersburg, Russia. *Medical Science Monitor*. 2011;17(3):CR146-153. doi:10.12659/MSM.881448.
- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obesity Surgery*. 2017;9(27):2279-89. doi:10.1007/s11695-017-2666-x.
- Schauer PR, Mangrove G, Ikramuddin S, et al. Clinical Outcomes of Metabolic Surgery: Efficacy of Glycemic Control, Weight Loss, and Remission of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;6(39):902-11. doi:10.2337/dc16-0382.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(7):741-52. doi:10.1056/NEJMoa066254.
- Aminian A, Brethauer SA, Kirwan JP, et al. How safe is metabolic/diabetes surgery? *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;2(17):198-201. doi:10.1111/dom.12405.
- Opperer M, Cozowicz C, Bugada D, et al. Does Obstructive Sleep Apnea Influence Perioperative Outcome? A Qualitative Systematic Review for the Society of Anesthesia and Sleep Medicine Task Force on Preoperative Preparation of Patients with Sleep-Disordered Breathing. *Anesth Analg*. 2016;122:1321-34. doi:10.1213/ANE.0000000000001178.
- Mokhlesi B, Hovda MD, Vekhter B, et al. Sleep-disordered breathing and postoperative outcomes after bariatric surgery: analysis of the nationwide inpatient sample. *Obesity Surgery*. 2013;23:1842-51. doi:10.1007/s11695-013-0991-2.
- Ahmad S, Nagle A, McCarthy RJ, et al. Postoperative hypoxemia in morbidly obese patients with and without obstructive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg*. 2008;107:138-43. doi:10.1213/ane.0b013e318174df8b.
- Eikermann M, Garzon-Serrano J, Kwo J, et al. Do patients with obstructive sleep apnea have an increased risk of desaturation during induction of anesthesia for weight loss surgery? *Open Respiratory Medicine Journal*. 2010;4:58-62. doi:10.2174/1874306401004010058.
- Grover BT, Priem DM, Mathiason MA, et al. Intensive care unit stay not required for patients with obstructive sleep apnea after laparoscopic Roux-Y gastric bypass. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2010;6:165-70. doi:10.1016/j.soard.2009.12.006.
- Weingarten TN, Flores AS, McKenzie JA, et al. Obstructive sleep apnoea and perioperative complications in bariatric patients. *British Journal of Anaesthesiology*. 2011;106:131-9. doi:10.1093/bja/aeq290.
- Chaar ME, Stoltzfus J, Gersin K, et al. A novel risk prediction model for 30-day severe adverse events and readmissions following bariatric surgery based on the MBSAQIP database. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019;15(7):1138-45. doi:10.1016/j.soard.2019.03.005.
- Dalmar A, Singh M, Pandey B, et al. The beneficial effect of weight reduction on adverse cardiovascular outcomes following bariatric surgery is attenuated in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2018;41(5):zsy028. doi:10.1093/sleep/zsy028.
- Azuma M, Chihara Y, Yoshimura C, et al. Association between endothelial function (assessed on reactive hyperemia peripheral arterial tonometry) and obstructive sleep apnea, visceral fat accumulation, and serum adiponectin. *Circulation*. 2015;79:1381-9. doi:10.1253/circ.CJ-14-1303.
- Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, et al. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *Journal of Thoracic Diseases*. 2015;7:920-9. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
- de Assunção Machado AC, da Silva AMV, Signori LU, et al. Endothelial Function of Patients with Morbid Obesity Submitted to Roux-en-Y Gastric Bypass With and Without Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Obes Surg*. 2018;28(11):3595-603. doi:10.1007/s11695-018-3403-9.
- Kong WT, Chopra S, Kopf M, et al. Perioperative Risks of Untreated Obstructive Sleep Apnea in the Bariatric Surgery Patient: a Retrospective Study. *Obes Surg*. 2016;26:2886-90. doi:10.1007/s11695-016-2203-3.
- Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia — revisited — the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2015;20:27-45. doi:10.1016/j.smrv.2014.07.003.
- Glazer SA, Erickson AL, Crosby RD, et al. The Evaluation of Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea to Identify High-Risk Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2018;28:3544-52. doi:10.1007/s11695-018-3391-9.
- Mechanick JL, Apovian C, Brethauer S, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures — 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical

- Endocrinologists/American College of Endocrinology, the Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists – executive summary. *Endocrine Practice*. 2019;25(12):1346-59. doi:10.4158/GL-2019-0406.
29. Bingol Z, Pihtli A, Cagatay P, et al. Clinical predictors of obesity hypoventilation syndrome in obese subjects with obstructive sleep apnea. *Respiration Care*. 2015;60(5):666-72. doi:10.4187/respcare.03733.
  30. Kaw R, Bhateja P, Paz Y, et al. Postoperative Complications in Patients With Unrecognized Obesity Hypoventilation Syndrome Undergoing Elective Noncardiac Surgery. *Chest*. 2016;149(1):84-91. doi:10.1378/chest.14-3216.
  31. de Raaff CAL, de Vries N, van Wagenveld BA. Obstructive sleep apnea and bariatric surgical guidelines: summary and update. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(1):104-9. doi:10.1097/ACO.0000000000000542.
  32. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2019;15(2):335-43. doi:10.5664/jcsm.7640.
  33. Tong S, Gower J, Morgan A, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in the immediate postbariatric surgery care of patients with obstructive sleep apnea: a systematic review. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2017;13:1227-33. doi:10.1016/j.soard.2017.02.009.
  34. Gupta R, Parvizi J, Hansean A, et al. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:897-905. doi:10.4065/76.9.897.
  35. Liao P, Luo Q, Elsaid H, et al. Perioperative auto-titrated continuous positive airway pressure treatment in surgical patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2013;119:837-47. doi:10.1097/ALN.0b013e318297d89a.
  36. Meng L. Postoperative Nausea and Vomiting with Application of Postoperative Continuous Positive Airway Pressure after Laparoscopic Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2010;20:876-80. doi:10.1007/s11695-008-9741-2.
  37. Proczko MA, Stepaniak PS, de Quelerij M, et al. STOP-Bang and the effect on patient outcome and length of hospital stay when patients are not using continuous positive airway pressure. *J Anesth*. 2014;28:891-7. doi:10.1007/s00540-014-1848-0.
  38. Squadrone V, Coxa M, Cerutti E, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:589-95. doi:10.1001/jama.293.5.589.
  39. Lázaro J, Clavería P, Cabrejas C, et al. Epigenetics dysfunction in morbid obesity with or without obstructive sleep apnoea: the EPIMOOOSA study. *Respiratory Research*. 2020; 21: 42. doi.org/10.1186/s12931-020-1302-9.
  40. Meurgey JH, Brown R, Woroszył-Chrusciel A, et al. Peri-operative treatment of sleep-disordered breathing and outcomes in bariatric patients. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 1):S144-S152. doi:10.21037/jtd.2017.10.11.
  41. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, et al. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With OSA/Hypopnea. *CHEST Journal*. 2014;145(4):762. doi:10.1378/chest.13-1115.
  42. Martínez-García M, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2407-15. doi:10.1001/jama.2013.281250.
  43. Marin JM, Agustí A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307(20):2169-76. doi:10.1001/jama.2012.3418.
  44. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Addenda The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal*. 2013; doi:10.1093/eurheartj/ehh180.
  45. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 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. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
  46. Sillo T, Lloyd-Owen S, White E. The impact of bariatric surgery on the resolution of obstructive sleep apnoea. *BMC Res Notes*. 2018;11:385. doi:10.1186/s13104-018-3484-5.
  47. Collen J, Lettieri CJ, Eliasson A, et al. Postoperative CPAP Use Impacts Long-Term Weight Loss Following Bariatric Surgery. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(3):213-7. doi:10.5664/jcsm.4528.
  48. Lam JC, Lam B, Yao TJ, et al. A randomized controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2010;35:138-45. doi:10.1183/09031936.00047709.
  49. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, et al. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax*. 2012;67:1081-9. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201420.
  50. Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1192-9. doi:10.1164/rccm.201106-0964OC.
  51. Shaw JE, Punjabi NM, Naughton MT, et al. The effect of treatment of obstructive sleep apnea on glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:486-92. doi:10.1164/rccm.201511-2260OC.
  52. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, et al. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007;62:969-74. doi:10.1136/thx.2006.074351.
  53. Botros N, Concato J, Mohsenin V, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med*. 2009;122(12):1122-7. doi:10.1016/j.amjmed.2009.04.026.
  54. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
  55. Masa JF, Moxhlesi B, Benitez I, et al. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393:1721-32. doi:10.1016/S0140-6736(18)32978-7.

## Стимуляция пучка Гиса — новый взгляд на метод

Приходько Н. А., Любимцева Т. А., Гуреев С. В., Лебедева В. К., Лебедев Д. С.

Стимуляция пучка Гиса (СПГ) реализует физиологичное распространение импульса по проводящей системе сердца и может служить аналогом как правожелудочковой, так и бивентрикулярной стимуляции. В тематическом обзоре освещены вопросы клинической анатомии, имеющие отношение к СПГ; рассмотрены техника имплантации электрода в гисальную позицию и необходимые для этого инструменты; описаны электрофизиологические основы СПГ; обсуждаются возможности удаления электродов, показания к имплантации, перспективы дальнейшего развития методики. СПГ — многообещающее направление в кардиологии, которое может в будущем принципиально изменить алгоритмы ведения пациентов с сердечной недостаточностью и нарушениями проводимости.

**Ключевые слова:** гисальная стимуляция, сердечная ресинхронизирующая терапия, селективная стимуляция пучка Гиса, неселективная стимуляция пучка Гиса, пейсмейкер-индуцированная кардиомиопатия.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Приходько Н. А.\* — ординатор по специальности “Сердечно-сосудистая хирургия”, ORCID: 0000-0002-5304-8003, Любимцева Т. А. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии, ORCID: 0000-0002-8651-7777, Гуреев С. В. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургического лечения

сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-2416-5304, Лебедева В. К. — д.м.н., в.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии, ORCID: 0000-0003-2495-3343, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, г.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии, ORCID: 0000-0002-2334-1663.

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

АВ — атриовентрикулярный, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, НС-СПГ — неселективная стимуляция пучка Гиса, ПГ — пучок Гиса, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СПГ — стимуляция пучка Гиса, С-СПГ — селективная стимуляция пучка Гиса, ТК — трикуспидальный клапан, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭГ — электрограмма, ЭКГ — электрокардиограмма.

**Рукопись получена** 08.07.2020

**Рецензия получена** 21.07.2020

**Принята к публикации** 01.08.2020



**Для цитирования:** Приходько Н. А., Любимцева Т. А., Гуреев С. В., Лебедева В. К., Лебедев Д. С. Стимуляция пучка Гиса — новый взгляд на метод. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(S3):4002. doi:10.15829/1560-4071-2020-4002

## His bundle pacing: a new look at the method

Prikhodko N. A., Lyubimtseva T. A., Gureev S. V., Lebedeva V. K., Lebedev D. S.

His bundle pacing (HBP) implements physiological impulse propagation along the cardiac conduction system and can serve as an analogue of both right ventricular and biventricular pacing. This review highlights clinical anatomy issues related to HBP; the technique of lead implantation in the His position is considered. We also describe the electrophysiological basis of HBP, possibilities of lead extraction, indications for implantation, and prospects for further development of the technique. HBP is a promising direction in cardiology, which in the future may fundamentally change the algorithms for managing patients with heart failure and conduction disorders.

**Key words:** His bundle pacing, cardiac resynchronization therapy, selective His bundle pacing, non-selective selective His bundle pacing, pacing-induced cardiomyopathy.

**Relationships and Activities:** none.

С недавнего времени, благодаря технологическому прогрессу электродных систем, стимуляция пучка Гиса (гисальная стимуляция, СПГ) стала возможной альтернативой верхушечной стимуляции правого желудочка (ПЖ), а также бивентрикулярной стимуляции, реализующей близкое к физиологическому распространение импульса по проводящей

Алмазов National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Prikhodko N. A.\* ORCID: 0000-0002-5304-8003, Lyubimtseva T. A. ORCID: 0000-0002-8651-7777, Gureev S. V. ORCID: 0000-0003-2416-5304, Lebedeva V. K. ORCID: 0000-0003-2495-3343, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663.

\*Corresponding author: prihinn@yandex.ru

**Received:** 08.07.2020 **Revision Received:** 21.07.2020 **Accepted:** 01.08.2020

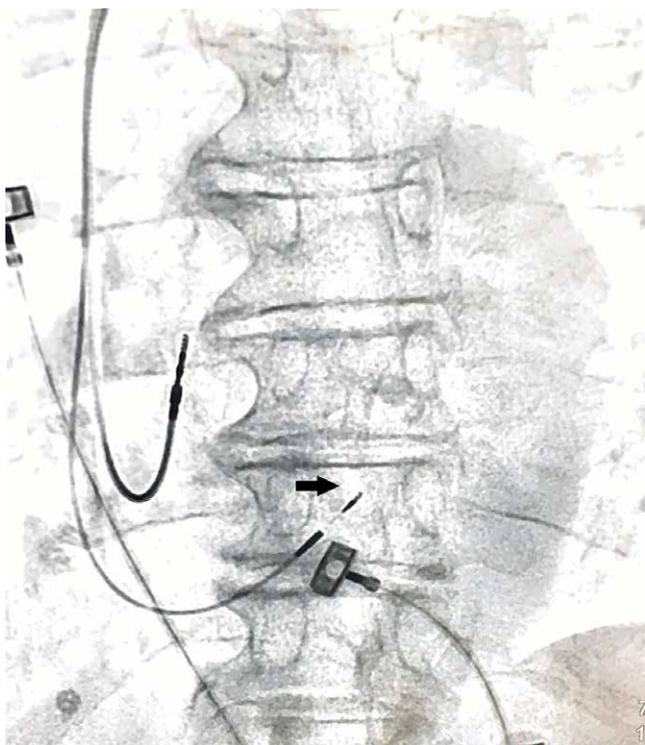
**For citation:** Prikhodko N. A., Lyubimtseva T. A., Gureev S. V., Lebedeva V. K., Lebedev D. S. His bundle pacing: a new look at the method. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(S3):4002. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4002

системе сердца. Согласно рекомендациям рабочей группы по гисальной стимуляции [1], пучок Гиса (ПГ) — часть атриовентрикулярного (АВ) соединения, стимуляция которой приводит к функциональному вовлечению левой и правой ножек ПГ без декремента. Современные электроды с активной фиксацией и системы доставки позволяют успешно

проводить стабильную долговременную СПГ, избегая нарушений детекции и неконтролируемого роста порогов стимуляции. По данным метаанализа [2], включающего данные 1438 пациентов из 16 центров, средний успех имплантации постоянного кардиостимулятора с использованием электрода, стимулирующего ПГ, составляет 84,8%; средний порог стимуляции во время имплантации составляет 1,17 В и 1,79 В спустя 3 мес. наблюдения.

### Анатомическое строение

ПГ располагается в мембранозной части межжелудочковой перегородки (МЖП), причём проксимальная часть пучка лежит в правопредсердной части перегородки, выше кольца трикуспидального клапана (ТК). Затем ПГ переходит в желудочковую часть перегородки, разделяясь на левую и правую ножки. Выделяют 3 наиболее часто встречающихся варианта расположения ПГ [3]. Тип 1 (46,7% случаев) — ПГ проходит по нижней границе мембранозной части МЖП и прикрыт тонким слоем миокардиальных волокон, простирающихся от мышечной до мембранозной части МЖП. Тип 2 (32,4% случаев) — ПГ проходит в мышечной части МЖП, в стороне от нижней границы мембранозной части. Тип 3 (21,0% случаев) — ПГ не покрыт миокардом и проходит поверх мембранозной части МЖП. Встречаются и более редкие варианты расположения, в т.ч. когда ПГ смещен преимущественно к левой стороне МЖП. ПГ имеет длину  $2,3 \pm 0,4$  мм и ширину  $7,3 \pm 1,2$  мм [4]. Рентгена-



**Рис. 1.** Рентгеноанатомическая проекция электрода в гисальной позиции.  
**Примечание:** черная стрелка указывает на фиксирующую спираль электрода.

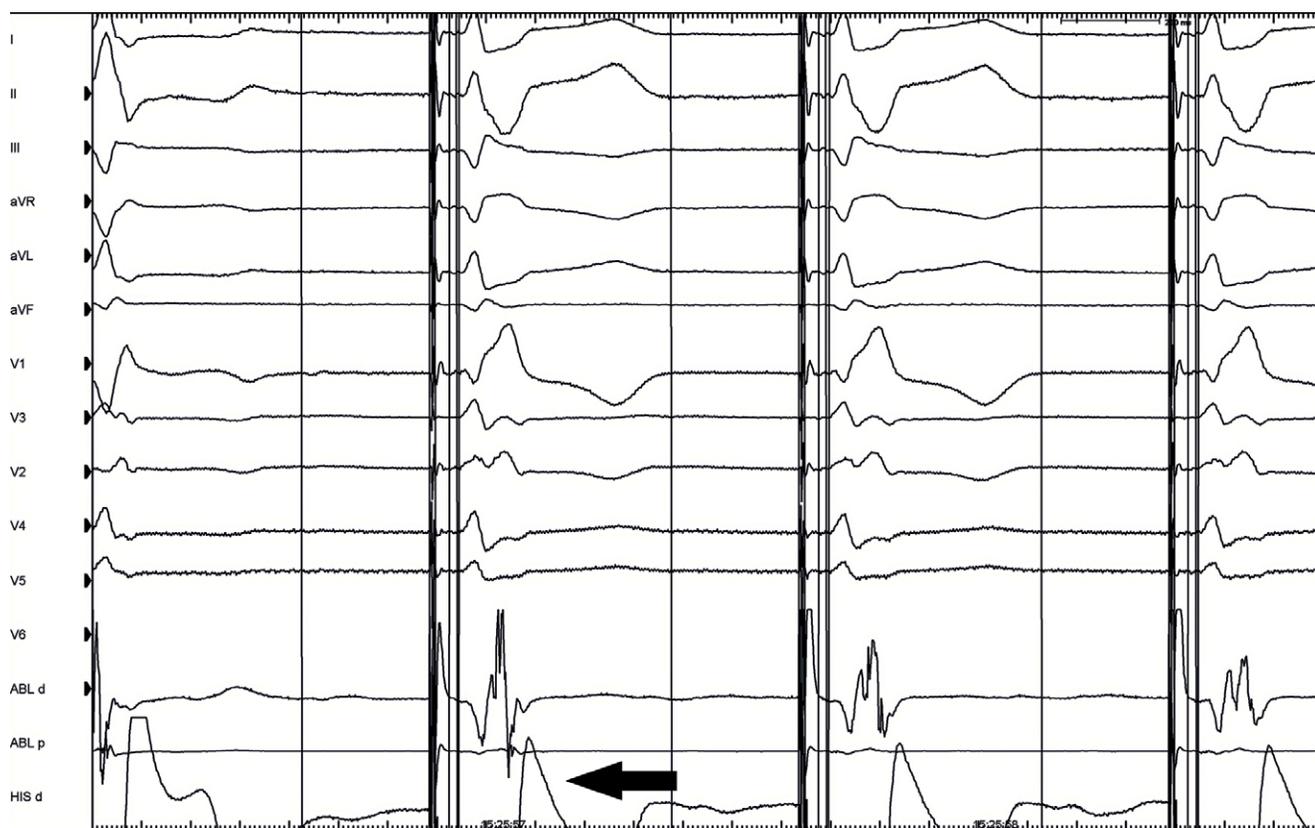
натомическая позиция электрода в гисальной позиции изображена на рисунке 1.

### Специальные устройства и методика имплантации

Для СПГ применяются как стандартные электроды с активной фиксацией, так и специальный электрод, который устроен по типу кабеля (inner cable); его внешний диаметр составляет 4,2 Fr. Данный электрод не имеет внутреннего просвета, следовательно, для имплантации необходима система доставки. Наиболее часто применяемая система доставки имеет длину 43 см, её внутренний диаметр составляет 5,5 Fr, а наружный диаметр 7,0 Fr. Также она имеет две кривизны: первая создана для того, чтобы достичь верхней части кольца ТК, а вторая направляет электрод перпендикулярно к МЖП. Альтернативная управляемая система доставки в основном используется при изменённой анатомии сердца (расширение правого предсердия, низко расположенный ПГ и т.д.) [5]. Как только в клиническую практику вошли вышеперечисленные системы доставки и электрод [6], успешность процедуры стала достигать 92,1% по сравнению с ранними работами, в которых частота успеха была 54,6% ( $p < 0,001$ ) [2], что привело к активному распространению данной методики. В ходе имплантации необходимо использовать анализатор, который позволяет в униполярном режиме оценивать электрограммы (ЭГ) и осуществлять проверку параметров стимуляции. Для правильной оценки локализации электрода требуется дублировать сигнал с электрода на электрофизиологическую станцию, при этом важно использовать 12 отведений электрокардиограммы (ЭКГ) [7].

После получения сосудистого доступа в правые камеры сердца вводится проводник, по которому устанавливается система доставки (предориентирована в сторону передней части кольца ТК, в область ПГ), после чего проводник удаляется. Затем в систему доставки заводится электрод таким образом, чтобы его спираль немного выходила за пределы дистальной части системы, что отслеживается под контролем рентгеноскопии. Поворот всей конструкции по часовой стрелке позволяет смещать систему ближе к желудочку, а поворот против часовой стрелки — в правое предсердие. Для облегчения позиционирования в область ПГ может быть установлен электрофизиологический катетер бедренным доступом. Имплантация электрода в область ПГ в основном базируется на электрофизиологическом картировании. Необходимо достичь соотношения предсердной к желудочковой ЭГ 1:2 на картирующем электроде. Также очень важно получить отчетливый сигнал ПГ, т.к. это показывает, что спираль электрода находится в хорошем контакте с МЖП.

После того, как подходящее место найдено, можно оценить ответ ткани на стимуляцию. Рекомендуется начинать стимуляцию с амплитуды 5 В и длительностью импульса 1 мс. Порог стимуляции менее



**Рис. 2.** С-СПГ.

**Примечание:** пример достигнутой С-СПГ с интраоперационно развившейся блокадой правой ножки пучка Гиса. Черная стрелка указывает на дискретный желудочковый сигнал, полученный с электрода в гисальной позиции. Скорость записи 100 мм/сек.

2 В/1 мс большинством исследователей считается приемлемым [7], в дальнейшем программировать амплитуду стимула имплантируемого устройства рекомендуется не менее, чем на 1 В выше значения порога стимуляции [8]. Далее выполняется фиксация электрода: держа систему доставки в левой руке, электрод 4-5 раз вкручивают по часовой стрелке правой рукой. Наличие тока повреждения ПГ (встречается в 40% случаев) говорит о последующем снижении порогов стимуляции и является благоприятным прогностическим признаком [9] (рекомендуется изменить настройку фильтра высоких частот с 30 Гц на 0,5 Гц, что обеспечит лучшее качество сигнала ПГ) [1].

По результатам многоцентрового анализа имеет место кривая обучения данной методике: примерно после 40 выполненных имплантаций уменьшается время флюороскопии, операторы чаще отказываются от использования страховочного ПЖ электрода и картирующего электрода с бедренного доступа, а пороги стимуляции становятся ниже [10].

### Типы стимуляции

Выделяют два основных вида СПГ [1]: селективная (С-СПГ) и неселективная (НС-СПГ). Дифференцировка между этими видами стимуляции осуществляется в зависимости от наличия имеющегося

нарушения проведения импульса по системе Гиса-Пуркинье и с использованием 4 основных критериев:

1. Соотношение интервалов “спайк стимуляции — QRS (S-QRS)”, который измеряется от спайка стимуляции до начала комплекса QRS на ЭКГ и “Н-QRS”, который измеряется от сигнала ПГ на ЭГ до начала комплекса QRS на ЭКГ;
2. Наличие или отсутствие прямого захвата локальной желудочковой ЭГ на униполярном сигнале, полученном с электрода;
3. Морфология и длительность комплекса QRS;
4. Значение порогов стимуляции и их динамическое изменение. В зависимости от преодоления предшествующего нарушения проведения, стимуляция может быть с коррекцией проведения (на ЭКГ и ЭГ будут отсутствовать паттерны предшествующего нарушения проводимости — корригированный комплекс ЭКГ) или без неё (на ЭКГ и ЭГ будут наблюдаться как признаки СПГ, так и имеющиеся паттерны нарушения проводимости), что также влияет на интерпретацию данных ЭКГ и ЭГ во время имплантации устройства и/или при наблюдении пациентов.

Селективность захвата ПГ зависит от индивидуальной анатомии пациента, амплитуды импульса, локализации электрода относительно ПГ, окружающей предсердной или желудочковой ткани [11].

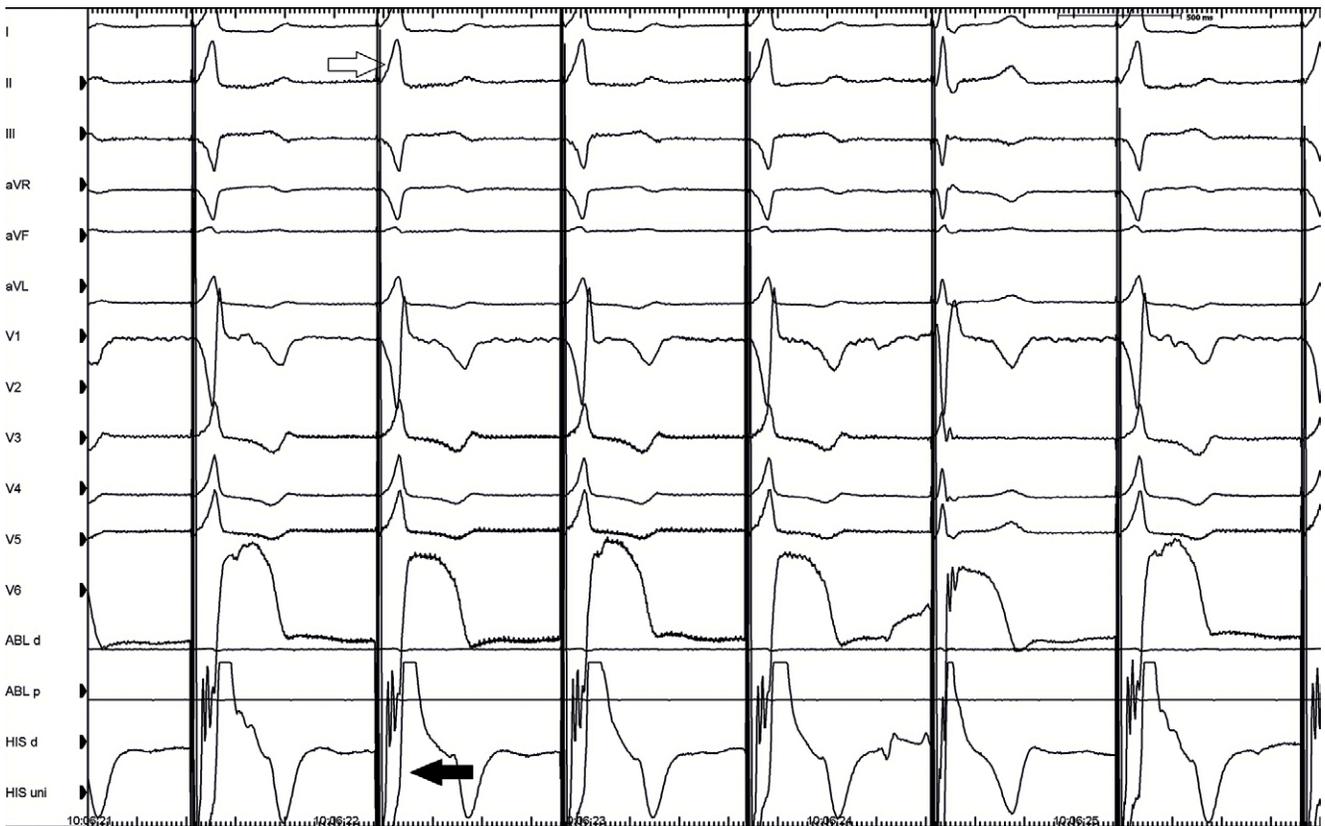


Рис. 3. НС-СПГ.

**Примечание:** белая стрелка указывает на псевдо-дельта волну, возникающую в результате стимуляции прилегающей к ПГ ткани ПЖ. Черная стрелка указывает на локальную желудочковую ЭГ, слитую со спайком стимуляции. Скорость записи 50 мм/сек.

При С-СПГ возбуждение желудочков происходит только через ПГ, при этом выявляются следующие признаки:

1. Интервалы S-QRS и H-QRS приблизительно равны друг другу. У пациентов с нарушением проведения по системе Гиса-Пуркинье интервал S-QRS может быть короче, чем H-QRS, что связано с возбуждением латентной фасцикулярной ткани и коррекцией проведения;

2. Локальная желудочковая ЭГ отделена от спайка стимуляции;

3. Стимулированные комплексы QRS не отличаются от нативных по морфологии. У пациентов с нарушением проведения по системе Гиса-Пуркинье стимулированный комплекс может быть уже, чем исходный комплекс с блокадой ножки ПГ или замещающим ритмом, что связано с коррекцией проведения;

4. Обычно определяется один порог стимуляции (С-СПГ), но у пациентов с нарушением проведения по системе Гиса-Пуркинье будет определяться 2 значения порога стимуляции — с и без коррекции нарушения проведения. На рисунке 2 изображен пример С-СПГ в сочетании с блокадой правой ножки ПГ.

При НС-СПГ имеет место сочетание проведения импульса по ПГ и по прилегающей ткани желудочка:

1. Интервал S-QRS обычно равен нулю, наблюдается псевдо-дельта волна, которая отображает возбуждение ткани желудочков. При имплантации и при программировании следует пользоваться 12 отведениями ЭКГ, т.к. псевдо-дельта волна в некоторых отведениях может быть изоэлектрической;

2. Локальная желудочковая ЭГ напрямую захватывается спайком стимуляции и не является дискретным компонентом;

3. Стимулированный комплекс QRS обычно шире нативного, если исходно не было нарушения проведения по системе Гиса-Пуркинье вследствие дополнительной активации прилегающей ткани желудочка. Электрическая ось комплекса QRS будет совпадать с нативной, после псевдо-дельта волны будет отмечаться увеличение  $dV/dt$  (показатель, характеризующий изменение электрического потенциала относительно времени; на поверхностной ЭКГ будет отмечаться резкое изменение морфологии комплекса QRS за единицу времени), что говорит о вовлечении проводящей системы сердца [1]. Более резкое отклонение комплекса QRS (более высокие значения  $dV/dt$ ) поможет отличить НС-СПГ от септальной стимуляции, что, однако, может вызывать трудности в клинической практике. Если же исходно имелось нару-

шение проведения по системе Гиса-Пуркинье, комплекс QRS может быть уже нативного, что связано с коррекцией блокады ножки ПГ;

4. Если исходно не было нарушений проводимости, обычно определяются 2 порога стимуляции: захват ПЖ и ПГ. Порог СПГ может быть выше или ниже порога стимуляции ПЖ. У пациентов с исходным нарушением проведения могут быть выявлены 3 порога стимуляции в различных комбинациях: захват ПЖ, захват ПГ с коррекцией блокады ножки и без коррекции блокады ножки. На рисунке 3 изображен пример НС-СПГ.

При долгосрочном наблюдении за пациентами с *de novo* имплантированными устройствами между НС-СПГ и С-СПГ не было выявлено значимой разницы по смертности и частоте госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН). Следует отметить, что в данном исследовании не изучались эхокардиографические показатели; не учитывалась степень слияния между стимуляцией ПЖ и ПГ, а также наблюдалась тенденция в пользу С-СПГ, что требует дальнейших рандомизированных исследований [12].

### Показания к СПГ

Было показано, что апикальная стимуляция ПЖ может приводить к пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии [13]. Частота встречаемости этого состояния варьирует от 12,3% до 20,5% по данным разных авторов [11]01 (12.3%, 14). Исследования говорят о том, что даже доля стимуляции >20% ассоциирована с развитием пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии [14]101 (12.3%). Стимуляция ПЖ из альтернативных мест (выводящий тракт ПЖ, верхние отделы МЖП) также не исключает развития пейсмейкер-индуцированной кардиомиопатии [15].

В исследовании, сравнивающем НС-СПГ и С-СПГ со стимуляцией МЖП, по данным SPECT MPI показатели синхронизации левого желудочка (ЛЖ) были выше при СПГ, по сравнению с септальной стимуляцией [16].

В настоящее время можно выделить следующие группы показаний для применения СПГ:

#### 1. Альтернатива классической ПЖ стимуляции

В исследовании, включавшем 765 пациентов, с периодом наблюдения  $725 \pm 423$  дней, сравнивалась стимуляция ПЖ и СПГ. Успешность последней была достигнута в 92% случаев. По первичным конечным точкам (смертности, частоте госпитализаций по поводу СН и частоте замены устройств на систему бивентрикулярной стимуляции) в группе СПГ (83 из 332 человек, 25%) отмечалось значительно меньше данных событий, чем в группе ПЖ стимуляции (137 из 433 человек, 32%; отношение рисков 0,71, 95% доверительный интервал 0,534-0,944;  $p=0,02$ ), также была выявлена тенденция к снижению уровня смертности [17]. Успех процедуры, по-видимому, не отличается у пациентов с узловой и подузловой формами АВ блокады [18].

В исследовании, оценивавшем долгосрочные исходы СПГ по сравнению с ПЖ стимуляцией спустя 5 лет после имплантации, как ревизия электродов (6,7% vs 3%), так и замена устройства (9% vs 1%) требовались чаще в группе СПГ [19].

#### 2. Стимуляция после деструкции АВ соединения

Показания к деструкции АВ соединения и последующей имплантации кардиостимулятора отражены в рекомендациях Американской ассоциации сердца (American Heart Association) 2018г и рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) 2019г [20, 21]. Деструкция АВ соединения может рассматриваться в ситуациях, когда другими путями не удаётся достичь контроля над симптоматикой фибрилляции предсердий.

Впервые успешное применение СПГ в клинической практике было описано Deshmukh P, et al. в 2000г [22] у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, кардиомиопатией и без расширения комплекса QRS. В периоде наблюдения отмечалось увеличение фракции выброса (ФВ), уменьшение размеров ЛЖ.

В более новых исследованиях [23], в которых имплантация электрода в гисальную позицию сопровождалась деструкцией АВ узла, успешная СПГ достигалась в 95% случаев. Порог стимуляции при имплантации составлял  $1 \pm 0,8$  В/1 мс, а при сроке наблюдения  $19 \pm 14$  мес. он увеличился до  $1,6 \pm 1,2$  В/1 мс. ФВ ЛЖ увеличилась с  $43 \pm 13\%$  до  $50 \pm 11\%$  ( $p=0,01$ ), а функциональный класс (ФК) СН уменьшился с  $2,5 \pm 0,5$  до  $1,9 \pm 0,5$  ( $p=0,04$ ).

#### 3. Сердечная ресинхронизирующая терапия

James TN и Sherf L в 1971г определили, что клетки в составе ПГ расположены преимущественно продольно, что отличает начало пучка Гиса от клеток АВ-узла; клетки изначально предрасположены в правую или левую ножку, а между их трактами имеются соединительнотканые перегородки [24]. Позднее эта теория была также подтверждена Nagula OS в 1977г: у пациента с имеющейся блокадой левой ножки ПГ (БЛНПГ) стимуляция дистальной части ПГ приводила к сужению комплекса и элиминации блокады ножки, что говорит о возможной более проксимальной природе БЛНПГ [25]. Однако известны данные, что поперечные связи между продольными волокнами в ПГ всё же имеются [26].

В исследовании, направленном на выяснение уровня блокады, электрофизиологическое исследование у пациентов с БЛНПГ выявило, что проксимальное поражение левой ножки на уровне ПГ — наиболее часто встречающийся вариант (наблюдается в 46% случаев), и, соответственно, в большинстве случаев может быть скорректировано с помощью СПГ. Однако в 36% встречается поражение волокон Пуркинье на дистальном уровне, которое невозможно изменить СПГ. Следует отметить, что дисталь-

ное и проксимальное поражение могут сосуществовать у одного пациента [27].

Несмотря на развитие методики бивентрикулярной стимуляции, частота неполного ответа на ресинхронизирующую терапию остаётся 30-40% [28]. Группа Barba-Richardo R, et al. (2013) впервые опубликовала серию клинических случаев имплантации электрода в гисальную позицию пациентам, у которых имелись показания к ресинхронизирующей терапии, однако коронарный синус у этих пациентов не мог быть канюлирован [29]. В ходе исследования авторы отмечали значительное сужение комплекса QRS. Lustgarten DL, et al. (2015) в проспективном перекрестном исследовании сравнил результаты СПГ и бивентрикулярной стимуляции [30]. Отмечалось улучшение ФВ ЛЖ, ФК СН в группах с бивентрикулярной и СПГ, но различий между двумя изучаемыми методами получено не было. Исследования в острой фазе имплантации выявили преимущество СПГ над бивентрикулярной [31].

В рандомизированном исследовании HIS-SYNC [32] было продемонстрировано, что у пациентов с СПГ отмечались лучшие показатели ресинхронизации по результатам ЭКГ; эхокардиографический ответ у них был численно, но не статистически, выше. Основной причиной неудач и причиной перехода с СПГ на бивентрикулярную послужило нарушение внутривентрикулярного проведения, связанное с дистальным поражением проводящей системы сердца. В связи с этим планируется исследование HIS-SYNC 2, которое не будет включать пациентов с нарушением внутривентрикулярного проведения.

Кроме того, СПГ является перспективным направлением для лечения пациентов с блокадой правой ножки ПГ и сниженной ФВ. В исследовании Sharma PS, et al. (2018) [33] было показано, что СПГ приводила к сужению комплекса QRS и увеличению ФВ ЛЖ, однако не было проведено прямого сравнения с бивентрикулярной стимуляцией.

Ещё одно перспективное направление применения СПГ — Гис-оптимизированная сердечная ресинхронизирующая терапия. В исследовании пациентам с показаниями к ресинхронизирующей терапии и пациентам, не ответившим на стандартную бивентрикулярную стимуляцию, имплантировались левожелудочковый электрод и электрод в гисальную позицию, что обеспечило иной вектор возбуждения. Успех имплантации составил 93%; эхокардиографические показатели улучшились у всех пациентов, которым удалось имплантировать устройство; у 28% пациентов отмечалось увеличение ФВ ЛЖ более, чем на 20%; достижение I ФК СН стало возможным у 84% пациентов [34].

#### **4. Постоянная стимуляция у пациентов с механическим протезом трехстворчатого клапана**

В связи с невозможностью проведения электрода в полость ПЖ через механический протез клапана, СПГ со стороны правого предсердия позволяет осуществить

желудочковую стимуляцию у таких пациентов. Описаны единичные случаи подобных имплантаций [35]. Так как надежность методики не исследована в данной группе пациентов, в описанных случаях всегда имплантировался страховочный левожелудочковый электрод.

#### **Ограничения применения методики**

Количество неудач в достижении эффективной и надежной СПГ колеблется от 10 до 15%. Причинами могут быть: высокие пороги стимуляции, пластика ТК в анамнезе, невозможность надежной фиксации электрода, низкая чувствительность желудочкового сигнала, оверсенсинг предсердного сигнала, стимуляция предсердий, перманентная интраоперационная блокада правой ножки ПГ (развивается в 3% случаев) [36]. Также причинами неудач могут быть несовершенство системы доставки и конструкции электрода (электрод не имеет просвета для стилета, что обуславливает сложность управления электродом); особенности анатомического строения ПГ, его небольшой размер, а также возможное атипичное расположение со стороны ЛЖ; последующие дислокации электрода в гисальной позиции.

#### **Подход к программированию имплантированных устройств с СПГ**

На данный момент не существует устройств, адаптированных специально для СПГ. Начинают появляться предложения для разработки оптимальных интервалов, подходящих для определенных клинических ситуаций, связанных с использованием СПГ [37]. Основные факторы, от которых будет зависеть выбор программы имплантированного электронного устройства [8]:

- 1) Показания к имплантации;
- 2) Наличие страховочного ПЖ электрода;
- 3) Исходный ритм пациента;
- 4) Порт, в который подключен электрод для СПГ.

#### **Экстракции электродов**

На данный момент опыт экстракции данных электродов из гисальной позиции описан только в одном одноцентровом ретроспективном исследовании [38]. Наиболее частым показанием для удаления являлись неприемлемо высокие пороги стимуляции (74%), их рост, наиболее вероятно, вызван микродислокацией электрода. Успешная экстракция была достигнута в 97% случаев. Попытка реимплантации электрода в проводящую систему сердца предпринималась у 22 пациентов, успех был достигнут в 19 случаях.

#### **Заключение**

СПГ — перспективное, активно развивающееся направление, которое может изменить наши взгляды на электрокардиостимуляцию, в особенности на ресинхронизирующую терапию. Многими опытными операторами отмечается несовершенство оборудования, но имеющиеся инструменты позволяют в подавляющем большинстве случаев добиться желаемого результата.

Если раньше подход к ресинхронизирующей терапии включал только бивентрикулярную стимуляцию, то сейчас имеют место новые алгоритмы: СПГ, стимуляция левой ножки ПГ и левожелудочковая эндокардиальная стимуляция. Эти методы реализуют нивелирование диссинхронии миокарда на разных уровнях, и, возможно, следующим этапом развития электротерапии хронической СН будет

более детальная неинвазивная оценка электрической активности сердца с последующим индивидуализированным подбором устройства и методики стимуляции.

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

## Литература/References

- Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, et al. Permanent His bundle pacing: Recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up. *Heart Rhythm*. 2018;15(3):460-68. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.039.
- Zanon F, Ellenbogen KA, Dandamudi G, et al. Permanent His-bundle pacing: a systematic literature review and meta-analysis. *EP Europace*. 2018;20(11):1819-26. doi:10.1093/europace/euy058.
- Kawashima T, Sasaki H. A macroscopic anatomical investigation of atrioventricular bundle locational variation relative to the membranous part of the ventricular septum in elderly human hearts. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2005;27(3):206-13. doi:10.1007/s00276-004-0302-7.
- Sanchez-Quintana D, Ho SY, Cabrera JA, et al. Topographic Anatomy of the Inferior Pyramidal Space: Relevance to Radiofrequency Catheter Ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2001;12(2):210-7. doi:10.1046/j.1540-8167.2001.00210.x.
- Vijayaraman P, Ellenbogen KA. Approach to permanent His bundle pacing in challenging implants. *Heart Rhythm*. 2018;15(9):1428-31. doi:10.1016/j.hrthm.2018.03.006.
- Zanon F, Baracca E, Aggio S, et al. A feasible approach for direct his-bundle pacing using a new steerable catheter to facilitate precise lead placement. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(1):29-33. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.00285.x.
- Devabhaktuni S, Mar PL, Shirazi J, et al. How to Perform His Bundle Pacing: Tools and Techniques. *Card Electrophysiol Clin*. 2018;10(3):495-502. doi:10.1016/j.ccep.2018.05.008.
- Burri H, Keene D, Whinnett Z, et al. Device Programming for His Bundle Pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(2):e006816. doi:10.1161/CIRCEP.118.006816.
- Vijayaraman P, Dandamudi G, Worsnick S, et al. Acute His-Bundle Injury Current during Permanent His-Bundle Pacing Predicts Excellent Pacing Outcomes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(5):540-6. doi:10.1111/pace.12571.
- Keene D, Arnold AD, Jastrzębski M, et al. His bundle pacing, learning curve, procedure characteristics, safety, and feasibility: Insights from a large international observational study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(10):1984-93. doi:10.1111/jce.14064.
- Vijayaraman P, Chung MK, Dandamudi G, et al. His Bundle Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):927-47. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.017.
- Beer D, Sharma PS, Subzposh FA, et al. Clinical Outcomes of Selective Versus Nonselective His Bundle Pacing. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(7):766-74. doi:10.1016/j.jacep.2019.04.008.
- Marinin VA, Osadchyi AM, Lebedev DS, et al. Long-term results of various types of right ventricular stimulation in patients with heart failure. *Vestn. Saint Petersburg. Univ. Med*. 2014;2:16-27. (In Russ.) Маринин В. А., Осадчий А. М., Лебедев Д. С. и др. Отдаленные результаты различных типов правожелудочковой стимуляции у больных с ХСН. *Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина*. 2014;2:16-27.
- Kiehl EL, Makki T, Kumar R, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm*. 2016;13(12):2272-8. doi:10.1016/j.hrthm.2016.09.027.
- Kaye G. Pacing site in pacemaker dependency: is right ventricular septal lead position the answer? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(12):1407-17. doi:10.1586/14779072.2014.979791.
- Zhang J, Guo J, Hou X, et al. Comparison of the effects of selective and non-selective His bundle pacing on cardiac electrical and mechanical synchrony. *Europace*. 2018;20(6):1010-7. doi:10.1093/europace/eux120.
- Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2319-30. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.048.
- Vijayaraman P, Naperkowski A, Ellenbogen KA, et al. Electrophysiologic Insights Into Site of Atrioventricular Block: Lessons From Permanent His Bundle Pacing. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(6):571-81. doi:10.1016/j.jacep.2015.09.012.
- Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, et al. Permanent His-bundle pacing: Long-term lead performance and clinical outcomes. *Heart Rhythm*. 2018;15(5):696-702. doi:10.1016/j.hrthm.2017.12.022.
- Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140(8):e382-e482. doi:10.1161/CIR.0000000000000628.
- Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(5):655-720. doi:10.1093/eurheartj/ehz467.
- Deshmukh P, Casavant DA, Romanishyn M, et al. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation*. 2000 Feb 29;101(8):869-77. doi:10.1161/01.cir.101.8.869. PMID: 10694526.
- Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A. Atrioventricular node ablation and His bundle pacing. *Europace*. 2017;19(suppl\_4):iv10-iv16. doi:10.1093/europace/eux263.
- James TN, Sherf L. Fine structure of the His bundle. *Circulation*. 1971;44(1):9-28. doi:10.1161/01.cir.44.1.9.
- Narula OS. Longitudinal dissociation in the His bundle. Bundle branch block due to asynchronous conduction within the His bundle in man. *Circulation*. 1977;56(6):996-1006. doi:10.1161/01.cir.56.6.996.
- Lazzara R, Yeh BK, Samet P. Functional transverse interconnections within the His bundle and the bundle branches. *Circ Res*. 1973;32(4):509-15. doi:10.1161/01.res.32.4.509.
- Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns. *Circulation*. 2019;139(16):1876-88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038648.
- Mullens W, Grimm RA, Verga T, et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(9):765-73. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.024.
- Barba-Pichardo R, Manóvil Sánchez A, Fernández-Gómez JM, et al. Ventricular resynchronization therapy by direct His-bundle pacing using an internal cardioverter defibrillator. *Europace*. 2013;15(1):83-8. doi:10.1093/europace/eus228.
- Lustgarten DL, Crespo EM, Arkhipova-Jenkins I, et al. His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: A crossover design comparison. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1548-57. doi:10.1016/j.hrthm.2015.03.048.
- Arnold AD, Shun-Shin MJ, Keene D, et al. His Resynchronization Versus Biventricular Pacing in Patients With Heart Failure and Left Bundle Branch Block. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3112-22. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.073.
- Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, et al. On-treatment comparison between corrective His bundle pacing and biventricular pacing for cardiac resynchronization: A secondary analysis of the His-SYNC Pilot Trial. *Heart Rhythm*. 2019;16(12):1797-807. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.009.
- Sharma PS, Naperkowski A, Bauch TD, et al. Permanent His Bundle Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Right Bundle Branch Block. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(9):e006613. doi:10.1161/CIRCEP.118.006613.
- Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, et al. His-Optimized Cardiac Resynchronization Therapy to Maximize Electrical Resynchronization: A Feasibility Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(2):e006934. doi:10.1161/CIRCEP.118.006934.
- Fuentes Rojas SC, Schurmann PA, Rodríguez-Mañero M, et al. Permanent His-bundle pacing from the right atrium in patients with prosthetic tricuspid valve. *HeartRhythm Case Reports*. 2019;5(5):244-6. doi:10.1016/j.hrcr.2019.01.009.
- Vijayaraman P, Dandamudi G. How to Perform Permanent His Bundle Pacing: Tips and Tricks. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39(12):1298-304. doi:10.1111/pace.12904.
- Starr N, Dayal N, Domenichini G, et al. Electrical parameters with His-bundle pacing: Considerations for automated programming. *Heart Rhythm*. 2019;16(12):1817-24. doi:10.1016/j.hrthm.2019.07.035.
- Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A. Extraction of the permanent His bundle pacing lead: Safety outcomes and feasibility of reimplantation. *Heart Rhythm*. 2019;16(8):1196-203. doi:10.1016/j.hrthm.2019.06.005.





Российское  
кардиологическое  
общество

[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

# РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО

РКО для профессионалов и пациентов —  
от первичной помощи к новейшим технологиям

6–7 НОЯБРЯ 2020 ГОДА | КРАСНОДАР

27–28 НОЯБРЯ 2020 ГОДА | ВОРОНЕЖ

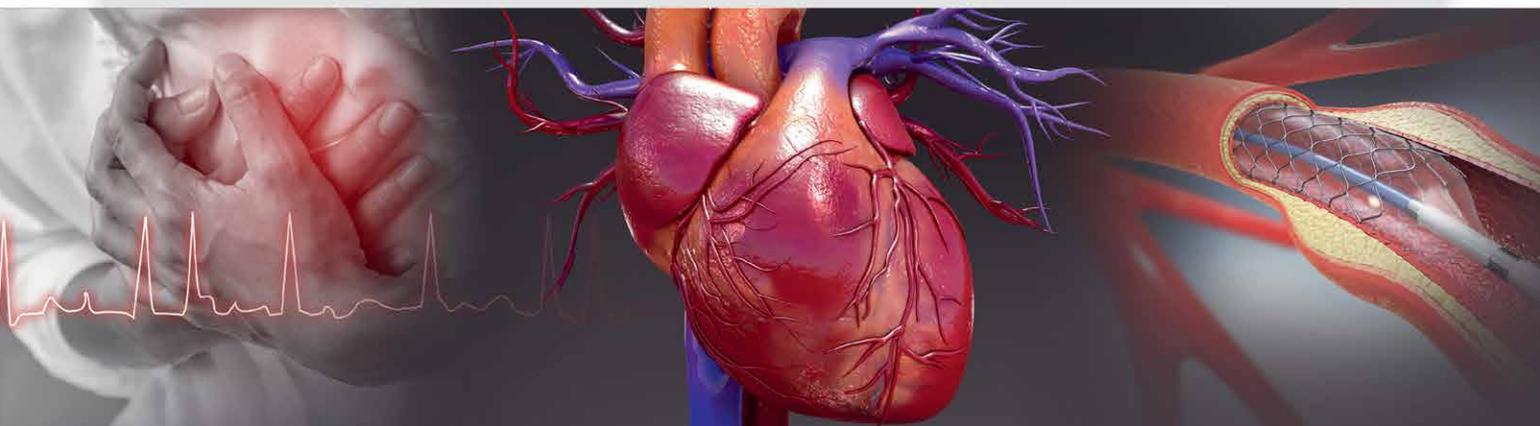


ЭЛИКВИС®  
апиксабан

# AUGUSTUS

Крупнейшее исследование  
у пациентов с сочетанием неклапанной фибрилляции предсердий и острым  
коронарным синдромом и/или чрескожным коронарным вмешательством<sup>1-3</sup>

4614 пациентов • 33 страны



СНИЖЕНИЕ РИСКА  
КРОВОТЕЧЕНИЙ<sup>1</sup>

-31%

Частота  
кровотечений, %



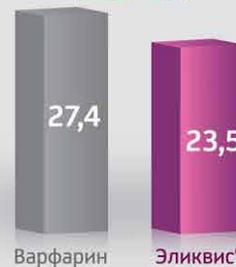
Варфарин

Эликвис®

СНИЖЕНИЕ РИСКА  
СМЕРТИ/ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ<sup>1</sup>

-17%

Частота  
смерти/госпитализаций, %



Варфарин

Эликвис®

ЭЛИКВИС®  
Доказанное  
превосходство  
в безопасности  
и эффективности\*

БОЛЬШИНСТВУ ТАКИХ ПАЦИЕНТОВ ЭЛИКВИС® ПОКАЗАН В ПОЛНОЙ ДОЗЕ\*\* 5 МГ 2 РАЗА В ДЕНЬ\*\*\*,4

## Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®. МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана.

**Показания к применению:** • Профилактика венозной тромбозии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. • Профилактика инсульта и системной тромбозии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности функционального класса II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. • Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения, существующие в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт, установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НОГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозе, необходимой для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения (носовое, желудочно-кишечное, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния

в ткани глазного яблока), кровоподтек, гематома димия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной дестрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе дестрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной дестрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозии легочной артерии (ТЭЛА):** По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозии легочной артерии (ТЭЛА):** по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отлучается по рецепту врача, срок годности: 3 года. Регистрационные удостоверения: ЛП-000007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции.

\* У пациентов с НОГ с перенесенным ОКС или ИМБ по сравнению с варфарином<sup>1</sup>.

\*\* Доза, зарегистрированная у пациентов с фибрилляцией предсердий<sup>1</sup>.

\*\*\* 2,5 мг 2 раза в день при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л); или при клиренсе креатинина 15–29 мл/мин<sup>1</sup>.

1. Lopes RD et al. N Engl J Med. 2019; 380: 1509–1524. 2. Cannon CP et al. N Engl J Med. 2017; 377: 1513–1524.

3. Gibson CM et al. N Engl J Med 2016; 375: 2423–2434. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®.



Служба Медицинской Информации:  
MedInfo.Russia@Pfizer.com  
Доступ к информации о рецептурных препаратах  
Pfizer на интернет – сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации».  
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,  
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).  
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.ru