

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Формулировка диагноза ГБ в случае
“обезглавленной гипертензии”: мнение по проблеме

Липопротеин(а) как фактор тяжести сосудистых
катастроф

Предикторы развития рестеноза сонной артерии
после каротидной эндартерэктомии

Оптимизация имплантации устройства
сердечной ресинхронизирующей терапии

COVID-ассоциированные изменения миокарда левого
предсердия, как предиктор рецидива ФП

ИБС идет рука об руку с брадиаритмиями?

Работа миокарда при электрической диссинхронии,
обусловленной блокадой левой ножки пучка Гиса

Дифференциальная диагностика перикардита

Выполнение стандартной трансторакальной эхокардиографии.
Методические рекомендации 2024

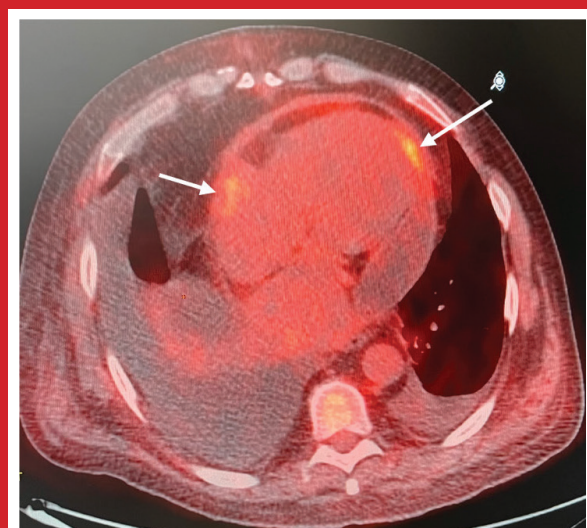


Рис. 4. Экссудативно-констриктивный перикардит. ПЭТ-КТ с 18-ФДГ.
См. на стр. 133.



В ФОКУСЕ:

Прогнозирование и диагностика. Нарушения ритма сердца

№ 2 | 2025

ПОВЫШЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В КРОВИ – НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ¹

ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИИ:



Всем лицам старше 40 лет рекомендуется скрининг, включающий анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (липидный профиль) с целью стратификации сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE-2



Определение ХС не-ЛВП рекомендовано всем пациентам для дополнительной оценки риска в системе SCORE-2



Пациентам любой категории риска рекомендован целевой уровень

ТГ 1,7 ммоль/л

Класс	Уровень
IIa	C

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Категория пациентов	Высокого и очень высокого риска, достигшим на терапии статинами уровня ТГ 1,7–2,3 ммоль/л	С уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л на терапии статинами	С уровнем ТГ > 5,0 ммоль/л
Рекомендация	➔ ➕ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 грамм 2 раза в день	➔ ФЕНОФИБРАТ ФЕНОФИБРАТ + СТАТИН предпочтительно в одной таблетке* — ИЛИ — ➕ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день	➔ ФЕНОФИБРАТ И ➕ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день
Класс	IIa	IIa	IIa
Уровень	B	B	B



Достижение и удержание целевого уровня ХС ЛНП, ТГ является ключевым фактором, влияющим на прогноз и улучшающим сердечно-сосудистые исходы у пациентов как с ССЗ, так и с СД

ВАЖНЫМИ ЦЕЛЯМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ ЯВЛЯЮТСЯ:



максимальное снижение риска развития ССО и смертельных исходов;



коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, избыточная масса тела, ожирение, гипергликемия, АГ).

1. Nordestgaard B. G. (2016). Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. Circulation research, 118(4), 547–563. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249>. * Зарегистрирован розувастатин+фенофибрат; ЦУ – целевой уровень; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС не-ЛНП – холестерин липопротеинов невысокой плотности; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; СД – сахарный диабет; ССО - сердечно-сосудистые осложнения; АГ - артериальная гипертензия. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023, https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1, Дата доступа: 16.06.2023.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»
Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 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, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

Полнотекстовые версии
всех номеров размещены на сайте
Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.roscardio.ru,
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

Информация о подписке:
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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 11.03.2025

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 30 (2) 2025
издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Арутюнов Г. П. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
Барбараш О. Л. (Кемерово) д.м.н., профессор, академик РАН
Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Виллевальде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор
Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор
Иртюга О. Б. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент
Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН
Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор
Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор
Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор
Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Недогода С. В. (Волгоград) д.м.н., профессор
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор
Ревинвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Таратухин Е. О. (Москва) к.м.н., доцент
Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор
Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор
Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

Адрес Редакции:

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО "Силиця-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Голухова Е. З. (Москва)
Готье С. В. (Москва)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Концевая А. В. (Москва)
Космачева Е. Д. (Краснодар)
Либис Р. А. (Оренбург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Покровский С. Н. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рагино Ю. И. (Новосибирск)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Чернова А. А. (Красноярск)
Чернявский А. М. (Новосибирск)
Шульман В. А. (Красноярск)
Явелов И. С. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Франческо Косентино (Италия)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Габинский (США)
Владимир Коваленко (Украина)
Мишель Комажда (Франция)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Попович (Молдова)
Фаусто Дж. Пинто (Португалия)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Панагиотис Вардас (Греция)
Маргус Виигимаа (Эстония)
Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающие редакторы *Рыжов Е. А., Рыжова Е. В.*

Научные редакторы *Добрынина Е. Ю., Таратухин Е. О.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Добрынина Е. Ю., Звёздкина В. Ю., Корякин В. 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

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamyatin@yandex.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,
DOAJ, Russian Science Citation Index**

Complete versions of all issues are published:
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

Subscription:
www.rosocardio.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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 30 (2) 2025

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Grigory P. Arutyunov (Moscow) Professor, Academician RAS

Olga L. Barbarash (Kemerovo) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Svetlana V. Villeva (St. Petersburg) Professor

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) Docent

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Olga S. Kobayakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg) Professor

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) Professor

Sergey V. Nedogoda (Volgograd) Professor

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Ludmila G. Ratova (St. Petersburg)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Elena Z. Goluhova (Moscow)
Sergey V. Gauthier (Moscow)
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Elena D. Kosmachova (Krasnodar)
Roman A. Libis (Orenburg)
Simon T. Matskeplishvili (Moscow)
Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)
Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Sergey V. Popov (Tomsk)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Yulia I. Ragino (Novosibirsk)
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Larisa A. Haisheva (Rostov-on-Don)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk)
Alexandr M. Chernyavsky (Novosibirsk)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)
Igor S. Yavelov (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazakhstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Dobrynina, Evgeny O. Taratukhin*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Elena Yu. Dobrynina, Vladislava Yu. Zvezdkina, Valentin Yu. Korjakin*

Distribution department *Anna Guseva*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

Бойцов С. А., Якушин С. С., Никулина Н. Н.
Формулировка диагноза гипертонической болезни
в случае "обезглавленной гипертонии":
мнение по проблеме

- 7 Boytsov S. A., Yakushin S. S., Nikulina N. N.
Diagnosis statement in the case of "decapitated
hypertension": opinion on the issue

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА

Саталкина Т. С., Бродская Т. А., Гельцер Б. И.,
Котельников В. Н.
Показатели артериальной жесткости и суточного профиля
артериального давления у женщин с раком молочной
железы до и после химиотерапии доксорубицином
и циклофосфамидом

- 11 Satalkina T. S., Brodskaya T. A., Geltser B. I.,
Kotelnikov V. N.
Arterial stiffness and 24-hour blood pressure profile
in women with breast cancer before and after chemotherapy
with doxorubicin and cyclophosphamide

Веденская С. С., Смоленская О. Г.
Липопротеин(а) как фактор тяжести сосудистых
катастроф у пациентов, перенесших ишемический
инсульт, с артериальной гипертензией 3 стадии
и мультифокальным атеросклерозом

- 18 Vedenskaya S. S., Smolenskaya O. G.
Lipoprotein(a) as a factor in the severity of vascular events
in patients with ischemic stroke, stage 3 hypertension
and multifocal atherosclerosis

Колесова Е. П., Верховская Е. В., Ванюркин А. Г.,
Зайкова Е. К., Кван В. В., Калинина О. В., Чернявский М. А.,
Маслянский А. Л., Яковлев А. Н., Бабенко А. Ю.,
Конради А. О., Шляхто Е. В.
Предикторы развития рестеноза сонной артерии после
каротидной эндартэктомии

- 25 Kolesova E. P., Verkhovskaya E. V., Vanyurkin A. G.,
Zaykova E. K., Kvan V. V., Kalinina O. V., Chernyavsky M. A.,
Maslyansky A. L., Yakovlev A. N., Babenko A. Yu.,
Konradi A. O., Shlyakhto E. V.
Predictors of carotid artery restenosis after carotid
endarterectomy

Максимов Н. И., Гришин И. С., Гришина Н. С.
Сравнительная оценка эхокардиографических
показателей, в том числе индекса глобальной функции
левого желудочка, у пациентов с инфарктом миокарда
с обструкцией коронарных артерий (ИМОКА)
и без обструкции (ИМБОКА)

- 34 Maksimov N. I., Grishin I. S., Grishina N. S.
Comparative assessment of echocardiographic parameters,
including the left ventricular global function index in patients
with myocardial infarction with obstructive (MICAD)
and non-obstructive coronary artery disease (MINOCA)

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Сабитов Е. Т., Абдрахманов А. С., Орехов А. Ю.,
Сабитова Д. Ж.
Оптимизация имплантации устройства сердечной
ресинхронизирующей терапии: рандомизированное
контролируемое исследование электрофизиологической
и анатомической стратегий позиционирования
левожелудочкового электрода

- 42 Sabitov E. T., Abdrakhmanov A. S., Orekhov A. Yu.,
Sabitova D. Zh.
Optimizing implantation of cardiac resynchronization
therapy: a randomized controlled trial of electrophysiological
or anatomical left ventricular lead placement strategy

Осадчий Ан. М., Семенюта В. В., Каменев А. В.,
Анисенкова А. Ю., Щербак С. Г., Лебедев Д. С.
COVID-ассоциированные изменения миокарда левого
предсердия как значимый предиктор рецидива
фибрилляции предсердий

- 49 Osadchiy An. M., Semenyuta V. V., Kamenev A. V.,
Anisenkova A. Yu., Shcherbak S. G., Lebedev D. S.
COVID-associated left atrial changes as a significant
predictor of atrial fibrillation recurrence

Wasil A. B., Kuila M., Mandal M., Khanra D., Sharma R. K.,
Mukherjee A.
Ишемическая болезнь сердца идет рука об руку
с брадиаритмиями? Наблюдательное исследование
из Восточной Индии

- 54 Wasil A. B., Kuila M., Mandal M., Khanra D., Sharma R. K.,
Mukherjee A.
Does coronary artery disease go hand-in-hand
with bradyarrhythmias? An observational study
from Eastern India

Римская Е. М., Добровольская С. В., Кухарчук Е. В., Каштанова С. Ю., Миронова Н. А., Тарасовский Г. С., Комлев А. Е., Имаев Т. Э., Саидова М. А., Голицын С. П. Работа миокарда при электрической диссинхронии, обусловленной блокадой левой ножки пучка Гиса

61 Rinskaya E. M., Dobrovolskaya S. V., Kukharchuk E. V., Kashtanova S. Yu., Mironova N. A., Tarasovsky G. S., Komlev A. E., Imaev T. E., Saidova M. A., Golitsyn S. P. Myocardial work in electrical dyssynchrony due to left bundle branch block

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

LIPID METABOLISM DISORDERS

Семенкин А. А., Мешков А. Н., Ехов М. В. Гипертриглицеридемии — современное состояние вопроса. Часть II: первичные и вторичные гипертриглицеридемии, возможности терапии

71 Semenkin A. A., Meshkov A. N., Yezhov M. V. Hypertriglyceridemia — current status of the problem. Part II: primary and secondary hypertriglyceridemias, treatment options

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Ломакин Н. В., Ткач И. Ю., Широков Е. А. Сравнительное клиничко-лабораторное исследование ривароксабана и его воспроизведённых форм у больных стабильной ишемической болезнью сердца

80 Lomakin N. V., Tkach I. Yu., Shirokov E. A. Comparative clinical and laboratory study of rivaroxaban and its generic forms in patients with stable coronary artery disease

Терещенко С. Н., Яровая Е. Б., Леонтьев С. Г., Явелов И. С., Шахнович Р. М., Эрлих А. Д., Ускач Т. М., Дупляков Д. В., Куценко В. А., Ивлев О. Е., Сопленкова А. Г., Семенов А. М., Семенов М. П., Иванов С. В., Маркин С. С. Неиммуногенная стафилокиназа у пациентов с массивной тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска: протокол многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ФОРПЕ-2

86 Tereshchenko S. N., Yarovaya E. B., Leontiev S. G., Yavelov I. S., Shakhnovich R. M., Erlikh A. D., Uskach T. M., Duplyakov D. V., Kutsenko V. A., Ivlev O. E., Soplenskova A. G., Semenov A. M., Semenov M. P., Ivanov S. V., Markin S. S. Non-immunogenic staphylokinase in patients with massive intermediate-high risk pulmonary embolism: protocol of the FORPE-2 multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial

Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С., Филькова А. А., Тухсанбоев Е. С., Амирова А. Н., Корнейчук А. Д., Павликов Г. С., Бурханова Л. Р., Мерай И. А., Пантелеев М. А., Свешникова А. Н. Эффективность ацетилсалициловой кислоты с содержанием буфера и ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке по воздействию на агрегацию тромбоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа (КАСКАД): одноцентровое наблюдательное сравнительное исследование

95 Kobalava Zh. D., Pisaryuk A. S., Filkova A. A., Tukhsanboev E. S., Amirova A. N., Korneichuk A. D., Pavlikov G. S., Burkhanova L. R., Meray I. A., Panteleev M. A., Sveshnikova A. N. Efficacy of buffered acetylsalicylic acid and enteric-coated acetylsalicylic acid on platelet aggregation in patients with chronic coronary syndrome and type 2 diabetes (CASCADE): single-center observational comparative study

Приложение 

115

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

TO HELP A PRACTICAL DOCTOR

Мячикова В. Ю., Моисеева О. М. Дифференциальная диагностика перикардита. Часть I: Анатомо-физиологические особенности перикарда, болевой синдром в грудной клетке и перикардиальный выпот

130 Myachikova V. Yu., Moiseeva O. M. Differential diagnosis of pericarditis. Part I: Anatomical and physiological characteristics of the pericardium, chest pain syndrome, and pericardial effusion

Российское кардиологическое общество (РКО) Выполнение стандартной трансторакальной эхокардиографии. Методические рекомендации 2024 

141 Russian Society of Cardiology (RSC) Standard transthoracic echocardiography. Guidelines 2024 

 текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version



Формулировка диагноза гипертонической болезни в случае "обезглавленной гипертензии": мнение по проблеме

Бойцов С. А., Якушин С. С., Никулина Н. Н.

В статье обсуждается вопрос формулировки диагноза гипертонической болезни (ГБ) на этапе значительного нарушения систолической функции левого желудочка и вызванного этим снижения систолического артериального давления до уровней, соответствующих целевому артериальному давлению или артериальной гипотензии ("обезглавленная гипертензия").

Актуальные в настоящее время клинические рекомендации Минздрава России "Артериальная гипертензия (АГ) у взрослых" и "Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)" не рассматривают эту ситуацию. Используемые классификации АГ (по ее степени у нелеченных пациентов и достижению целевого уровня артериального давления при применении антигипертензивной терапии) не могут корректно отражать ситуацию в этот период ГБ, т.к. АГ как таковой уже нет, но при этом диагноз ГБ как хронического заболевания продолжает существовать.

Авторы предлагают расширение существующей классификации ГБ за счет внесения в нее термина "АГ в анамнезе", который корректно отражает обсуждаемый период ГБ, позволяет вынести ГБ в диагноз, обосновывает неприемлемость использования в этот период схем для лечения АГ, а также сложности с назначением максимальных доз препаратов для лечения ХСН.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, обезглавленная гипертензия, артериальная гипотензия, артериальная гипотония.

Отношения и деятельность: нет.

Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФБГУ НМИЦ им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-

6998-8406, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, ORCID: 0000-0002-1394-3791, Никулина Н. Н.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, ORCID: 0000-0001-8593-3173.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
natalia.nikulina@mail.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 25.12.2024

Рецензия получена 17.01.2025

Принята к публикации 19.01.2025



Для цитирования: Бойцов С. А., Якушин С. С., Никулина Н. Н. Формулировка диагноза гипертонической болезни в случае "обезглавленной гипертензии": мнение по проблеме. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2): 6234. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6234. EDN QHGMRA

Diagnosis statement in the case of "decapitated hypertension": opinion on the issue

Boytsov S. A., Yakushin S. S., Nikulina N. N.

The article discusses the statement of the diagnosis of hypertension (HTN) with severe left ventricular systolic dysfunction and the resulting decrease in systolic blood pressure (BP) to target levels or hypotension ("decapitated hypertension").

The current Russian guidelines on HTN in adults and heart failure (HF) do not consider this situation. The used classifications of HTN by its degree in untreated patients and the achievement of the target BP level by antihypertensive therapy cannot correctly reflect the situation in this case, since HTN as such no longer exists, but the diagnosis as a chronic disease continues to exist.

The authors propose to expand the existing classification by introducing the term "history of HTN", which correctly reflects the discussed period of disease, allows HTN to be included in the diagnosis, substantiates the unacceptability of using antihypertensive therapy in this period, as well as the difficulties in prescribing maximum doses of HF medications.

Гипертоническая болезнь (ГБ) — хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является повышение артериального давления (АД), не связанное с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм артериальной гипертензии (АГ), тогда как АГ — синдром повышения систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. [1].

Keywords: hypertension, heart failure, decapitated hypertension, hypotension.

Relationships and Activities: none.

Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, Nikulina N. N.* ORCID: 0000-0001-8593-3173.

*Corresponding author: natalia.nikulina@mail.ru

Received: 25.12.2024 **Revision Received:** 17.01.2025 **Accepted:** 19.01.2025

For citation: Boytsov S. A., Yakushin S. S., Nikulina N. N. Diagnosis statement in the case of "decapitated hypertension": opinion on the issue. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):6234. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6234. EDN QHGMRA

Очевидно, что ГБ и АГ — не синонимы. С одной стороны, синдром АГ свойственен не только ГБ. С другой стороны, ГБ начинается с АГ и, как правило, в течение длительного периода проявляется именно АГ (классическое представление о ГБ [2]). Однако при значительном поражении миокарда вследствие АГ, ишемической болезни сердца (ИБС) или других заболеваний сердца развивается систолическая дисфункция левого

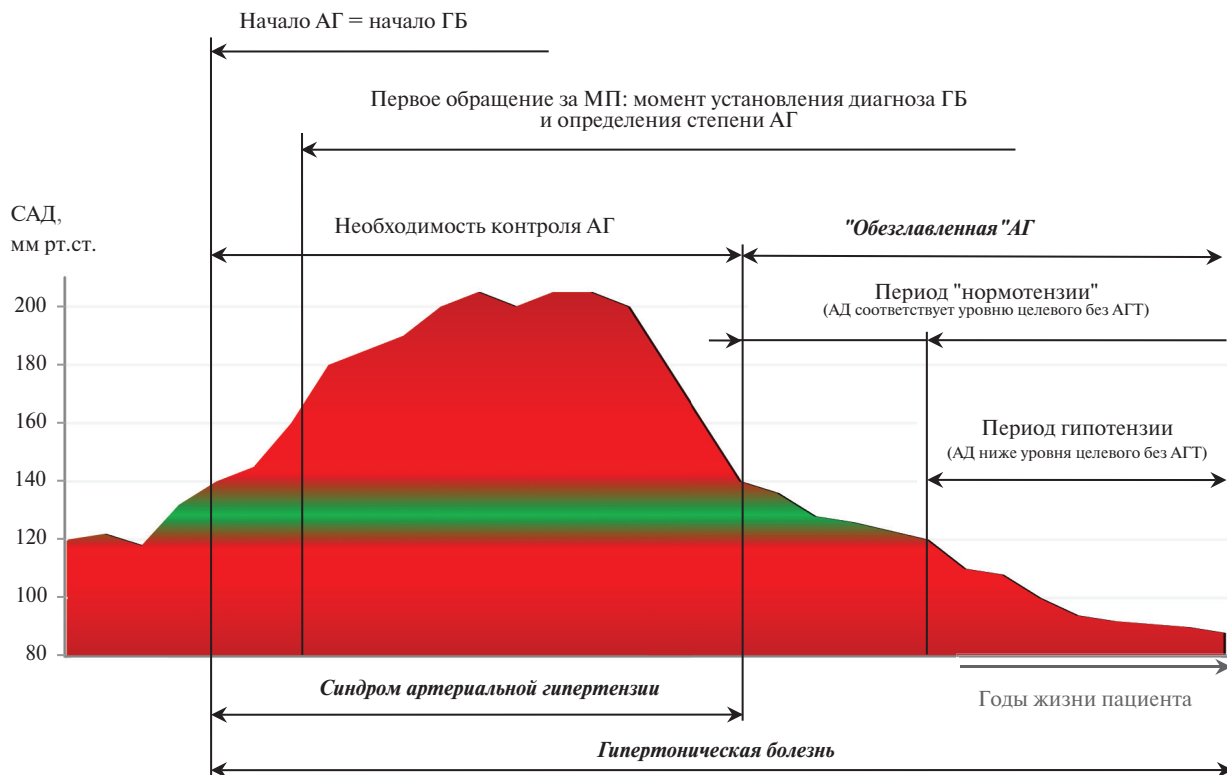


Рис. 1. Периоды АГ, «нормотензии» и гипотензии при ГБ.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, ГБ — гипертоническая болезнь, МП — медицинская помощь, САД — систолическое артериальное давление.

желудочка, которая приводит к снижению АД. Это проявляется сначала «нормализацией» АД, затем артериальной гипотензией (так называемая «обезглавленная гипертензия» [3, 4], англ.: «decapitated hypertension» [5, 6], рис. 1). В ряде случаев (например, у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда) промежуточный период «нормотензии» может отсутствовать. Данный переход сопровождается сокращением антигипертензивной терапии, как в отношении доз, так и в отношении количества препаратов.

В клинической практике разных регионов Российской Федерации при формулировке диагноза ГБ периода «обезглавленной гипертензии» врачи используют формулировку «контролируемая АГ», ссылаясь на то, что существующие клинические рекомендации ничего иного им не предлагают. Действительно, клинические рекомендации «АГ у взрослых» [1] посвящены ведению пациентов с синдромом АГ и не распространяются на обсуждаемую ситуацию, а клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)» [7] не отражают проблемы формулировки диагноза ГБ.

По мнению авторов, в этот период не может идти речь о «контролируемой АГ» — синдрома АГ уже нет, препараты с антигипертензивным действием назначены не по поводу АГ, а в режиме лечения ХСН [7],

здесь их способность снижать АД — не *прямой* фармакологический эффект, а *побочный* (поэтому говорят о «максимально переносимых дозах»). По сути, ситуация с АД снова вышла из-под контроля (сейчас нет эффективных способов длительно и безопасно повышать систолическое АД у таких пациентов до нормотензивного уровня). Следует подчеркнуть, что переход АГ в «нормотензию»/гипотензию у пациента с ГБ не означает завершения ГБ как хронического заболевания (рис. 1) — она продолжает иметь место в виде гипертензивного поражения сердца.

Таким образом, врачу необходимо предложить корректный инструмент отражения в диагнозе ГБ в отсутствие синдрома АГ. Можно возразить, что данная клиническая ситуация не вынесена в отдельную рубрику ни в 10-м, ни в 11-м пересмотре Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, поэтому не влияет на статистическую разработку АГ. Однако, во-первых, если российскому медицинскому сообществу предлагается классификация по уровню АГ [1], то оптимально, чтобы она была *полная* и корректно отражала все потенциальные ситуации. Пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка в клинической практике существенное количество, соответственно случаи «обезглавленной АГ» совсем не

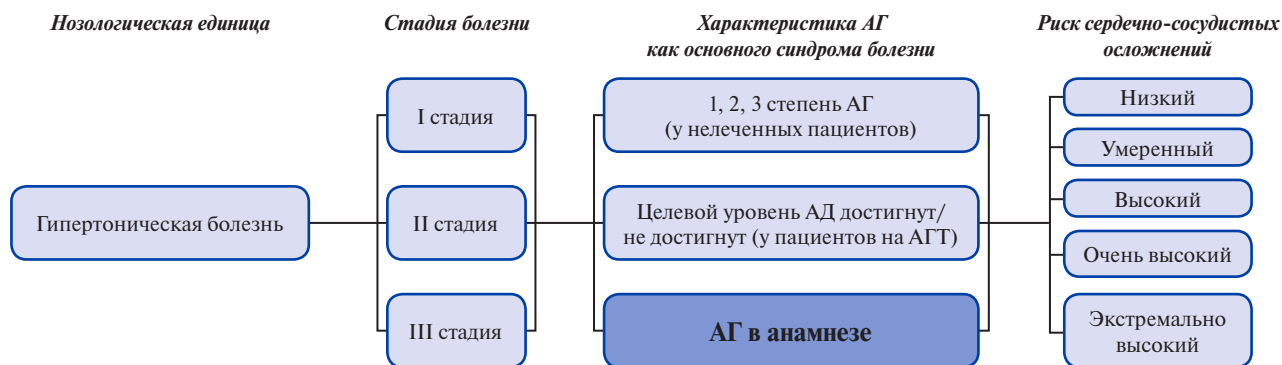


Рис. 2. Схема формулировки диагноза ГБ.

Примечание: темным фоном выделена предлагаемая авторами классификационная единица.

Сокращения: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия.

редкость. Во-вторых, формулировки "контролируемая АГ"/"целевой уровень АД достигнут" предполагают, что АГ контролируют, т.е. ведут такого пациента согласно клиническим рекомендациям "АГ у взрослых" [1], тогда как этого не происходит ("ответственные" клинические рекомендации в этот период — "ХСН" [7]), что может быть поводом для проблем с оценкой качества медицинской помощи.

В качестве предлагаемого термина для диагноза были рассмотрены следующие варианты:

1) Исторический термин "обезглавленная АГ". Является образным, запоминающимся, дает понимание клинической ситуации, используется в научных публикациях [3-6]. Однако, по мнению авторов, ввиду неблагозвучности термина он не может рассматриваться как оптимальный в официальной медицинской документации;

2) "Период артериальной гипотензии". С одной стороны, отражает суть проблемы, но с другой, мы не сможем использовать этот термин, когда при прогрессировании ХСН АД проходит период "нормального" уровня (рис. 1). Дополнительное дробление периодики ГБ на "нормотензию" и "гипотензию" не повлияет серьезно на тактику (в обоих случаях уже не используются клинические рекомендации "АГ у взрослых" [1]), но осложнит работу врачей поиском точки перехода нормотензии в гипотензию на фоне приема препаратов с влиянием на АД.

3) "АГ в анамнезе". На наш взгляд, этот термин корректно отражает обсуждаемый период ГБ, позволяет вынести в диагноз ГБ как хроническое заболевание, но при этом обосновывает неприемлемость использования в этот период схем для лечения АГ и сложности с назначением максимальных доз ряда препаратов для лечения ХСН.

Заключение

Таким образом, предлагаем расширить классификацию АГ в схеме диагноза ГБ за счет добавления термина "АГ в анамнезе" (рис. 2).

Примеры (сокращенные) формулировки диагноза:

Клиническая ситуация, когда основной причиной систолической дисфункции левого желудочка является инфаркт миокарда; синдрома АГ в настоящее время у пациента нет (гипотензия), но патогенетическую роль ГБ диагноз отражает:

Основное заболевание: ИБС: Постинфарктный кардиосклероз (передний с формированием зубца Q инфаркт миокарда, дата).

Фоновое заболевание: ГБ III стадии, АГ в анамнезе, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий.

Осложнение основного заболевания: Хроническая сердечная недостаточность... (дать полную характеристику).

Сопутствующие заболевания: ...

Клиническая ситуация, когда к систолической дисфункции левого желудочка привела длительная тяжелая АГ без развития ИБС. Этиологическая роль ГБ отражена в диагнозе, однако даже при таком основном заболевании отсутствие антигипертензивной терапии вопросов не вызывает:

Основное заболевание: ГБ III стадии, АГ в анамнезе, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий.

Осложнение основного заболевания: Хроническая сердечная недостаточность... (дать полную характеристику).

Сопутствующие заболевания: ...

Данная статья носит дискуссионный характер. Авторы приглашают к обсуждению целесообразности предложенного подхода и частных вопросов его применения.

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

Литература/References

1. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN GUEWLU.
2. Lang GF. Gipertonicheskaya bolezni'. M.: Medgiz; 1950. 496 p. (In Russ.) Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз; 1950. 496 с.
3. Tareyev EM. Vnutrenniye bolezni. M.: Medgiz; 1951. 952 p. (In Russ.) Тареев Е.М. Внутренние болезни. М.: Медгиз; 1951. 952 с.
4. Zelenin VF. Bolezni serdechno-sosudistoy sistemy. M.: Medgiz; 1956. 332 p. (In Russ.) Зеленин В.Ф. Болезни сердечно-сосудистой системы. М.: Медгиз; 1956. 332 с.
5. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. JACC Heart Fail. 2017;5(8):543-51. doi:10.1016/j.jchf.2017.04.012.
6. Ventura HO, Messerli FH, Lavie CJ. Observations on the blood pressure paradox in heart failure. Eur J Heart Fail. 2017;19(7):843-5. doi:10.1002/ehf.818.
7. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162.

Показатели артериальной жесткости и суточного профиля артериального давления у женщин с раком молочной железы до и после химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом

Саталкина Т. С., Бродская Т. А., Гельцер Б. И., Котельников В. Н.

Цель. Оценка параметров артериальной ригидности и суточного профиля артериального давления (АД) при раке молочной железы (РМЖ) у женщин с нормотонзией, маскированной артериальной гипертензией (МАГ) и гипертонической болезнью (ГБ) до и после химиотерапии (ХТ) комбинацией доксорубина и циклофосфамида.

Материал и методы. В исследовании участвовали 158 женщин с впервые установленным РМЖ IIA-IIIА стадий. До начала ХТ больные были разделены на 2 группы, первую из которых составили 109 женщин с нормальным клиническим АД, а вторую — 49 с ранее диагностированной ГБ 1-2 стадии. До начала ХТ и через 7-14 дней после ее окончания проводили суточное мониторирование АД (СМАД) и неинвазивную артериографию. Анализировали среднесуточный уровень систолического АД (СрСАД) и диастолического АД (СрДАД), вариабельность, индекс времени САД и ДАД, степень их ночного снижения и величину утреннего подъема. Определяли скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте, индекс аугментации (ИА), центральное САД, пульсовое давление, индексы систолической, диастолической площади и их отношение.

Результаты. По результатам СМАД, проведенного перед началом ХТ, среди обследованных с нормальным уровнем клинического АД были выделены две подгруппы. Первая объединяла 55 (50,5%) женщин с нормотонзией, вторая — 54 (49,5%) с впервые выявленной МАГ. Общим трендом модификации СМАД после ХТ являлось снижение СрСАД и СрДАД, их избыточная вариабельность и тенденция к тахикардии. ХТ на основе доксорубина и циклофосфамида ассоциируется с увеличением показателей СРПВ и ИА у обследованных всех групп, свидетельствующее о повышении артериальной жесткости. Указанные изменения были более выраженными при коморбидности РМЖ с МАГ и ГБ.

Заключение. У женщин с РМЖ комплексная оценка суточного профиля АД и ригидности артериального русла, скорости клубочковой фильтрации и фракции выброса миокарда левого желудочка является информативным инструментом для своевременного выявления признаков васкулотоксичности ХТ и предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: рак молочной железы, васкулотоксичность, химиотерапия, артериальная ригидность.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия.

Саталкина Т. С. — аспирант, Школа медицины и наук о жизни, Департамент клинической медицины, ORCID: 0000-0002-5192-4911, Бродская Т. А. — д.м.н., профессор, Школа медицины и наук о жизни, Департамент клинической медицины, ORCID: 0000-0002-9836-6339, Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. Российской академии наук, зам. директора по научной работе, Школа медицины и наук о жизни, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Котельников В. Н.* — д.м.н., профессор, Школа медицины и наук о жизни, Департамент клинической медицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 671235@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, Вр — вариабельность, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ЗНО — злокачественные новообразования, ИА — индекс аугментации, ИВ — индекс времени, ИПД — индекс диастолической площади, ИПС — индекс систолической площади, МАГ — маскированная артериальная гипертензия, РМЖ — рак молочной железы, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СрДАД — средний уровень диастолического артериального давления, СрСАД — средний уровень систолического артериального давления, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХТ — химиотерапия.

Рукопись получена 25.04.2024

Рецензия получена 17.06.2024

Принята к публикации 10.09.2024



Для цитирования: Саталкина Т. С., Бродская Т. А., Гельцер Б. И., Котельников В. Н. Показатели артериальной жесткости и суточного профиля артериального давления у женщин с раком молочной железы до и после химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):5920. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5920. EDN WSAFNU

Arterial stiffness and 24-hour blood pressure profile in women with breast cancer before and after chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide

Satalkina T. S., Brodskaya T. A., Geltser B. I., Kotelnikov V. N.

Aim. To evaluate arterial stiffness and 24-hour blood pressure (BP) profile in breast cancer (BC) in women with normotension, masked hypertension (MH) and primary hypertension (HTN) before and after chemotherapy (CT) with a combination of doxorubicin and cyclophosphamide.

Material and methods. The study involved 158 women with newly diagnosed stage IIA-IIIА BC. Before chemotherapy, the patients were divided into 2 groups. The first group included 109 women with normal clinical BP, and the second group included 49 women with previously diagnosed stage 1-2 HTN. Before chemotherapy and 7-14 days after its completion, 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) and noninvasive arteriography were performed. The mean 24-hour systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP), variability, time indices of SBP and DBP, their nighttime decrease and morning rise were analyzed. The pulse wave velocity (PWV) in the aorta, augmentation index (AI), central systolic BP, pulse pressure, systolic and diastolic area indices and their ratio were determined.

Results. According to ABPM conducted before the start of chemotherapy, two subgroups were identified among the examined patients with normal clinical BP. The first group included 55 (50,5%) women with normotension, while the second group — 54 (49,5%) women with newly diagnosed MH. The general trend of ABPM modification after chemotherapy was a decrease in mean 24-hour SBP and DBP, their excessive variability and a tendency towards tachycardia. Doxorubicin and cyclophosphamide-based chemotherapy is associated with an increase in PWV and AI in all groups of subjects, indicating an increase in arterial stiffness. These changes were more pronounced in the case of comorbidity of BC with MH and primary HTN.

Conclusion. In BC women, a comprehensive assessment of the 24-hour BP profile and arterial stiffness, glomerular filtration rate and left ventricular myocardial ejection fraction is an informative tool for the timely detection of chemotherapy vascular toxicity and the prevention of adverse cardiovascular events.

Keywords: breast cancer, vascular toxicity, chemotherapy, arterial stiffness.

*Corresponding author:
671235@mail.ru

Relationships and Activities. The work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the project FZNS-2023-0010 of the State Assignment of Far Eastern Federal University.

Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia.

Satalkina T.S. ORCID: 0000-0002-5192-4911, Brodskaya T.A. ORCID: 0000-0002-9836-6339, Geltser B.I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Kotelnikov V.N.* ORCID: 0000-0001-5830-1322.

Received: 25.04.2024 **Revision Received:** 17.06.2024 **Accepted:** 10.09.2024

For citation: Satalkina T.S., Brodskaya T.A., Geltser B.I., Kotelnikov V.N. Arterial stiffness and 24-hour blood pressure profile in women with breast cancer before and after chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):5920. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5920. EDN WSAFMU

Ключевые моменты

- У женщин с впервые выявленным раком молочной железы (РМЖ) после адъювантной химиотерапии (ХТ) доксорубицином и циклофосфамидом фиксируются изменения суточного профиля артериального давления, зависящие от его исходного уровня.
- После ХТ доксорубицином и циклофосфамидом у больных РМЖ регистрируется увеличение артериальной жесткости, которое было более заметным при коморбидности РМЖ с маскированной артериальной гипертензией и гипертонической болезнью. Указанные изменения свидетельствуют о структурно-функциональной перестройке артериального русла.
- Неинвазивная артериография и суточное мониторирование артериального давления являются информативными инструментами для оценки признаков васкулотоксичности ХТ у женщин с РМЖ.

Распространенность рака молочной железы (РМЖ) у женщин преобладает среди всех злокачественных новообразований (ЗНО), составляя 21,2%. Постоянное совершенствование технологий ранней диагностики и лечения РМЖ способствует увеличению безрецидивной и общей выживаемости, уровень которой у женщин с РМЖ за последние 40 лет вырос с 40% до 78% [1]. Вместе с тем появляется все больше публикаций, указывающих на ограничение эффективности применения противоопухолевых препаратов, обусловленное их кардиоваскулярной токсичностью, которая чаще всего представлена сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца, нарушением сердечного ритма, поражением артериальных и венозных бассейнов [2]. Показано, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), индуцированные проведением комплексной противоопухолевой терапии, являются основной причиной смертности у 15,9% женщин

Key messages

- In women with newly diagnosed breast cancer (BC), after adjuvant chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, changes in the 24-hour blood pressure profile (DBP) are recorded, depending on its initial level.
- After chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, an increase in arterial stiffness is recorded in patients with BC, which was more noticeable in the comorbidity of BC with masked hypertension and primary hypertension. These changes indicate a structural and functional arterial system restructuring.
- Noninvasive arteriography and 24-hour blood pressure monitoring are informative tools for assessing signs of chemotherapy vascular toxicity in BC women.

с РМЖ, что сопоставимо с уровнем смертности от прогрессирования РМЖ (15,1%) [3].

Препараты, применяемые для лечения РМЖ, характеризуются высокой сердечно-сосудистой токсичностью. К ним относятся антрациклиновые антибиотики (доксорубицин), блокаторы человеческого эпидермального фактора роста 2, алкилирующие агенты (циклофосфамид) и таксаны (доцетаксел, паклитаксел) [4]. В последние годы основное внимание исследователей было сосредоточено на анализе различных клиничко-патогенетических аспектов кардиотоксичности этих препаратов, в то время как механизмы их воздействия на сосудистую систему были изучены в меньшей степени. Одним из наиболее частых проявлений васкулотоксичности химиотерапии (ХТ) является возникновение "новой" или дестабилизация исходной АГ путем прямого повреждения и дисфункции клеток эндотелия [5]. Эндотелиальная дисфункция является ранним маркером атеросклеротического повреждения артерий, повышающего риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, связанных с развитием инфаркта миокарда и инсульта.

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели у женщин с РМЖ до и после ХТ, Ме (95% ДИ)

Показатель	До проведения ХТ	После проведения ХТ	p-value
ИМТ, кг/м ²	25,5 [23; 27,4]	24,8 [23,8; 25,9]	p=0,072
ОХС, ммоль/л	4,7 [4,4; 5,1]	5,4 [4,8; 5,6]	p=0,041
Глюкоза, ммоль/л	4,2 [3,9; 4,5]	4,4 [4,2; 4,7]	p=0,086
Эритроциты, 10 ⁹ /л	4,3 [4,1; 4,5]	3,9 [3,6; 4,3]	p=0,043
Гемоглобин, г/л	123,4 [120,5; 126,2]	115,7 [109,1; 117,4]	p=0,037
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,3 [4,9; 5,6]	4,2 [3,7; 4,5]	p=0,0033
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	89,7 [87,3; 93,6]	91,7 [88,6; 93,1]	p=0,12
ФВ ЛЖ, %	66,8 [65,1; 68,4]	56,4 [54,2; 61,4]	p=0,029
Табакокурение, %	12	7	p=0,0021
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, %	69	69	

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХТ — химиотерапия.

Ранняя верификация признаков васкулотоксичности, связанной с ХТ, открывает возможности для разработки эффективных методов ее профилактики и снижения распространенности кардиоваскулярных осложнений. Согласно данным ряда исследований, к таким признакам можно отнести избыточную жесткость артерий, обладающую прогностическим значением в отношении смертности от кардиоваскулярных причин при проведении ХТ. Доксорубин широко применяется в лечении РМЖ, а его влияние на повышение артериальной жесткости подтверждено рядом исследований [6, 7]. Препарат алкилирующего действия — циклофосфамид, применяемый в комбинации с доксорубином, также обладает васкулотоксичностью за счет окислительного повреждения эндотелиальных клеток [8]. Тем не менее в настоящее время отсутствуют данные об особенностях реализации васкулотоксичного потенциала этих препаратов у женщин с РМЖ при различном исходном уровне артериального давления (АД).

Цель исследования состояла в оценке параметров артериальной ригидности и суточного профиля АД при РМЖ у женщин с нормотензией, маскированной АГ (МАГ) и гипертонической болезнью (ГБ) до и после ХТ комбинацией доксорубина и циклофосфамида.

Материал и методы

В исследование были включены 154 женщины с верифицированным по данным гистологического исследования диагнозом РМЖ IIA-IIIa стадии, которые проходили обследование и лечение в ГБУЗ "Приморский краевой онкологический диспансер". Исследование соответствовало стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. Работа была одобрена этическим комитетом Дальневосточного Федерального университета (протокол № 1 от 09.12.2021). Критерии включения в исследование:

впервые диагностированный РМЖ IIA-IIIa стадии, назначение адъювантной ХТ доксорубином и циклофосфамидом, возраст ≥18 лет, наличие информированного согласия. Критерии исключения: метастатический РМЖ, ХТ в анамнезе по поводу ЗНО других локализаций, наличие сопутствующих заболеваний (цереброваскулярной патологии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, симптоматической АГ, эндокринных заболеваний), беременность и период лактации.

До начала ХТ больные были разделены на 2 группы, в первую из которых вошли 109 женщин с нормальным или высоким нормальным "офисным" АД, в анамнезе которых отсутствовали зафиксированные эпизоды повышения АД. Вторую группу составили 45 больных с ранее диагностированной ГБ I-2 стадии с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE 2, получающие стандартную гипотензивную терапию, отвечающую принципам лечения данной категории больных [9]. Всем пациенткам выполнено оперативное лечение РМЖ с последующим назначением 4 курсов ХТ на основе комбинации доксорубина (60 мг/м²) и циклофосфамида (600 мг/м²), средняя продолжительность которой составляла 3 мес. До начала ХТ и через 7-14 дней после ее окончания больным проводили суточное мониторирование АД (СМАД) на регистраторе ИАД-01-1 "Валента" (Россия) и неинвазивную артериографию на артериографе TensioClinic с программным обеспечением TensioMed (Венгрия). СМАД выполнялось в течение 24 ч, начиная с 9-10 утра. Интервалы между измерениями составляли 15 мин днем и 30 мин ночью. Анализировали следующие показатели: средний уровень систолического АД (СрСАД) и диастолического АД (СрДАД) за сутки, вариабельность (Vp) САД и ДАД, индекс времени (ИВ) САД и ДАД, степень их ночного снижения и величину утреннего подъема. Анализировали следующие показатели артериальной жесткости: скорость распространения пульсовой вол-

Таблица 2

Показатели суточного профиля АД у женщин с РМЖ до и после ХТ (Ме, 95% ДИ)

Показатели		Больные РМЖ			p-value
		Нормотензия (n=55)	МАГ (n=54)	ГБ (n=49)	
СрСАД сутки, мм рт.ст.	До ХТ	124 [122; 126]	135 [133; 138]	133 [135; 141]	p _{1,2} =0,03;
	После ХТ	117,7 [115,6; 122,3]	126,4 [122,7; 128, 8]	128,4 [126,5; 130,8]	p _{3,4} <0,0001; p _{5,6} =0,021
СрДАД сутки, мм рт.ст.	До ХТ	72 [68; 74]	86,4 [84; 91]	79,4 [73; 82]	p _{1,2} =0,045;
	После ХТ	69,2 [67,9; 73,2]	75,7 [72,3; 77,1]	76,1 [73,6; 78,4]	p _{3,4} <0,0001; p _{5,6} =0,062
ИБ САД сутки, %	До ХТ	13 [10; 15]	27,9 [25; 29]	26,5 [23; 28]	p _{1,2} =0,59;
	После ХТ	11,8 [9,7; 12,3]	16,2 [12,4; 19,8]	18,6 [15,4; 20,5]	p _{3,4} <0,0001; p _{5,6} =0,008
ИБ ДАД сутки, %	До ХТ	9,3 [7; 16]	25,2 [23; 43]	19,4 [16; 36]	p _{1,2} =0,8;
	После ХТ	8,1 [6,8; 10,5]	17,3 [14,8; 19,3]	15,2 [12,6; 17,2]	p _{3,4} =0,0067; p _{5,6} =0,055
Вр САД сутки, мм рт.ст.	До ХТ	8,2 [7; 12]	19,6 [14; 21]	20,7 [15; 23]	p _{1,2} =0,064;
	После ХТ	10,5 [9,1; 13,2]	25,2 [21,4; 28,5]	25,7 [22,6; 28,3]	p _{3,4} =0,032; p _{5,6} =0,043
Вр ДАД сутки, мм рт.ст.	До ХТ	6,1 [5; 10]	15,4 [11; 17]	15,3 [11; 19]	p _{1,2} =0,057;
	После ХТ	8,4 [6,2; 10,6]	22,1 [18; 25,6]	13,3 [11,2; 16,1]	p _{3,4} =0,021; p _{5,6} =0,14
СНС САД, %	До ХТ	15,8 [12; 17]	8,4 [6; 10]	9 [7; 10]	p _{1,2} =0,91;
	После ХТ	14,3 [11,5; 15,7]	10,1 [8,2; 12,6]	11,2 [9,4; 14,1]	p _{3,4} =0,27; p _{5,6} =0,052
СНС ДАД, %	До ХТ	11,3 [9; 13]	9,4 [7; 11]	10,6 [10; 12]	p _{1,2} =0,71;
	После ХТ	12,5 [10,3; 15,2]	8,3 [6,7; 11,9]	11,1 [9,4; 13,3]	p _{3,4} =0,64; p _{5,6} =0,7
ВУП САД, мм рт.ст.	До ХТ	24,5 [22; 26]	29,7 [27; 31]	38,2 [36; 40]	p _{1,2} =0,064;
	После ХТ	20,5 [18,6; 22,4]	28,5 [26,4; 30,7]	29,7 [26,6; 32,1]	p _{3,4} =0,52; p _{5,6} =0,006
ВУП ДАД, мм рт.ст.	До ХТ	10,2 [9; 11]	16,2 [16; 19]	15,7 [13,8; 18]	p _{1,2} =0,96;
	После ХТ	11,7 [10,1; 13,4]	15,2 [10,7; 18,6]	13,8 [10,9; 16,4]	p _{3,4} =0,85; p _{5,6} =0,34
Среднее ЧСС за сутки, уд./мин	До ХТ	66,3 [64,2; 68,5]	69,5 [68,1; 72,9]	65,3 [62,7; 71,2]	p _{1,2} =0,0002;
	После ХТ	86,4 [82,8; 91,7]	88,6 [85,4; 93,2]	82,3 [78,7; 85,6]	p _{3,4} =0,0015; p _{5,6} <0,0001

Примечание: p_{1,2} — достоверность различий показателей СМАД у больных с нормотензией до и после ХТ; p_{3,4} — в группе МАГ до и после ХТ; p_{5,6} — в группе ГБ до и после ХТ.

Сокращения: АД — артериальное давление, Вр — вариабельность, ВУП — величина утреннего подъема, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБ — индекс времени, МАГ — “маскированная” артериальная гипертензия, РМЖ — рак молочной железы, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СНС — степень ночного снижения, СрДАД — среднесуточный уровень диастолического артериального давления, СрСАД — среднесуточный уровень систолического артериального давления, ХТ — химиотерапия, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ны (СРПВ) в аорте, индекс аугментации (ИА), центральное САД, пульсовое давление, индексы систолической и диастолической площади (ИПС, ИПД), характеризующие объемно-временное соотношение перфузии коронарных артерий в периоды систолы и диастолы. Определялась разница между периферическим и центральным САД (ΔСАД). Значения параметров определялись как оптимальные (ИА <-30%; СРПВ <7,0 м/с), нормальные (ИА от -30 до -10%; СРПВ 7,0-10 м/с), повышенные (ИА от -10 до 10%; СРПВ 10-12 м/с), патологические (ИА >10%; СРПВ >12 м/с). Всем обследованным определяли показатель скорости клубочковой фильтрации и проводили эхокардиографию по стандартной методике.

Проверка статистических гипотез методом Шапиро-Уилка демонстрировала отклонение распределения признаков от нормального. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью описательных методов статистики: Ме и их 95% доверительных интервалов (ДИ), непараметрического теста Манна-Уитни. ДИ рассчитывали методом бутстреп (bootstrap). Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициента Спирмена. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты

Оценка клинико-лабораторных данных до и после ХТ указывала на неравнозначное влияние комби-

Таблица 3

Показатели неинвазивной артериографии у женщин с РМЖ до и после проведения ХТ (Ме, 95% ДИ)

Показатели		РМЖ			p-value
		Нормотензия (n=55)	МАГ (n=54)	ГБ (n=49)	
СРПВ, м/с	До ХТ	6,4 [5,6; 6,8]	9,1 [8,6; 9,5]	10,8 [10,3; 11,2]	$p_{1,2}=0,016$; $p_{3,4}<0,0001$; $p_{5,6}=0,02$
	После ХТ	9,7 [6,7; 11,4]	12,2 [10,7; 14,9]	13,4 [10,8; 15,9]	
СРПВ >10 м/с, абс. (%)	До ХТ	1 (2%)	15 (28,5%)	17 (35,4%)	$p_{1,2}=0,7$; $p_{3,4}<0,0001$; $p_{5,6}<0,0001$
	После ХТ	2 (3%)	21 (38,9%)	27 (55,1%)	
СРПВ >12 м/с, абс. (%)	До ХТ	—	7 (14,1%)	8 (17,4%)	$p_{3,4}=0,034$; $p_{5,6}=0,005$
	После ХТ	—	10 (18,5%)	12 (24,5%)	
ИА, %	До ХТ	-35,33 [-34,73; -36,48]	9,82 [9,04; 10,52]	13,65 [12,97; 14,25]	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{3,4}=0,07$; $p_{5,6}=0,004$
	После ХТ	-9,61 [-7,32; -10,84]	11,3 [10,45; 12,57]	17,36 [14,93; 20,7]	
ПД, мм рт.ст.	До ХТ	41,1 [39,6; 41,7]	55,7 [55,3; 56,2]	53,3 [52,7; 53,8]	$p_{1,2}=0,057$; $p_{3,4}=0,051$; $p_{5,6}=0,12$
	После ХТ	45,2 [43,3; 47,9]	51,4 [50,7; 52,8]	50,8 [48,4; 53,7]	
цСАД, мм рт.ст.	До ХТ	112,6 [111,5; 113,1]	118,3 [116,8; 119,7]	115,2 [114,2; 116,7]	$p_{1,2}=0,2$; $p_{3,4}=0,015$; $p_{5,6}=0,083$
	После ХТ	110,4 [108,2; 114,3]	111,7 [108,5; 115,6]	113,7 [110,5; 117,5]	
ΔСАД, мм рт.ст.	До ХТ	10,4 [9,6; 11,2]	7,2 [5,7; 7,8]	5,45 [5,03; 5,84]	$p_{1,2}=0,46$; $p_{3,4}=0,037$; $p_{5,6}=0,042$
	После ХТ	9,2 [8,7; 10,8]	10,4 [8,2; 13,1]	9,4 [5,9; 12,7]	
ИПС, %	До ХТ	39,04 [38,56; 39,82]	46,36 [45,87; 47,42]	50,77 [49,88; 51,36]	$p_{1,2}=0,9$; $p_{3,4}=0,06$; $p_{5,6}=0,014$
	После ХТ	40,72 [39,17; 42,45]	49,25 [47,84; 52,75]	55,41 [49,43; 60,5]	
ИПД, %	До ХТ	60,96 [60,14; 61,52]	53,64 [52,78; 54,38]	49,23 [47,47; 50,63]	$p_{1,2}=0,3$; $p_{3,4}=0,17$; $p_{5,6}=0,2$
	После ХТ	58,35 [56,43; 62,56]	50,94 [48,67; 51,69]	47,96 [44,85; 50,12]	
ИПС/ИПД, усл. ед.	До ХТ	0,64 [0,25; 0,93]	0,86 [0,47; 1,42]	1,03 [0,83; 1,57]	$p_{1,2}=0,08$; $p_{3,4}<0,0001$; $p_{5,6}=0,5$
	После ХТ	0,78 [0,53; 0,88]	1,06 [0,84; 1,22]	1,14 [1,09; 1,35]	

Примечание: $p_{1,2}$ — достоверность различий в группе нормотензии до и после ХТ; $p_{3,4}$ — достоверность различий в группе МАГ до и после ХТ; $p_{5,6}$ — достоверность различий в группе ГБ до и после ХТ.

Сокращения: АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ИА — индекс аугментации, ИПД — индекс диастолической площади, ИПС — индекс систолической площади, МАГ — "маскированная" артериальная гипертензия, ПД — пульсовое давление, РМЖ — рак молочной железы, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ХТ — химиотерапия, цСАД — центральное систолическое артериальное давление, ΔСАД — разница между периферическим и центральным систолическим артериальным давлением.

нации доксорубина и циклофосфида на анализируемые параметры (табл. 1). Так, по завершении курса ХТ наблюдалось статистически значимое снижение содержания в крови уровня эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина, ассоциированное с угнетающим воздействием данных препаратов на гемопоэз. Отмечено также повышение концентрации общего холестерина в сыворотке крови, что указывает на отрицательное влияние ХТ на липидный обмен, которое может быть связано с гепатотоксичностью и нарушением метаболизма холестерина. После завершения ХТ наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка по сравнению с исходным уровнем, значение которого не выходило за пределы нормативных показателей, соответствующих сохраненной фракции выброса. Межгрупповой анализ не выявил статистически значимых различий в показателях индекса массы тела, скорости

клубочковой фильтрации и уровня глюкозы. Отмечено снижение количества курящих женщин после окончания ХТ, что, вероятно, связано с изменениями вкусовых и обонятельных ощущений, вызванными проведенной терапией, и стремлением к соблюдению здорового образа жизни, включая отказ от курения. Большинство обследованных женщин имелиотягощенную наследственность по ССЗ, что указывало на повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с предстоящей ХТ.

Согласно данным СМАД, проведенного перед началом ХТ, среди обследованных с нормальным или высоким нормальным уровнем клинического (офисного) АД были выделены две подгруппы. Первая из них объединяла 55 (50,5%) женщин с "истинной" нормотензией, вторая — 54 (49,5%) с впервые выявленной МАГ (табл. 2). Анализ показателей суточного

профиля АД на этом этапе исследования представлен нами в ранее опубликованной работе [10].

При анализе данных СМАД после завершения ХТ установлено статистически значимое снижение СрСАД и СрДАД у женщин с РМЖ и нормальным уровнем АД, а также при коморбидности РМЖ и МАГ. Среди женщин с ГБ отмечалось снижение СрСАД, однако изменений в уровне СрДАД выявлено не было. После ХТ у больных с МАГ и ГБ наблюдалось достоверное повышение Вр САД и снижение ИВ САД, а аналогичные изменения показателей Вр ДАД и ИВ ДАД фиксировались лишь у больных с коморбидностью РМЖ и МАГ. Кроме того, снижение величины утреннего подъема САД после ХТ отмечено только у пациентов с ГБ. У всех обследованных имело место увеличение частоты сердечных сокращений, что может быть связано с развитием анемии на фоне ХТ, а также с кардиотоксичностью доксорубина. Таким образом, результаты сопоставления показателей СМАД у женщин с РМЖ на различных этапах наблюдения указывают на определенные особенности их изменений после проведенной ХТ, связанные с исходным статусом кровообращения. Вместе с тем общим трендом модификации суточного профиля АД является снижение его среднесуточного уровня (за исключением СрДАД при ГБ), избыточная краткосрочная вариабельность и тенденция к тахикардии.

У больных РМЖ всех групп после ХТ фиксировалось достоверное увеличение показателей СРПВ и ИА по сравнению с исходным уровнем (табл. 3). При этом СРПВ >10 м/с имела место у 21 (38,9%) женщины с МАГ и у 27 (55,1%) — с ГБ, а СРПВ >12 м/с отмечена в 10 (18,5%) и 12 (24,5%) случаях, соответственно. Статистически значимое снижение центрального САД установлено у больных МАГ, при этом увеличение Δ САД наблюдалось как в группе МАГ, так и ГБ. Показатель ИПС был достоверно выше только среди больных с ГБ, а статистически значимое увеличение отношения ИПС/ИПД фиксировалось в группе женщин с МАГ. Корреляционный анализ показал наличие прямых взаимосвязей различной интенсивности между отдельными показателями СМАД и артериальной ригидности после проведения ХТ. Так, среди больных ГБ взаимосвязи были установлены между СРПВ и СрСАД ($r=0,57$; $p=0,028$), а также ИПС и ИВ САД ($r=0,61$; $p=0,014$). У женщин с коморбидностью РМЖ и МАГ корреляции средней силы фиксировались между ИА и Вр ДАД ($r=0,52$; $p=0,015$), СРПВ и ИВ ДАД ($r=0,54$; $p=0,037$). Менее значимые корреляционные отношения имели место между ИПС/ИПД и СрДАД ($r=0,39$; $p=0,042$). Полученные результаты могут свидетельствовать о наличии патофизиологических взаимосвязей между механизмами дисрегуляции АД и повышением жесткости центральных артерий, обусловленные влиянием ХТ.

Обсуждение

В последние годы в научных публикациях все большее внимание уделяется ранней диагностике и профилактике клинических проявлений васкуло-токсичности, связанной с применением противоопухолевой терапии при различных формах ЗНО, в т.ч. РМЖ у женщин. В ряде исследований артериальная жесткость рассматривается в качестве одного из универсальных маркеров повреждения артериального русла, индуцированного ХТ [7, 11]. Предиктивная значимость показателей артериальной ригидности, относительная простота и неинвазивность ее измерения являются важными аргументами для использования данного метода в качестве информативного инструмента, позволяющего верифицировать ранние признаки васкулотоксичности у больных РМЖ.

Результаты нашего исследования, полученные в динамике наблюдения за больными РМЖ, согласуются с результатами исследований других авторов, показавших влияние доксорубина на увеличение СРПВ, которое фиксировалось только в течение относительно короткого периода наблюдения (2–4 мес.) и было связано с нарушением эндотелий-зависимой релаксации. В более поздние сроки контроля эти изменения становились менее выраженными, что указывает на транзиторный и, возможно, адаптивный характер увеличения артериальной жесткости [12]. Следует отметить, что определение "изолированных" проявлений васкулотоксичности, опосредованных только воздействием доксорубина, затруднено, поскольку его негативные сосудистые эффекты развиваются или усугубляются на фоне воздействия индивидуальных факторов риска ССЗ: табакокурения, ожирения, атерогенной дислипидемии, наследственной предрасположенности и др. Чаще всего механизмы влияния доксорубина на повышение артериальной жесткости связывают с продуктами окислительного стресса и провоспалительными цитокинами, способствующим повреждению эндотелия. Высвобождение свободных радикалов ассоциируется с увеличением жесткости артерий за счет структурной перестройки сосудистого матрикса, связанного с изменением регуляции тонуса гладкомышечных клеток сосудов [13]. Исследования подтверждают влияние циклофосамида на сосудистую систему путем прямого воздействия на сосудистый эндотелий, однако этот препарат не был идентифицирован как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений после ХТ [8].

Необходимо отметить, что в исследовании продемонстрированы гипотензивные эффекты проводимой ХТ, которые характеризовались снижением среднесуточного АД. Помимо широко признанного токсического воздействия ХТ на эндотелиальные клетки, доксорубин влияет на функцию гладкомышечных клеток сосудов, ослабляя их сокращение.

Точные механизмы данного воздействия остаются неясными, но существуют гипотезы, свидетельствующие о снижении экспрессии $\alpha 1$ -адренергических рецепторов и прямом повреждении гладкомышечных клеток сосудов активными формами кислорода [14]. Наблюдаемый нами гипотензивный эффект может быть обусловлен также прямой кардиотоксичностью доксорубина, поскольку известно, что он ухудшает сократительную функцию сердечной мышцы и нарушает баланс кальция в миоцитах, приводя к снижению сердечного инотропизма. Одной из важных причин нарушения регуляции АД является вегетативная дисфункция, характеризующаяся токсическим воздействием доксорубина на симпатические нейроны сердца [15]. Помимо этого, снижение АД при ХТ может быть индуцировано анемическим синдромом, снижением физической активности, потерей жидкости и электролитов, связанной с рвотой и диареей. Несмотря на обнаруженные гипотензивные эффекты ХТ у женщин с РМЖ, имеются данные об отсроченных сердечно-сосудистых осложнениях в виде возникновения "новой" или дестабилизации существующей АГ. К патофизиологическим механизмам, уча-

ствующим в этих процессах, относятся ускоренное клеточное и тканевое старение, аномальное ремоделирование артерий, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и др. [5].

Ограничения исследования. К ограничениям исследования следует отнести необходимость контроля показателей СМАД и артериальной ригидности у женщин с РМЖ в динамике дальнейшего наблюдения, в т.ч. при использовании других схем ХТ.

Заключение

У женщин с РМЖ комплексная оценка суточного профиля АД и ригидности артериального русла, скорости клубочковой фильтрации и фракции выброса миокарда левого желудочка является информативным инструментом для своевременного выявления признаков васкулотоксичности ХТ и предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

Литература/References

- Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, et al. Breast Cancer Statistics, 2022. CA: a cancer journal for clinicians. 2022;72(6):524-41. doi:10.3322/caac.21754.
- Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
- Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. Breast cancer research: BCR. 2011;13(3):R64. doi:10.1186/bcr2901.
- McLaughlin M, Florida-James G, Ross M. Breast cancer chemotherapy vascular toxicity: a review of mediating mechanisms and exercise as a potential therapeutic. Vascular biology (Bristol, England). 2021;3(1):R106-R120. doi:10.1530/VB-21-0013.
- Brodskaya TA, Geltser BI, Satalkina TS, et al. Hypertension and breast cancer in women: mechanisms of comorbidity and drug iatrogenism. Arterial Hypertension. 2022;28(2):147-56. (In Russ.) Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Саталкина Т.С. и др. Артериальная гипертензия и рак молочной железы у женщин: механизмы коморбидности и лекарственной ятрогении. Артериальная гипертензия. 2022;28(2):147-56. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-147-156.
- Yushchuk EN, Medvedeva EG, Filonenko DA, et al. Particularities of arterial stiffness dynamics on the background of breast cancer chemotherapy. Terapevticheskiy Arkhiv. 2023;95(8):621-6. (In Russ.) Ющук Е.Н., Медведева Е.Г., Филоненко Д.А. и др. Особенности динамики артериальной жесткости на фоне проведения химиотерапии рака молочной железы. Терапевтический архив. 2023;95(8):621-6. doi:10.26442/00403660.2023.08.202327.
- Novo G, Di Lisi D, Manganaro R, et al. Arterial Stiffness: Effects of Anticancer Drugs Used for Breast Cancer Women. Frontiers in physiology. 2021;12:661464. doi:10.3389/fphys.2021.661464.
- Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. The Canadian journal of cardiology. 2016;32(7):852-62. doi:10.1016/j.cjca.2015.12.023.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Satalkina TS, Geltser BI, Brodskaya TA, et al. Daily blood pressure profile and cardiometabolic risk factors in women with newly diagnosed breast cancer. Arterial Hypertension. 2023;29(5):481-92. (In Russ.) Саталкина Т.С., Гельцер Б.И., Бродская Т.А. и др. Суточный профиль артериального давления и факторы кардиометаболического риска у женщин с впервые выявленным раком молочной железы. Артериальная гипертензия. 2023;29(5):481-92. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-481-492. EDN ASOZJE.
- Solomou E, Aznaouridis K, Masoura C, et al. Aortic wall stiffness as a side-effect of anti-cancer medication. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2019;17(11):791-9. doi:10.1080/14779072.2019.1691528.
- Schneider C, González-Jaramillo N, Marcin T, et al. Time-dependent effect of anthracycline-based chemotherapy on central arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:873898. doi:10.3389/fcvm.2022.873898.
- Bosman M, Boen H, Franssen C, et al. Doxorubicin induces measurable vascular toxicity: assessment in a clinical and preclinical study. Cardiovascular Research. 2022;118(Issue Supplement_1, June 2022, cvac066.181). doi:10.1093/cvr/cvac066.181.
- Bosman M, Krüger DN, Favere K, et al. Doxorubicin Impairs Smooth Muscle Cell Contraction: Novel Insights in Vascular Toxicity. Int J Mol Sci. 2021;22(23):12812. doi:10.3390/ijms222312812.
- Afonso AI, Amaro-Leal Â, Machado F, et al. Doxorubicin Dose-Dependent Impact on Physiological Balance-A Holistic Approach in a Rat Model. Biology. 2023;2(7):1031. doi:10.3390/biology12071031.

Липопротеин(а) как фактор тяжести сосудистых катастроф у пациентов, перенесших ишемический инсульт, с артериальной гипертензией 3 стадии и мультифокальным атеросклерозом

Веденская С. С., Смоленская О. Г.

Цель. Выявить особенности липидного спектра, системы коагуляционного гемостаза, маркеров воспаления и тяжести неврологического статуса у пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ) и имеющих повышенный уровень липопротеина(а) (Лп(а)).

Материал и методы. В исследование включены 109 больных (средний возраст $53,7 \pm 7,76$ года), перенесших ИИ, с мультифокальным атеросклерозом (МФА) и артериальной гипертензией (АГ) 3 стадии. В зависимости от уровня Лп(а) пациенты были распределены на 2 группы. В группе 1 у 85 пациентов (78%) уровень Лп(а) составил ≤ 50 мг/дл, в группе 2 у 24 пациентов (22%) — выше 50 мг/дл. Всем пациентам определяли показатели липидного спектра, гемостаза, уровень высокочувствительного С-реактивного белка и интерлейкина-6.

Результаты. Целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности $< 1,4$ ммоль/л не был достигнут ни в одной группе, при этом все показатели липидного спектра не отличались между группами. Параметры глобальных тестов системы гемостаза (скорость роста сгустка, размер сгустка) были значимо выше у пациентов с уровнем Лп(а) > 50 мг/дл. В этой группе также выше был уровень интерлейкина-6 ($119,9$ пг/мл vs $7,4$ пг/мл, $p < 0,01$) и тяжесть инсульта по шкале инсульта Национального института здравоохранения ($5,7$ балла vs $3,3$ балла, $p < 0,01$).

Заключение. Повышенный уровень Лп(а) у пациентов с АГ и МФА, перенесших ИИ, является фактором риска, оказывающим влияние на тяжесть неврологических проявлений ИИ и связанным с развитием гиперкоагуляции и воспаления. Варианты лечения, направленные на повышенный уровень Лп(а), ограничены, поэтому необходимо раннее выявление и своевременная коррекция модифицируемых факторов риска.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемический инсульт, липопротеин(а), воспалительные маркеры.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия.

Веденская С. С.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, ORCID: 0000-0001-5219-9216, Смоленская О. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, ORCID: 0000-0002-0705-6651.

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

АГ — артериальная гипертензия, ИИ — ишемический инсульт, ИЛ-6 — интерлейкин-6, Лп(а) — липопротеин(а), МФА — мультифокальный атеросклероз, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, NIHSS — шкала инсульта Национального института здравоохранения.

Рукопись получена 24.01.2025

Рецензия получена 03.02.2025

Принята к публикации 24.02.2025



Для цитирования: Веденская С. С., Смоленская О. Г. Липопротеин(а) как фактор тяжести сосудистых катастроф у пациентов, перенесших ишемический инсульт, с артериальной гипертензией 3 стадии и мультифокальным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):6279. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6279. EDN BZPBVQ

Lipoprotein(a) as a factor in the severity of vascular events in patients with ischemic stroke, stage 3 hypertension and multifocal atherosclerosis

Vedenskaya S. S., Smolenskaya O. G.

Aim. To identify the features of lipid profile, coagulation system, inflammation markers and the severity of neurological status in patients with ischemic stroke (IS) and elevated lipoprotein(a) (Lp(a)).

Material and methods. The study included 109 patients (mean age $53,7 \pm 7,76$ years) with ischemic stroke, multifocal atherosclerosis (MFA) and stage 3 hypertension (HTN). Depending on the Lp(a) level, the patients were divided into 2 groups. In group 1, 85 patients (78%) had Lp(a) ≤ 50 mg/dL, while in group 2, 24 patients (22%) had Lp(a) > 50 mg/dL. All patients were assessed for lipid profile, coagulation system, high-sensitivity C-reactive protein, and interleukin-6.

Results. The target low-density lipoprotein cholesterol level $< 1,4$ mmol/L was not achieved in any group, while all lipid profile parameters did not differ between the groups. Global hemostasis assay parameters (clot growth rate, clot size) were significantly higher in patients with Lp(a) levels > 50 mg/dL. This group also had higher interleukin-6 levels ($119,9$ pg/ml vs $7,4$ pg/ml, $p < 0,01$) and stroke severity according to the National Institutes of Health Stroke Scale ($5,7$ vs $3,3$, $p < 0,01$).

Conclusion. Elevated Lp(a) levels in patients with HTN and MFA who have had ischemic stroke are a risk factor that affects the severity of neurological manifestations of ischemic stroke and is associated with hypercoagulation and inflammation. Treatment options aimed at elevated Lp(a) levels are limited, so early detection and timely correction of modifiable risk factors are necessary.

Keywords: multifocal atherosclerosis, hypertension, ischemic stroke, lipoprotein(a), inflammatory markers.

Relationships and Activities: none.

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

Vedenskaya S. S.* ORCID: 0000-0001-5219-9216, Smolenskaya O. G. ORCID: 0000-0002-0705-6651.

*Corresponding author:
ssveden@yandex.ru

Received: 24.01.2025 **Revision Received:** 03.02.2025 **Accepted:** 24.02.2025

For citation: Vedenskaya S. S., Smolenskaya O. G. Lipoprotein(a) as a factor in the severity of vascular events in patients with ischemic stroke, stage 3 hypertension and multifocal atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):6279. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6279. EDN BZPBVQ

Ключевые моменты

- У пациентов, перенесших ишемический инсульт и имеющих повышенный уровень липопротеина(а) (Лп(а)), наряду с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, важное значение имеют такие факторы, как нарушения гемостаза и повышение уровня маркеров воспаления.
- Выявление этих факторов и последующая коррекция терапии поможет снизить риск жизнеугрожающих осложнений у этих пациентов.

Key messages

- In patients with ischemic stroke and elevated lipoprotein(a) (Lp(a)) levels, in addition to traditional cardiovascular risk factors, factors such as hemostasis disorders and elevated inflammatory markers are important.
- Identification of these factors and subsequent correction of therapy will help reduce the risk of life-threatening complications in these patients.

Инсульт является одной из основных причин инвалидности и смертности в Российской Федерации. Среди инсультов 25,5% составляют повторные инсульты [1], риск развития которых увеличивается до 11% в течение 1 года и 26% в течение 5 лет [2]. После перенесенного инсульта уровень смертности значительно выше, что подчеркивает важность выявления факторов риска и профилактики повторного инсульта. Среди факторов риска как первого, так и повторного церебрального события наиболее значимыми являются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, атеросклероз, сахарный диабет, курение. Однако в последние годы появляется все больше данных о вкладе системы гемостаза в развитие повторных ишемических событий. Локальная гиперкоагуляция является одной из основных причин повторного ишемического инсульта (ИИ) [3]. При этом состояние протромботической готовности наблюдается еще до появления симптомов инсульта [4]. После перенесенного инсульта в окружающей неишемизированной ткани сохраняется высокая концентрация тромбина [5], который является ключевым фактором гемостаза, опосредуя превращение фибриногена в фибрин. Кроме того, при инсульте тромбин способствует прямой клеточной токсичности, окислительному стрессу и воспалительной реакции [6]. Еще одним фактором, который может приводить к возникновению или рецидиву ИИ, является повышенный уровень липопротеина(а) (Лп(а)) [7]. Как Лп(а), так и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) являются представителями семейства ароВ-содержащих липопротеинов. Аро(а), входящий в состав Лп(а), обладает протромботической или антифибринолитической активностью, а связанные с Лп(а) окисленные фосфолипиды являются ключевыми медиаторами провоспалительных эффектов этих частиц, а также оказывают дестабилизирующее влияние в отношении атеросклеротических бляшек [8]. Несмотря на высокую распространенность, вклад повышенного уровня Лп(а)

в развитие сердечно-сосудистых осложнений остается недооцененным в клинической практике. В исследовании BIOSIGNAL установлено, что уровень Лп(а) >100 нмоль/л связан с повторным инсультом [9]. Анализ подгрупп из исследования ARIC показал более высокий риск ИИ после коррекции липидного профиля у пациентов с Лп(а) >50 мг/дл [10]. В другом исследовании не обнаружено связи между Лп(а) и ИИ у лиц, ранее перенесших сердечно-сосудистые события [11]. Повышенный Лп(а) может усиливать выработку цитокинов, таких как интерлейкины и фактор некроза опухоли, способствующих воспалению [12].

Цель: выявить особенности нарушения липидного спектра, системы коагуляционного гемостаза, маркеров воспаления и тяжести неврологического статуса у пациентов, перенесших ИИ и имеющих повышенный уровень Лп(а).

Материал и методы

В исследование включены 109 больных (средний возраст $61 \pm 7,5$ года) после перенесенного ИИ с мультифокальным атеросклерозом (МФА) и АГ 3 стадии. Средний возраст развития инсульта составил $59 \pm 7,8$ лет, при этом 17 человек (15,6%) перенесли инсульт в возрасте до 50 лет, повторные инсульты зарегистрированы у 5 человек (4,6%). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом УГМУ (протокол от 19.11.2021 № 10) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. Критерии не включения в исследование: пациенты с клиническими проявлениями атеросклеротического заболевания (ишемическая болезнь сердца и/или заболевания сосудов нижних конечностей). Кальцинированные атеросклеротические бляшки в коронарных артериях были случайной находкой при проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости по другим показаниям. У всех обследованных пациентов отсутствовали жалобы и симптомы, типичные для пора-

Таблица 1

Социально-демографические характеристики пациентов

Параметр	Группа 1 (n=85)	Группа 2 (n=24)	P
Возраст (лет)	61,5±7,4	59,2±7,8	0,29
Возраст развития инсульта (лет)	60,4±7,8	58,5±8	0,18
Инсульт в возрасте до 50 лет, n (%)	13 (15,3)	4 (16,7)	0,87
Пол: м/ж, n (%)	36 (42,4)/49 (57,6)	13 (54,2)/11 (45,8)	0,30

Примечание: данные представлены в виде М±σ.

жения коронарных артерий, всем пациентам проведена оценка предгестовой вероятности ишемической болезни сердца с полученным значением $\leq 5\%$, что предполагает отсрочку проведения дальнейших диагностических тестов. Также критерием невключения являлось наличие АГ 1-2 стадии, воспалительных заболеваний миокарда, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, геморрагического инсульта в анамнезе. Не включались пациенты с другими тяжелыми и декомпенсированными заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, врожденные и приобретенные пороки, кардиомиопатии), печени и почек, тяжелым и декомпенсированным течением эндокринных заболеваний, аутоиммунными заболеваниями, психическими заболеваниями, соматическими заболеваниями в острой стадии. Диагноз АГ устанавливали согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО, 2020) [13]. Все пациенты имели сопоставимые значения артериального давления и получали антигипертензивную терапию. Диагноз МФА устанавливался при наличии поражения двух и более артериальных бассейнов по данным ультразвукового дуплексного сканирования. В исследование включали пациентов с МФА с гемодинамически незначимыми стенозами (до 50%). Диагноз ИИ был установлен врачом-неврологом на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных неврологического статуса, инструментальных методов исследования. Тяжесть и клинический исход у пациентов с ИИ оценивались по шкале инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS) [14]. Интерпретация результатов данной шкалы по критериям Brott T, et al. [15]: 0 баллов — состояние удовлетворительное; 1-4 баллов — легкий инсульт; 5-15 баллов — инсульт средней степени тяжести; 16-20 баллов — состояние между среднетяжелым и тяжелым инсультом; 21-42 баллов — тяжелый инсульт. Анализ липидного спектра включал определение общего холестерина, ХС ЛНП, холестерина липопротеинов высокой плотности и триглицеридов. Для пациентов, включенных в наше исследование и соответствующих категории очень высокого риска [16], применяли целевой уровень ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л. Все пациенты получали гиполипидемическую терапию: 93 человека (85,3%) — в виде монотерапии,

16 человек (14,5%) — комбинацию статина и эзетимиба. На высокодозовой терапии статинами (розувастатин 20-40 мг, аторвастатин — 40-80 мг) находилось только 35 пациентов, что составило 32,1%. Уровень Лп(а) определяли иммунохемилюминесцентным методом с помощью автоматизированной модульной платформы Roche Cobas 8000 с биохимическим модулем с702, Roche Diagnostics, Швейцария (аналитическая чувствительность тест-системы: 0,83 мг/дл). В настоящее время целесообразно и возможно измерять уровень Лп(а) как в нмоль/л, так и в мг/дл [17]. В качестве нормального значения Лп(а) рассматривается уровень < 30 мг/дл или < 75 нмоль/л. Согласно рекомендациям "Нарушения липидного обмена" (РКО, 2023) уровень Лп(а) > 50 мг/дл (ему соответствует уровень Лп(а) > 125 нмоль/л) связан с повышенным сердечно-сосудистым риском (ССР). Значения 30-50 мг/дл (75-125 нмоль/л) трактуются как "серая зона". В зависимости от уровня Лп(а) все пациенты были распределены на 2 группы. У 85 пациентов (78%) (группа 1) уровень Лп(а) составил ≤ 50 мг/дл, у 24 пациентов (22%) (группа 2) Лп(а) — > 50 мг/дл. Всем пациентам определяли уровень высокочувствительного С-реактивного белка и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Для выявления нарушений гемостаза определяли стандартные показатели гемостазиограммы с помощью локальных (рутинных) тестов: протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, Д-димер, антитромбин III. Одновременно со стандартной коагулограммой выполнялся глобальный тест тромбодинамики с использованием лабораторной диагностической системы "Регистратор тромбодинамики Т-2" (ООО "ГемаКор", Москва, Россия). Все статистические анализы проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.0.1.0 версии. Нормальность распределения данных проверялась с помощью теста Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данные представлены в виде среднего арифметического (М) и среднеквадратичного отклонения (σ), если данные не соответствовали нормальному распределению, они описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1-Q3]. Для сравнения частот категориальных переменных

Таблица 2

Показатели липидного спектра у пациентов обеих групп

Параметр	Группа 1 (n=85)	Группа 2 (n=24)	P
ОХС, ммоль/л	4,4 (3,4;5,3)	4,5 (3,9;5,3)	0,91
ХС ЛНП, ммоль/л	2,6 (1,4;3,5)	2,6 (2,1;3,1)	0,67
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 (1,1;1,6)	1,5 (1,2;1,7)	0,26
ТГ, ммоль/л	1,4 (1;1,7)	1,5 (1,1;1,8)	0,57
Лп(а), мг/дл	13,1 (4,1;19,1)	79 (56,5;94)	<0,01**

Примечание: данные представлены в виде Ме (25%;75%), ** — $p<0,01$.

Сокращения: Лп(а) — липопротеин(а), ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 3

Локальные и глобальные тесты гемостаза у пациентов группы 1 и 2

Показатель	Группа 1 (n=85)	Группа 2 (n=24)	P
Локальные (рутинные) тесты			
ПТИ, %	97,8 (89,4;108,4)	101,8 (95,7;110)	0,22
МНО, усл. ед.	1 (0,96;1)	0,95 (0,9;1)	0,001**
АЧТВ, сек	26,5 (23,5;28,6)	25,6 (22,7;28,3)	0,36
Фибриноген, г/л	3,4 (2,9;3,9)	3,2 (2,6;3,6)	0,19
Д-димер, мкг/мл	0,38 (0,28;0,48)	0,37 (0,26;0,49)	0,75
Антитромбин III, %	96,6 (90,8;103,8)	103,6 (89,3;113,8)	0,03*
Глобальные (интегральные) тесты			
V, мкм/мин	28,7 (26,3;31)	30,6 (28,2;33,3)	0,03*
Плаг, мин	0,99 (0,9;1,1)	0,99 (0,83;1,1)	0,90
Vi, мкм/мин	55,8 (53,7;58,4)	57,6 (54,9;60,1)	0,72
VSt, мкм/мин	28,7 (26,3;31)	30,6 (28,2;33,3)	0,03*
CS, мкм	1142,3 (1056;1218)	1215,2 (1142;1289)	0,01*
D, усл. ед.	23335,5 (21220;25186)	23014,3 (21777;25021)	0,57

Примечание: данные представлены в виде Ме (25%;75%), * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$.

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, ПТИ — протромбиновый индекс, CS — размер фибринового сгустка, D — плотность сгустка, Плаг — время задержки роста сгустка, V — скорость роста сгустка, Vi — начальная скорость роста сгустка, VSt — стационарная скорость роста сгустка.

использовали χ -квадрат, для парного сравнения независимых выборок — U-критерий Манна-Уитни. Значение $p<0,05$ считалось значимым.

Результаты

Социально-демографические характеристики пациентов обеих групп представлены в таблице 1.

Разницы между исследуемыми группами не выявлено ни по одному параметру, однако возраст развития инсульта был ниже у пациентов группы 2. Также в этой группе была несколько выше частота развития инсульта у лиц молодого возраста.

Уровень Лп(а) <30 мг/дл регистрировался у 72 пациентов (66,1%), 30-50 мг/дл — у 13 пациентов (11,9%), 50-75 мг/дл — у 8 пациентов (7,3%), 75-100 мг/дл — у 14 (12,8%) и уровень Лп(а) >100 мг/дл — у 2 пациентов (1,8%).

Показатели липидного спектра у пациентов с АГ и МФА в зависимости от уровня Лп(а) представлены в таблице 2.

В исследуемой популяции все показатели липидного спектра не отличались между группами. Целевой уровень ХС ЛНП $<1,4$ ммоль/л не был достигнут ни в одной группе.

Показатели коагуляционного гемостаза, определенные с помощью локальных и глобальных тестов, представлены в таблице 3.

Такой показатель локальных тестов, как международное нормализованное отношение, был значимо ниже (в пределах нормальных значений), а параметры глобальных тестов системы гемостаза значимо выше у пациентов в группе 2, что свидетельствует о наличии гиперкоагуляции, несмотря на постоянный прием антиагрегантов. Скорость роста сгустка и стационарная скорость роста сгустка отражают фазу распространения свертывания, а размер сгустка — интегральную характеристику плазменного звена свертывания. Уровень антитромбина III был ниже у пациентов группы 1, не выходя за пределы референсных значений.

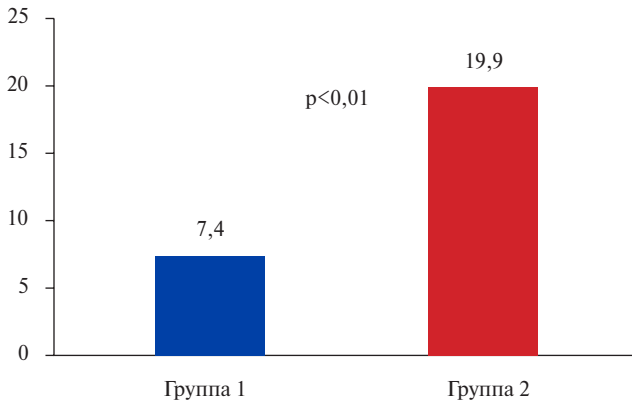


Рис. 1. Уровень ИЛ-6 в исследуемых группах (пг/мл).
Сокращение: ИЛ-6 — интерлейкин-6.

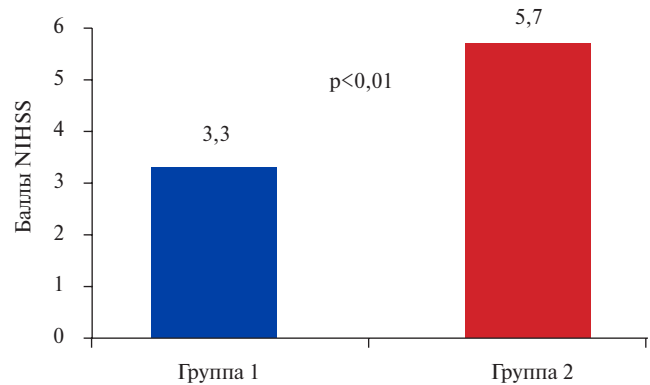


Рис. 2. Баллы по шкале NIHSS группы 1 и 2.

На рисунке 1 представлена средняя концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 у пациентов в двух исследуемых группах.

Уровень ИЛ-6 был значимо выше у пациентов с повышенным уровнем Лп(а) (19,9 пг/мл (7,1;31,4), vs 7,4 пг/мл (1,7;10,6), $p < 0,01$). По уровню высокочувствительного С-реактивного белка разницы между группами не зафиксировано.

В настоящее время шкала NIHSS является одним из наиболее часто используемых методов стратификации риска для пациентов с острым ИИ во всем мире. Баллы по шкале NIHSS у пациентов обеих групп представлены на рисунке 2.

У пациентов с повышенным уровнем Лп(а) регистрировалась более высокая балльная оценка по шкале NIHSS в сравнении с пациентами группы 1, что отражает тяжесть неврологической симптоматики.

Обсуждение

Среди пациентов, включенных в исследование и перенесших ИИ, повышенный уровень Лп(а), который является генетически обусловленным независимым фактором риска ИИ, регистрировался в 22% случаях. Дислипидемия является ключевым фактором ССР у пациентов, перенесших инсульт. В представленном исследовании показатели липидного спектра значимо не отличались между группами. Другие авторы сообщали о более высоких уровнях общего холестерина и ХС ЛНП в группах с повышенным уровнем Лп(а) [18]. Лечение пациентов с перенесенным инсультом включает гиполипидемическую терапию. Приверженность к терапии статинами после перенесенного события, как правило, выше, чем у больных с неосложненным течением АГ. Однако, независимо от уровня Лп(а), пациенты не достигали целевых уровней ХС ЛНП, что согласуется с результатами, описанными в похожих работах [19]. Высокодозовую терапию статинами получала только треть пациентов, комбинированную

терапию статин + эзетимиб — 14,5%. В настоящем исследовании выявлены нарушения системы гемостаза с тенденцией к гиперкоагуляции в группе 2, что подтверждается работами других авторов. Так, по данным Ugovšek S, et al. (2024), у пациентов с уровнем Лп(а) > 50 мг/дл были выявлены значимые изменения, характеризующие гиперкоагуляцию, при использовании как локальных, так и глобальных тестов системы гемостаза [20]. Лп(а) связывается с ингибитором пути тканевого фактора и инактивирует его, а также стимулирует экспрессию тканевого фактора моноцитами. Из-за своего структурного сходства с плазминогеном, Лп(а) ингибирует превращение плазминогена в плазмин, а также увеличивает выработку ингибитора активатора плазминогена-1 [21]. Ингибирование фибринолиза, вызванное Лп(а), может повышать риск тромбоза, который в местах разрыва бляшки сопровождается повышенным риском ИИ [22]. Лп(а) приводит к изменению структуры фибриновой сети, делая ее менее проницаемой и более устойчивой к лизису [23]. При наличии повышенного уровня Лп(а) может усиливаться выработка цитокинов и прогрессировать воспалительная реакция [24], что соответствует полученным нами результатам в отношении ИЛ-6, который был значимо выше в группе 2. У пациентов с перенесенным инсультом высокие показатели ИЛ-6 сопровождаются плохим функциональным исходом [25]. ИИ приводит к гибели нейронов, что может сопровождаться выраженным неврологическим дефицитом. У пациентов с уровнем Лп(а) < 50 мг/дл средний балл по шкале NIHSS при госпитализации составил 3,3 балла, что расценивается как легкая степень тяжести инсульта, в то время как средний балл по шкале NIHSS у пациентов с повышенным уровнем Лп(а) был значимо выше и составил 5,7 баллов. Эти данные согласуются с исследованием, в котором у пациентов с повышенным уровнем Лп(а) наблюдался более высокий балл по шкале NIHSS (5-25 баллов) [26]. Таким об-

К(а)ЖДЫЙ ПЯТЫЙ

имеет

скрытый фактор риска
сердечно-сосудистых
заболеваний

Липопротеин «а малое» —
маленькая причина
большой проблемы.

Узнайте о ней вовремя.

Распознать повышенный
риск развития сердечно-
сосудистых заболеваний
поможет анализ крови
на уровень **липопротеина(а)**.



Clarke R, et al. N Engl J Med. 2009;361(26):2518–2528.
Nordestgaard BG, Langsted A. J Lipid Res. 2016;57:1953–1975.
Tsimikas S. J Am Coll Cardiol. 2017;69(6):692–711.
Tsimikas S, et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(2):177–192.
Tsimikas S, Stroes ESG. Atherosclerosis. 2020;300:1–9.

11342851/PEL/DIG/0125/0
Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».
125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru.
Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения
медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

разом, частота встречаемости повышенного уровня Лп(а) у пациентов с перенесенным ИИ соответствовала среднепопуляционной (приблизительно, у 1 из 5 человек), при этом течение инсульта было более тяжелым у пациентов с уровнем Лп(а) >50 мг/дл, что могло быть обусловлено Лп(а)-опосредованным влиянием.

Заключение

Пациенты, перенесшие ИИ, относятся к категории очень высокого ССР. Этот риск определяется как традиционными, так и специфическими факторами, в частности, повышенным уровнем Лп(а). Повышенный уровень Лп(а) у пациентов с АГ и МФА, перенесших ИИ, является фактором рис-

ка, который может оказывать независимое влияние на тяжесть неврологических проявлений ИИ и связан с развитием гиперкоагуляции и воспаления. Учитывая разнообразные патогенетические эффекты, связанные с повышенным уровнем Лп(а), необходимо проводить исследование Лп(а) у всех пациентов после перенесенного ИИ и стремиться выявлять таких пациентов как можно раньше, чтобы обеспечить более интенсивную коррекцию других факторов ССР за счет изменения образа жизни и/или с помощью гиполипидемической терапии.

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

Литература/References

- Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, et al. Analysis of epidemiological indicators of recurrent stroke in regions of Russian Federation (On the basis of territorial and population registry 2009-2014). *Consilium Medicum*. 2016;18(9):8-11. (In Russ.) Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д. и др. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009-2014 гг.). *Consilium Medicum*. 2016;18(9):8-11.
- Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(5):1489-94. doi:10.1161/STROKEAHA.110.602615.
- de Lau LM, Leebeek FW, de Maat MP, et al. Screening for coagulation disorders in patients with ischemic stroke. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(8):1321-9. doi:10.1586/ern.10.104.
- Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesthesia and analgesia*. 2009;108(5):1433-46. doi:10.1213/ane.0b013e31819bcc9c.
- De Luca C, Colangelo AM, Alberghina L, Papa M. Neuro-Immune Hemostasis: Homeostasis and Diseases in the Central Nervous System. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:459. doi:10.3389/fncel.2018.00459.
- Pleşeru AM, Mihailă RG. The role of thrombin in central nervous system activity and stroke. *Clujul Med*. 2018;91(4):368-71. doi:10.15386/cjmed-973.
- Kosmas CE, Boussvarou MD, Papakonstantinou EJ, et al. Lipoprotein (a) and cerebrovascular disease. *J Int Med Res*. 2024;52(7):3000605241264182. doi:10.1177/03000605241264182.
- Ciffone N, McNeal CJ, McGowan MP, et al. Lipoprotein(a): An important piece of the ASCVD risk factor puzzle across diverse populations. *Am Heart J Plus*. 2023;38:100350. doi:10.1016/j.ahjo.2023.100350.
- Arnold M, Schweizer J, Nakas CT, et al. Lipoprotein(a) is associated with large artery atherosclerosis stroke aetiology and stroke recurrence among patients below the age of 60 years: results from the BIOSIGNAL study. *Eur Heart J*. 2021;42(22):2186-96. doi:10.1093/eurheartj/ehab081.
- Aronis KN, Zhao D, Hoogveen RC, et al. Associations of Lipoprotein(a) Levels With Incident Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007372. doi:10.1161/JAHA.117.007372.
- Colantonio LD, Bittner V, Safford MM, et al. Lipoprotein(a) and the Risk for Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke Events Among Black and White Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(11):e025397. doi:10.1161/JAHA.121.025397.
- van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation*. 2016;134:611-24. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- König IR, Ziegler A, Bluhmki E, et al. Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) Investigators. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke: a simple index works in patients from controlled clinical trials. *Stroke*. 2008;39(6):1821-6. doi:10.1161/STROKEAHA.107.505867.
- Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction — a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864-70.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Voevoda MI, Ezhov MV, Kononov GA, et al. New opportunities to use a lipoprotein(a) blood test in real-life clinical practice. Resolution of the expert council. *RMJ*. 2024;9:40-4. (In Russ.) Воевода М.И., Ежов М.В., Коновалов Г.А. и др. Новые возможности для реальной клинической практики при определении концентрации липопротеина(а) в крови. Резолюция экспертного совета. *РМЖ*. 2024;9:40-4. doi:10.32364/2225-2282-2024-9-7.
- Shalnova SA, Ezhov MV, Metelskaya VA, et al. Association Between Lipoprotein(a) and Risk Factors of Atherosclerosis in Russian Population (Data of Observational ESSE-RF study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(5):612-21. (In Russ.) Шальнова С.А., Ежов М.В., Метельская В.А. и др. Ассоциации липопротеида(а) с факторами риска атеросклероза в российской популяции (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(5):612-21. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-5-612-621.
- Ratajczak J, Kubica A, Pietrzykowski Ł, et al. Lipoprotein (a) and the Occurrence of Lipid Disorders and Other Cardiovascular Risk Factors in Patients without Diagnosed Cardiovascular Disease. *J Clin Med*. 2024;13(16):4649. doi:10.3390/jcm13164649.
- Ugovšek S, Rehberger Likozar A, Levstek T, et al. Haplotype of the Lipoprotein(a) Gene Variants rs10455872 and rs3798220 Is Associated with Parameters of Coagulation, Fibrinolysis, and Inflammation in Patients after Myocardial Infarction and Highly Elevated Lipoprotein(a) Values. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):736. doi:10.3390/ijms25020736.
- Emelyanchik VS, Marilovtseva OV, Khomchenkov RV, et al. Lipoprotein(a) in the diagnosis of cardiovascular risk. The values of lipoprotein(a) and apolipoprotein B in the adult population of Krasnoyarsk. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5499. (In Russ.) Емельянич В.С., Мариловцева О.В., Хомченков Р.В. и др. Липопротеин (а) в диагностике сердечно-сосудистого риска. Значения липопротеина (а) и аполипопротеина В во взрослой популяции г. Красноярск. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5499. doi:10.15829/1560-4071-2023-5499.
- Ward NC, Kostner KM, Sullivan DR, et al. Molecular, Population, and Clinical Aspects of Lipoprotein(a): A Bridge Too Far? *J Clin Med*. 2019;8(12):2073. doi:10.3390/jcm8122073.
- Boffa MB. Beyond fibrinolysis: The confounding role of Lp(a) in thrombosis. *Atherosclerosis*. 2022;349:72-81. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.009.
- Polyakova EA, Khalimov YuS, Bazhenova EA, et al. Lipoprotein(a), atherosclerosis and cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):559-65. (In Russ.) Полякова Е.А., Халимов Ю.Ш., Баженова Е.А. и др. Липопротеин(а), атеросклероз и сердечно-сосудистый риск. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):559-65. doi:10.20996/1819-6446-2024-3080.
- McCabe JJ, Walsh C, Gorey S, et al. C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Vascular Recurrence After Stroke: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Stroke*. 2023;54(5):1289-99. doi:10.1161/STROKEAHA.122.040529.
- Lange KS, Nave AH, Liman TG, et al. Lipoprotein(a) Levels and Recurrent Vascular Events After First Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017;48:36-42. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014436.

Предикторы развития рестеноза сонной артерии после каротидной эндартерэктомии

Колесова Е. П., Верховская Е. В., Ванюркин А. Г., Зайкова Е. К., Кван В. В., Калинина О. В., Чернявский М. А., Маслянский А. Л., Яковлев А. Н., Бабенко А. Ю., Конради А. О., Шляхто Е. В.

Цель. Определить предикторы рестеноза сонной артерии у пациентов после каротидной эндартерэктомии (КЭА).

Материал и методы. В исследование были включены 100 больных стенозирующим атеросклерозом сонных артерий, перенесших операцию КЭА. Объем обследования включал биохимический и клинический скрининговые тесты, компьютерную ангиографию и ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий до и после операции. Медиана наблюдения составила 1,9 лет [1,4;2,25]. В ходе проспективного наблюдения нами были отобраны пациенты с развившимся послеоперационным рестенозом и контрольная группа пациентов без рестеноза, у которых удалось получить наиболее полную информацию о характере послеоперационного течения заболевания, в т.ч. о данных ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий и конечных точках. В финальный анализ вошли 76 пациентов: 55 мужчин и 21 женщина, средний возраст 67 лет у мужчин и 66,5 лет у женщин. В зависимости от степени рестеноза пациенты были разделены на группы следующим образом: без рестеноза (0-19%), умеренный рестеноз (20-50%), значимый рестеноз (от 51%).

Результаты. Согласно результатам многофакторного регрессионного анализа, ключевыми предикторами рестеноза оказались: уровень глюкозы, коэффициент атерогенности и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Статистически значимыми параметрами, связанными с тяжестью рестеноза, явились: СКФ, уровень глюкозы, линейная скорость кровотока после операции, индекс массы тела и возраст (все лабораторные показатели оценивались перед хирургическим вмешательством). У пациентов без рестеноза наблюдались отличия по сравнению с группой с умеренным рестенозом по таким факторам, как коэффициент атерогенности, уровень фибриногена, глюкозы и протромбина, а также курению. Кроме того, группа с выраженным рестенозом проявляла значимые различия с группой без рестеноза по показателям СКФ. Показано, что частота развития рестеноза увеличивается спустя 12 мес. после оперативного вмешательства, достигая своего пика к двум годам наблюдения. Мы не выявили статистически достоверных ассоциаций вида оперативного вмешательства (классическая/эверсионная КЭА) с развитием различных послеоперационных осложнений, за исключением тромбоза в раннем послеоперационном периоде.

Заключение. Таким образом, согласно данным нашего исследования, вероятность развития рестеноза оказалась ассоциирована с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как нарушение углеводного и липидного обмена, воспаление, снижение СКФ и ожирение, и нарастает с увеличением послеоперационного периода наблюдения. Полученные данные позволяют предположить, что механизмы, лежащие в основе патогенеза рестеноза, схожи с теми, что приводят к развитию атеросклероза.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, рестеноз, предикторы.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

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

Колесова Е. П.* — к.м.н., в.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ, ORCID: 0000-

0002-1073-3844, Верховская Е. В. — клинический ординатор, ORCID: 0009-0001-8673-7198, Ванюркин А. Г. — м.н.с. НИО сосудистой и интервенционной хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-8209-9993, Зайкова Е. К. — м.н.с. НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ, ORCID: 0000-0003-0584-2330, Кван В. В. — м.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ, ORCID: 0000-0003-4636-5710, Калинина О. В. — д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины и генетики, в.н.с. НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний НЦМУ, ORCID: 0000-0003-1916-5705, Чернявский М. А. — д.м.н., зав. НИО сосудистой и интервенционной хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург, доцент кафедры факультетской хирургии с клиникой, ORCID: 0000-0003-1214-0150, Маслянский А. Л. — д.м.н., руководитель НИЛ ревматологии и иммунопатологии; Санкт-Петербургский Государственный Университет, профессор, ORCID: 0000-0003-2427-4148, Яковлев А. Н. — к.м.н., зав. НИЛ технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ, зав. НИЛ острого коронарного синдрома, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Бабенко А. Ю. — д.м.н., зав. НИО генетических рисков и персонализированной профилактики, зав. НИЛ предиабета и метаболических нарушений НЦМУ, зав. НИЛ диабетологии, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0559-697X, Конради А. О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по научной работе, зав. НИО артериальной гипертензии, зав. кафедрой организации управления и экономики здравоохранения ИМО, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Шляхто Е. В. — президент Российского кардиологического общества, академик РАН, профессор, д.м.н., генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
doctorkat82@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, ИМ — инфаркт миокарда, КЭА — каротидная эндартерэктомия, ССА — стеноз сонной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование.

Рукопись получена 24.09.2024

Рецензия получена 04.10.2024

Принята к публикации 25.11.2024



Для цитирования: Колесова Е. П., Верховская Е. В., Ванюркин А. Г., Зайкова Е. К., Кван В. В., Калинина О. В., Чернявский М. А., Маслянский А. Л., Яковлев А. Н., Бабенко А. Ю., Конради А. О., Шляхто Е. В. Предикторы развития рестеноза сонной артерии после каротидной эндартерэктомии. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):6139. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6139. EDN QNUZTD

Predictors of carotid artery restenosis after carotid endarterectomy

Kolesova E. P., Verkhovskaya E. V., Vanyurkin A. G., Zaykova E. K., Kvan V. V., Kalinina O. V., Chernyavsky M. A., Maslyansky A. L., Yakovlev A. N., Babenko A. Yu., Konradi A. O., Shlyakhto E. V.

Aim. To determine predictors of carotid artery restenosis in patients after carotid endarterectomy (CEA).

Material and methods. The study included 100 patients with stenosing carotid atherosclerosis who underwent CEA. We performed biochemical and clinical screening tests, computed tomography angiography and carotid duplex ultrasound before and after surgery. The median follow-up was 1,9 years [1,4;2,25]. During the prospective follow-up, we selected patients with postoperative restenosis and a control group of patients without restenosis with most complete data on postoperative period, including carotid duplex ultrasound and end points. The final analysis included 76 patients as follows: 55 men (mean age, 67 years) and 21 women (mean age, 66,5 years). Depending on the degree of restenosis, patients were divided into following groups: no restenosis (0-19%), moderate restenosis (20-50%), significant restenosis (from 51%).

Results. According to multivariate regression analysis, the key predictors of restenosis were glucose level, atherogenicity coefficient and glomerular filtration rate (GFR). Significant parameters associated with the severity of restenosis were GFR, glucose level, linear blood flow velocity after surgery, body mass index and age (all laboratory parameters were assessed before surgery). In patients without restenosis, differences were observed compared to the group with moderate restenosis in such factors as atherogenicity coefficient, fibrinogen, glucose and prothrombin levels, as well as smoking. In addition, the group with severe restenosis showed significant differences from the group without restenosis in GFR. The incidence of restenosis increases 12 months after surgery, reaching its peak by two years of follow-up. We did not reveal significant associations of the type of surgery (classical/eversion CEA) with various postoperative complications, with the exception of thrombosis in the early postoperative period.

Conclusion. Thus, according to our study, the likelihood of restenosis was associated with traditional risk factors for cardiovascular diseases, such as impaired carbohydrate and lipid metabolism, inflammation, decreased GFR and obesity, and raises with an increase in the postoperative follow-up period. The data obtained

suggest that the mechanisms underlying the pathogenesis of restenosis are similar to those leading to atherosclerosis.

Keywords: carotid endarterectomy, restenosis, predictors.

Relationships and activities. The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2022-301 dated April 4, 2022).

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

Kolesova E. P.* ORCID: 0000-0002-1073-3844, Verkhovskaya E. V. ORCID: 0009-0001-8673-7198, Vanyurkin A. G. ORCID: 0000-0002-8209-9993, Zaykova E. K. ORCID: 0000-0003-0584-2330, Kvan V. V. ORCID: 0000-0003-4636-5710, Kalinina O. V. ORCID: 0000-0003-1916-5705, Chernyavsky M. A. ORCID: 0000-0003-1214-0150, Maslyansky A. L. ORCID: 0000-0003-2427-4148, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Babenko A. Yu. ORCID: 0000-0002-0559-697X, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author:
doctorkat82@mail.ru

Received: 24.09.2024 **Revision Received:** 04.10.2024 **Accepted:** 25.11.2024

For citation: Kolesova E. P., Verkhovskaya E. V., Vanyurkin A. G., Zaykova E. K., Kvan V. V., Kalinina O. V., Chernyavsky M. A., Maslyansky A. L., Yakovlev A. N., Babenko A. Yu., Konradi A. O., Shlyakhto E. V. Predictors of carotid artery restenosis after carotid endarterectomy. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):6139. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6139. EDN QNUZTD

Ключевые моменты

- Развитие рестеноза после проведения каротидной эндактерэктомии является актуальной проблемой.
- Определены наиболее значимые предикторы рестеноза: дислипидемия, повышение массы тела, нарушение углеводного обмена, снижение скорости клубочковой фильтрации, а также исходно повышенный уровень фибриногена.
- Разнообразие факторов, вызывающих рестеноз, требует комплексного подхода к послеоперационному ведению пациентов, что может обеспечить более точное прогнозирование и разработку мер по предотвращению развития данного осложнения.

Стеноз сонной артерии (ССА) представляет собой клиническое состояние, характеризующееся сужением или окклюзией сонных артерий, главным образом вследствие атеросклероза. Атеросклеротические

Key messages

- The development of restenosis after carotid endarterectomy is a pressing issue.
- The following most significant predictors of restenosis have been identified: dyslipidemia, increased body weight, impaired carbohydrate metabolism, decreased glomerular filtration rate, and initially elevated fibrinogen levels.
- The variety of factors causing restenosis requires a comprehensive approach to postoperative patient management, which can ensure more accurate prediction and development of prevention measures.

бляшки (АСБ) чаще всего локализуются в области бифуркации общей сонной артерии, включая устье и луковичу внутренней сонной артерии (ВСА) [1].

ССА способен вызывать гипоперфузию головного мозга, что приводит к развитию неврологической симптоматики и повышает риск возникновения

Таблица 1

Общая характеристика участников исследования и характеристики стеноза сонных артерий

Показатель	Все	Мужчины	Женщины	p
Общие сведения и антропометрия				
Возраст на момент эпизода, годы	67,0 [62,0;72,0]	67,0 [61,7;72,5]	66,5 [62,7;69,2]	0,9
ИМТ, кг/м ²	27,7 [17,4;42,5]	27,3 [17,4;38,7]	28,6 [18,1;42,5]	0,9
Ожирение (по критерию ИМТ), n (%)	23 (28)	16 (28)	7 (29)	0,9
Курение, n (%)	22 (52)	15 (65)	7 (36)	0,001
САД, мм рт.ст.	136,5 [100;210]	137,4 [120;180]	134,5 [100;210]	0,3
ДАД, мм рт.ст.	80,56 [60;110]	81,2 [70;100]	78,9 [60;110]	0,5
Сопутствующие заболевания				
Наличие атеросклероза других локализаций, n (%)	52 (70)	37 (72)	15 (65)	0,4
Отягощенная наследственность по атеросклерозу, n (%)	26 (55)	18 (52)	8 (61)	0,4
ОНМК в анамнезе, n (%)	24 (30)	20 (35)	4 (16)	0,09
ОИМ в анамнезе, n (%)	22 (27)	14 (25)	8 (33)	0,4
ИБС, n (%)	49 (61)	34 (60)	15 (62)	0,8
АГ, n (%)	78 (97)	55 (98)	23 (95)	0,5
СД, n (%)	27 (33)	15 (26)	12 (50)	0,04
Заболевание щитовидной железы, n (%)	12 (15)	4 (7)	8 (33)	0,005
Сопутствующая терапия				
Статины до и после госпитализации, n (%)	76 (10)	55 (100)	21 (100)	1,0
Антикоагулянты после госпитализации, n (%)	11 (16)	8 (19)	3 (13)	0,054
Деагреганты после госпитализации, n (%)	37 (77)	22 (73)	15 (83)	0,832
Характеристики стеноза и АСБ до операции				
Стеноз целевой зоны до операции, %	80,2 [50,0;99,0]	81,5 [65,0;99,0]	80,4 [50,0;99,0]	0,9
Протяженная АСБ, мм	24,0 [19,0;31,2]	25,0 [19,0;33,0]	22,0 [19,5;27,0]	0,4
Кальцинированная АСБ, n (%)	45 (70)	31 (70)	14 (70)	0,8
Стабильная АСБ, n (%)	28 (43)	24 (53)	4 (20)	0,01

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛСК — линейная скорость кровотока, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет.

ишемического инсульта. Известно, что симптомный ССА ответственен примерно за 20% случаев инсульта, а ~2% взрослого населения страдают бессимптомным течением ССА [2, 3]. Общие факторы риска развития ССА включают немодифицируемые факторы риска, такие как пожилой возраст и мужской пол, а также различные модифицируемые факторы, такие как курение, низкая физическая активность, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет [4].

В настоящее время для хирургического лечения данной патологии применяются два основных подхода: открытая хирургия и эндоваскулярное вмешательство. Открытая хирургия включает в себя каротидную эндартерэктомию (КЭА), которая, в свою очередь, подразделяется на эверсионную и классическую. Классическая КЭА — это хирургическая процедура, при которой АСБ, вызывающую сужение сонной артерии, удаляют, а затем целостность артерии восстанавливают с помощью заплатки из ксеноперикарда, политетрафторэтилена или дакрона. При эверсионной КЭА ВСА отсекают в области устья с последующим её выворачиванием и удалением

АСБ [5]. Затем выполняют реимплантацию ВСА в область бифуркации. Эндоваскулярное вмешательство представляет собой баллонную ангиопластику со стентированием поражённого участка брахиоцефальной артерии.

В рекомендациях Общества сосудистой хирургии КЭА является основным вариантом хирургического лечения для симптомных пациентов со стенозом 50-99% и бессимптомных пациентов со стенозом 70-99% [6]. Несмотря на то, что КЭА считается высокоэффективной, после данного хирургического вмешательства у больных имеют место различные послеоперационные осложнения, среди которых выделяют ранние и отдаленные. Так, согласно обзору литературы, рассматривающему различные подходы к КЭА, применяемые в России, отмечается, что классическая техника чаще приводит к развитию рестеноза в отдаленные сроки, а также может быть связана с образованием аневризмы и инфекционных осложнений в области шва. В свою очередь, эверсионная методика сопряжена с повышенным риском интраоперационного тромбоза, что обусловлено отслойкой интимы в зоне выполнения эндартерэктомии

мии [7]. Рестеноз является одним из наиболее распространенных осложнений в отдаленном послеоперационном периоде и может вызывать преходящие нарушения мозгового кровообращения, тем самым приводить к возникновению неврологических симптомов и инсульту [8, 9].

Материал и методы

Дизайн исследования. В исследование были включены 100 пациентов со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий, подвергшихся оперативному вмешательству (КЭА) в отделении сосудистой хирургии ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" в период с 2021 по 2023 гг.

Всем пациентам было выполнено стандартное обследование в рамках предоперационной подготовки, в т.ч. биохимический и клинический скрининг, компьютерная томографическая ангиография и ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) сонных артерий. После выписки из стационара проводилось проспективное наблюдение за пациентами, выполнялось контрольное УЗДС сонных артерий, а также осуществлялась оценка наличия послеоперационных осложнений и сбор конечных точек. После сбора конечных точек были отобраны 76 пациентов, у которых удалось получить наиболее полную информацию о характере послеоперационного течения заболевания, в т.ч. о данных УЗДС сонных артерий и конечных точках. Пациенты были разделены на две группы: пациенты с развившимся послеоперационным рестенозом и контрольная группа — без рестеноза. Всего было обследовано 76 пациентов, 55 мужчин и 21 женщина, средний возраст 67 лет у мужчин и 66,5 лет у женщин. Эверсионная КЭА была выполнена 57,89% пациентов, классическая КЭА — 42,1% пациентов. Медиана наблюдения составила 1,9 лет [1,4;2,25]. У большей части больных наблюдались мультифокальный атеросклероз и АГ, у трети — ожирение и сахарный диабет. Более половины пациентов имели сопутствующий диагноз ишемической болезни сердца, среди которых треть имела острый инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе. Чуть более половины пациентов оказались курильщиками, распространенность курения была выше среди мужчин. Женщины чаще страдали сахарным диабетом и заболеваниями щитовидной железы. Нестабильная АСБ чаще выявлялась среди женщин. Кальцинированные АСБ были выявлены у 70% больных, одинаково у мужчин и женщин. Все пациенты получали терапию статинами, после выписки всем были рекомендованы дезагреганты; антикоагулянты назначались при наличии показаний (фибрилляция предсердий, наличие механического протеза клапана сердца). Данные лекарственных препараты были рекомендованы пациентам в терапевтических диапазонах доз, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями

с учетом индивидуальных ограничений и противопоказаний к применению (табл. 1).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Комитетом по этике НМИЦ им. В.А. Алмазова (№ 4104-21 от 12.04.2021). Все участники подписали информированное согласие.

Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301).

Критерии включения в исследование:

1. Планируемое оперативное вмешательство (КЭА) по следующим показаниям: асимптомный каротидный стеноз >60%, симптомный каротидный стеноз 50-99%.
2. Возраст старше 18 лет.
3. Подписание информированного согласия.

Критерии не включения/исключения:

1. Выявление противопоказаний к оперативному вмешательству.
2. Наличие патологии, лимитирующей наблюдение в отдаленном послеоперационном периоде.
3. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м².
4. Повышение аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы более, чем в 3 раза выше верхней границы нормы.
5. Онкологические и миелопролиферативные заболевания не в стадии ремиссии.
6. Злоупотребление психоактивными веществами, алкоголем.
7. Беременность или период лактации.
8. Отказ от участия в исследовании.

Клинико-лабораторные методы исследования. Всем пациентам в рамках предоперационной подготовки проводился сбор анамнеза, осмотр с измерением антропометрических показателей, артериального давления (АД) и пульса, лабораторное и инструментальное обследование.

При антропометрии измерение роста (медицинский ростомер (Россия)) и веса (медицинские весы ВЭМ-150 — "Масса-К" (Россия)) проводилось без обуви и верхней одежды с последующим расчетом индекса массы тела по формуле Кетле (отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат). Измерение АД и частоты сердечных сокращений было выполнено при помощи автоматического аппарата OMRON на правой руке после 5 минут отдыха сидя трижды: 2 раза сидя и 1 раз стоя (после 3 мин ортостаза). Далее из результатов трех измерений рассчитывались средние значения систолического и диастолического АД, частоты сердечных сокращений.

Натощак были определены следующие лабораторные показатели: клинический анализ крови, коагулограмма, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды, аланинаминотрансфераза, аспартатамино-

Таблица 2

Лабораторные показатели

Показатель	Все	Мужчины	Женщины	p
Лабораторные данные до оперативного вмешательства				
Креатинин, мкмоль/л	77,9 [71,2;92,0]	82,8 [73,4;92,8]	72,7 [66,1;80,5]	0,003
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	81,7 [65,1;98,9]	84,1 [66,6;100,2]	78,2 [63,1;86,7]	0,2
Общий холестерин, ммоль/л	3,9 [3,4;4,6]	3,8 [3,3;4,4]	4,9 [3,4;5,4]	0,04
ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9;1,2]	1,1 [0,9;1,2]	1,1 [0,9;1,3]	0,3
ЛНП, ммоль/л	2,3 [1,7;3,1]	2,3 [1,6;3,1]	2,2 [1,9;2,4]	0,6
ЛНП >1,4 ммоль/л, n (%)	56 (73,6)	39 (71)	17 (100)	0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,2 [0,9;1,7]	1,1 [0,9;1,9]	1,3 [1,1;1,67]	0,8
Коэффициент атерогенности	2,4 [1,9;3,3]	2,8 [2,2;3,6]	2,1 [1,8;2,5]	0,02
Протромбиновое время, сек	13,5 [13,0;14,5]	13,8 [13,1;14,7]	13,1 [12,8;13,5]	0,003
Протромбин по Квику, %	97,0 [84,5;105,5]	91,5 [81,7;104,0]	103,0 [97,5;109,0]	0,007
АЧТВ, сек	36,05 [34,0;37,9]	36,5 [34,9;38,8]	34,3 [32,2;37,2]	0,01
Калий, ммоль/л	4,3 [4,0;4,5]	4,3 [4,1;4,6]	4,1 [3,9;4,4]	0,03
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	6,6 [4,6;9,01]	7,2 [5,2;9,6]	4,8 [3,6;7,1]	0,004
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,8 [1,5;2,4]	1,6 [1,3;2,3]	2,05 [1,8;2,4]	0,04
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	2,1 [1,4;2,7]	2,3 [1,6;3,02]	1,9 [1,3;2,4]	0,03
Фибриноген >3,5 г/л, n (%)	34 (44,7)	28 (52)	6 (30)	0,1

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 3

Послеоперационные осложнения

Показатель	Все	Мужчины	Женщины	p
Ранние послеоперационные осложнения				
Ранние послеоперационные осложнения, n (%)	2 (2)	2 (3)	0 (0)	1,0
Кровотечение в раннем послеоперационном периоде, n (%)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0,1
ОИМ в послеоперационном периоде, n (%)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0,1
Поздние послеоперационные осложнения				
Рестеноз 20-50%, n (%)	30 (38)	19 (34)	11 (47)	0,2
Рестеноз >50%, n (%)	20 (26)	20 (38)	0 (0)	0,01
Рестеноз >70%, n (%)	10 (12)	10 (18)	0 (0)	0,1
Отсутствие рестеноза, n (%)	16 (20)	9 (16)	7 (30)	0,1
ОНМК/ТИА в послеоперационном периоде в прооперированном сосудистом бассейне, n (%)	5 (8)	4 (10)	1 (4)	0,6
Рецидив неврологической симптоматики, n (%)	6 (10)	5 (13)	1 (5)	0,08
Наличие повторных операций на целевом сегменте, n (%)	2 (3)	2 (4)	0 (0)	0,5
Смерть пациента, n (%)	1 (3)	1 (4)	0 (0)	0,7

Сокращения: ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

трансфераза, креатинин, глюкоза, фибриноген (Abbott Architect 8000, США; реагенты Abbott Diagnostic). СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI [10]. Уровень С-реактивного белка определяли натошак на следующий день после оперативного вмешательства (Cobas Integra 400 plus, Швейцария; реагенты Roche-diagnostics).

УЗДС сонных артерий было выполнено с помощью портативной диагностической системы My Sono U6 (Samsung, Корея). Оценка факта наличия или отсутствия АСБ проводилась с определением степени стеноза, измеренного методом "по диаметру" в процентах [11].

Компьютерная томографическая ангиография сонных артерий была выполнена на аппарате Somatom Definition Force (Siemens) с мультипланарной и трёхмерной реконструкцией компьютерного томографического изображения. Производилась регистрация следующих показателей: степень стеноза ВСА по NASCET, оценка кальциноза артерии, протяженность стеноза и извитость сонной артерии.

После выписки из стационара больные находились под диспансерным наблюдением. В срок от 12 до 22 мес. пациентам было выполнено контрольное УЗДС сонных артерий, а также произведён сбор клинической информации по жалобам и наличию

Таблица 4

Сравнительная характеристика трех групп рестеноза (метод множественной логистической регрессии)

Показатель	Группа 1 vs 2	Группа 1 vs 2	Группа 1 vs 3	Группа 1 vs 3
	p	ОР [ДИ]	p	ОР [ДИ]
Коэффициент атерогенности	0,06	0,55 [0,3; 1,02]	0,78	0,91 [0,49; 1,7]
Фибриноген до операции, г/л	0,05	0,44 [0,2; 1,0]	1	1,0 [0,41; 2,44]
Протромбин по Квику, %	0,01	0,94 [0,9; 0,99]	0,38	0,98 [0,94; 1,02]
Курение	0,02	0,36 [0,15; 0,87]	0,1	0,41 [0,14; 1,2]
Глюкоза, ммоль/л	0,08	0,55 [0,28; 1,09]	0,13	1,81 [0,84; 3,89]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,95	1,0 [0,97; 1,03]	0,03	1,04 [1,0; 1,07]

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 5

Многофакторный регрессионный анализ предикторов рестеноза

Показатель	p	ОР [ДИ]
Коэффициент атерогенности	0,04	2,1 [1,03; 4,29]
Фибриноген до операции, г/л	0,08	2,4 [0,89; 6,52]
Протромбин по Квику до операции, %	0,15	1,04 [0,99; 1,1]
Курение	0,73	0,82 [0,26; 2,53]
Глюкоза до операции, ммоль/л	0,03	2,01 [1,08; 3,77]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,03	1,04 [1,0; 1,08]

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 6

Анализ факторов, ассоциированных со степенью рестеноза

Показатель	P	Beta
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,01	0,03
Глюкоза, ммоль/л	0,01	0,88
ЛСК после операции, см/с	0,01	0,03
ИМТ, кг/м ²	0,03	0,14
Возраст, лет	0,03	0,04

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ЛСК — линейная скорость кровотока, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 7

Анализ ассоциации вида хирургической техники (каротидная/эверсионная КЭА) с развитием послеоперационных осложнений

Осложнение	Эверсионная КЭА	Классическая КЭА	p
Рестеноз ≥20%, n (%)	35 (58,3)	25 (41,6)	0,37
Рецидив неврологической симптоматики, n (%)	3 (60)	2 (40)	0,81
ОИМ в послеоперационном периоде, n (%)	0	1 (1,31)	0,83
ОНМК/ТИА в послеоперационном периоде в прооперированном сосудистом бассейне, n (%)	3 (75)	1 (25)	0,73
Кровотечение в раннем послеоперационном периоде, n (%)	1 (1,31)	0	0,98
Тромбоз в раннем послеоперационном периоде, n (%)	15 (30)	34 (70)	0,01

Сокращения: КЭА — каротидная эндартэктомия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

отдаленных послеоперационных осложнений. Основные конечные точки: развитие рестеноза ВСА по данным УЗДС, развитие транзиторной ишемической атаки/острого нарушения мозгового кровообращения в оперированном сосудистом бассейне, развитие острого ИМ, рецидив неврологической симптоматики, наличие повторных операций на целевом сегменте, смерть пациента. Пациенты — жители Санкт-Петербурга и Ленинградской области были приглашены на очный визит, контакт с иногородними пациентами осуществлялся по телефону, а также по электронной почте.

Статистическая обработка данных. Для оцениваемых параметров была проверена статистическая гипотеза об отсутствии эквивалентности средних по двустороннему критерию с уровнем значимости 0,05.

Категориальные (качественные) данные были описаны с использованием процентных и абсолютных значений. Интервальные (количественные) данные были представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (для нормально распределенных данных) или с использованием медианы и межквартильного интервала (для распределений, отличных от нормального). Данные были проверены на нормальность с помощью теста Колмогорова-Смирнова или Шапиро-Уилка. Для распределений данных, отличных от нормального, использовалась модель линейной регрессии. Сравнение между двумя группами интервальных данных производилось с помощью t-теста и U-критерия Манна-Уитни. Для категориальных данных сравнения проводились с использованием точного критерия Фишера и критерия

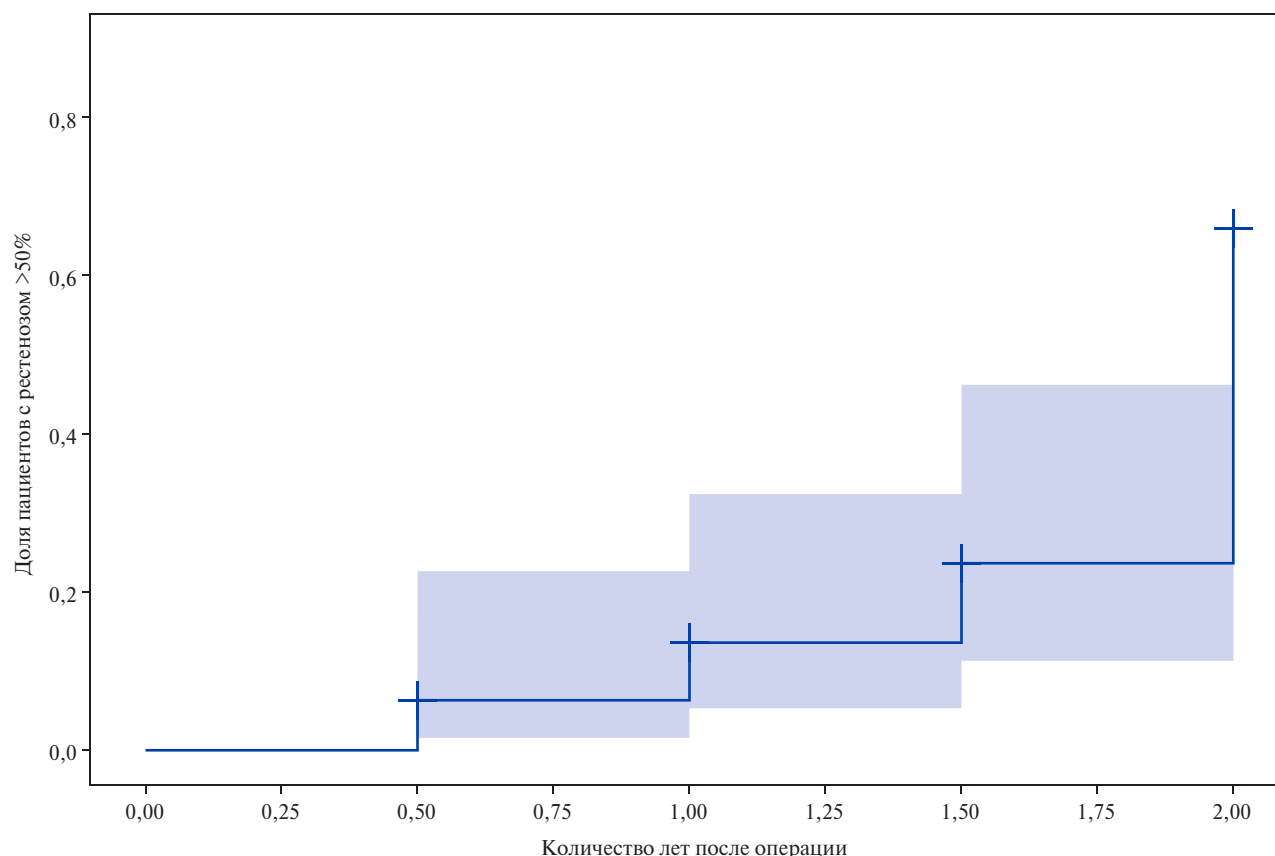


Рис. 1. Кривая развития рестеноза >50% в зависимости от времени наблюдения.

ANOVA on Rankings. Все расчеты проводились на платформе Python.

Результаты

При анализе данных лабораторных исследований, полученных накануне оперативного вмешательства, у мужчин были обнаружены более высокие уровни коэффициента атерогенности, креатинина, калия, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, а также нейтрофильно-лимфоцитарного индекса. У женщин наблюдался более высокий уровень общего холестерина, лимфоцитов и протромбина (табл. 2). Таким образом, нами были выявлены закономерные особенности: различие в спектре факторов риска атеросклероза у мужчин и женщин, а также большая распространенность аутоиммунных заболеваний у женщин (аутоиммунный тиреозит).

Отдельно были проанализированы различные послеоперационные осложнения (табл. 3). Общее количество включенных в исследование пациентов без рестеноза составило 16 человек (20%), с рестенозом от 20% до 50% — 30 человек (38%), с рестенозом >50% — 20 человек (26%), с рестенозом >70% — 10 человек (12%). Распространенность рестеноза >50% оказалась значимо выше среди мужчин.

Распространенность таких осложнений, как кровотечение и острый ИМ, оказалась низкой, у 10% больных развились транзиторная ишемическая атака/острое нарушение мозгового кровообращения и рецидив неврологической симптоматики в послеоперационном периоде. Смерть была зарегистрирована у 1 пациента (развитие повторного фатального ишемического инсульта спустя 1,5 года после операции).

Для анализа сравнительных характеристик групп рестеноза по ключевым параметрам был использован метод множественной логистической регрессии. Исследование проведено среди трёх категорий пациентов: 1 — без рестеноза (0-19%), 2 — с умеренным рестенозом (20-50%), 3 — с выраженным рестенозом (>51%), при этом в качестве контрольной служила первая группа. У пациентов, не имеющих рестеноза, были выявлены отличия по сравнению с группой с умеренным рестенозом по таким параметрам, как коэффициент атерогенности, уровни фибриногена, глюкозы и протромбина, а также по факту курения. Кроме того, группа с выраженным рестенозом показывала значительные отличия от группы без рестеноза по значениям СКФ, как представлено в таблице 4.

Дополнительно нами был проведен многофакторный регрессионный анализ предикторов рестеноза, по результатам которого свою значимость сохрани-

ли уровень глюкозы, коэффициент атерогенности и СКФ (табл. 5). Тогда как переменными, ассоциированными со степенью (процентом ССА в зоне вмешательства) рестеноза, оказались: СКФ, уровень глюкозы, линейная скорость кровотока после операции, индекс массы тела и возраст (табл. 6).

Таким образом, можно предположить, что наиболее универсальными лабораторными предикторами принадлежности пациента к той или иной группе рестеноза являются: коэффициент атерогенности, уровень глюкозы, уровень фибриногена и СКФ.

Для определения количества (доли) пациентов, у которых развился рестеноз в зависимости от прошедшего после оперативного вмешательства времени, была построена обратная кривая Каплана-Мейера. Анализируя кривую, можно заметить, что на ранних этапах после вмешательства, в течение первого года, уровень рестеноза остаётся относительно низким, однако после 12 мес. риск значительно возрастает, достигая пика к двум годам. Наибольшее количество пациентов с рестенозом >50% приходится на временной интервал 2 года после операции (рис. 1). Это может быть связано как с временным эффектом комплаентности пациентов в вопросах соблюдения рекомендаций по приёму лекарственных препаратов и соблюдения здорового образа жизни, так и с динамикой сосудистого ремоделирования. Этот факт подчеркивает важность долгосрочного наблюдения за пациентами, перенесшими КЭА, и необходимость разработки эффективных стратегий профилактики рестеноза.

Стоит отметить, что нам не удалось выявить статистически достоверных ассоциаций вида оперативного вмешательства (классическая/эверсионная КЭА) с развитием различных послеоперационных осложнений, за исключением тромбоза в раннем послеоперационном периоде (табл. 7).

Обсуждение

По результатам нашего исследования рестеноз >50% чаще развивался у мужчин, что может быть связано с большей распространенностью традиционных факторов риска атеросклероза среди мужчин, таких как табакокурение. В ряде работ также была показана прогностическая значимость курения в развитии рестеноза. Так, в рандомизированном клиническом исследовании, посвященном изучению КЭА и стентирования сонных артерий (CREST), курение предсказывало повышенную частоту развития рестеноза после КЭА [12]. Кроме того, в крупном метаанализе было показано, что женский пол и статус курения достоверно связаны с рецидивирующим стенозом после КЭА [13]. Тем не менее, что касается гендерных различий, другие авторы показали противоположные результаты — частота развития рестеноза оказалась выше среди женщин [14, 15].

Важно отметить, что развитие рестеноза может быть обусловлено множеством факторов, включая технические особенности операции. Однако мы не выявили таковых ассоциаций с видом оперативного вмешательства (классическая/эверсионная техники), что может быть связано с малым размером выборки. В то же время результаты других проспективных исследований демонстрируют более низкую частоту развития рестеноза после эверсионной КЭА по сравнению с классической техникой [16, 17], либо отсутствие таковых различий [18]. Таким образом, вопрос о риске развития рестеноза после различных техник эндартерэктомии остаётся актуальным и требует дальнейших исследований. Безусловно, для сравнения этих методик необходимо проведение исследований на больших когортах, а также учитывать множество факторов, таких как диаметр сосуда, исходное состояние пациента, а также наличие сопутствующих заболеваний.

Основными предикторами рестеноза в нашей работе оказались: дислипидемия, ожирение, гипергликемия и СКФ, а также повышение уровня фибриногена. Снижение СКФ может указывать на наличие хронической болезни почек и является важным предиктором, влияющим на сосудистое здоровье, что находит подтверждение в работах других авторов. Так, при анализе более, чем 1700 пациентов, перенесших эндартерэктомию, было выявлено, что единственным предиктором рестеноза $\geq 70\%$ оказалось наличие почечной недостаточности. Кроме того, в течение 11-летнего периода наблюдения почечная недостаточность являлась предиктором развития ишемического инсульта [19]. При исследовании факторов риска развития серьезных нежелательных явлений (развитие инсульта, ИМ, смерть) на когорте больных с метаболическим синдромом, перенесших каротидную реваскуляризацию (стентирование и эндартерэктомию), было обнаружено, что у пациентов с метаболическим синдромом вероятность возникновения осложнений была выше, чем у больных без метаболического синдрома (23% vs 14%, $P=0,001$) [20].

Дислипидемия может способствовать прогрессированию атеросклеротического процесса, который, в свою очередь, увеличивает вероятность рестеноза в послеоперационном периоде. Эндотелиальная дисфункция, обусловленная дислипидемией, нарушает баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, усугубляя состояние сосудов и повышая вероятность образования тромбов. К сожалению, в настоящее время отсутствуют убедительные данные литературы, посвященные анализу ассоциации дислипидемии и рестеноза.

Следует заметить, что в процессе стандартной предоперационной подготовки мы не проводили оценку уровня С-реактивного белка, что не позволило оценить его предиктивную роль. Тем не менее обнаруже-

ние повышенного уровня фибриногена как маркера рестеноза может быть обусловлено тем, что его высокие показатели указывают на активацию гемостаза, что, в свою очередь, повышает вероятность тромбообразования и может свидетельствовать о наличии подострого воспалительного процесса в организме. Выявление фибриногена в числе предикторов развития рестеноза в нашем исследовании согласуется с данными других авторов [21].

Таким образом, выявленные нами предикторы одновременно являются патогенетическими факторами риска развития атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем можно предположить общность механизмов развития атеросклероза сонных артерий и рестеноза после КЭА.

Заключение

Важно отметить, что многогранность факторов, способствующих развитию рестеноза, требует комплексного подхода к диагностике и послеоперационному наблюдению пациентов. Тщательный контроль традиционных факторов риска, таких как АГ, дислипидемия и нарушения углеводного обмена, должен стать приоритетом в послеоперационном ведении.

Литература/References

- Heck D, Jost A. Carotid stenosis, stroke, and carotid artery revascularization. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;65:49-54. doi:10.1016/j.pcad.2021.03.005.
- Arasu R, Arasu A, Muller J. Carotid artery stenosis: An approach to its diagnosis and management. *Aust J Gen Pract*. 2021;50(11):821-5. doi:10.31128/AJGP-10-20-5664.
- Bonati LH, Jansen O, de Borst GJ, Brown MM. Management of atherosclerotic extracranial carotid artery stenosis. *Lancet Neurol*. 2022;21(3):273-83. doi:10.1016/S1474-4422(21)00359-8.
- Chernyavsky MA, Irtuga OB, Yanishevsky SN, et al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5284. (In Russ.) Чернявский М.А., Иртуга О.Б., Янишевский С.Н. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284.
- Uno M, Takai H, Yagi K, Matsubara S. Surgical Technique for Carotid Endarterectomy: Current Methods and Problems. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2020;60(9):419-28. doi:10.2176/nmc.ra.2020-0111.
- AbuRahma AF, Avgerinos ED, Chang RW, et al. Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines for management of extracranial cerebrovascular disease. *J Vasc Surg*. 2022;75(1S):4S-22S. doi:10.1016/j.jvs.2021.04.073.
- Kazantsev AN, Vinogradov RA, Chernykh KP, et al. Methods of carotid endarterectomy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4445. (In Russ.) Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Черных К.П. и др. Методы каротидной эндалтерэктомии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4445. doi:10.15829/1560-4071-2021-4445.
- Kazantsev AN, Khubulava GG, Kravchuk VN, et al. Evolution of carotid endarterectomy: A literature review. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(4):22-32. (In Russ.) Казанцев А.Н., Хубулава Г.Г., Кравчук В.Н. и др. Эволюция каротидной эндалтерэктомии. Обзор литературы. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(4):22-32. doi:10.21688/1681-3472-2020-4-22-32.
- Yarikov AV, Fraerman AP, Smirnov PV, et al. Complications of carotid endarterectomy. *Ugra healthcare: experience and innovations*. 2022;1(30):43-57. (In Russ.) Яриков А.В., Фраерман А.П., Смирнов П.В. и др. Осложнения каротидной эндалтерэктомии. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2022;1(30):43-57.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2011;155(6):408.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al.; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111; quiz 189-90. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(4):376.
- Lal BK, Beach KW, Roubin GS, et al.; CREST Investigators. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):755-63. doi:10.1016/S1474-4422(12)70159-X.
- Texakalidis P, Tzoumas A, Giannopoulos S, et al. Risk Factors for Restenosis After Carotid Revascularization: A Meta-Analysis of Hazard Ratios. *World Neurosurg*. 2019;125:414-24. doi:10.1016/j.wneu.2019.02.065.
- den Hartog AG, Algra A, Moll FL, et al. Mechanisms of gender-related outcome differences after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2010;52(4):1062-71. doi:10.1016/j.jvs.2010.03.068.
- Pasqui E, de Donato G, Alba G, et al. Early and Long-Term Outcomes of Carotid Stenting and Carotid Endarterectomy in Women. *Front Surg*. 2021;8:646204. doi:10.3389/fsurg.2021.646204.
- Belov YuV, Kazantsev AN, Vinogradov RA, et al. Ten-year long-term outcomes of conventional and eversion carotid endarterectomy. Multicenter study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4742. (In Russ.) Белов Ю.В., Казанцев А.Н., Виноградов Р.А. и др. Десятилетние отдаленные результаты классической и эверсионной каротидной эндалтерэктомии. Многоцентровое исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4742. doi:10.15829/1560-4071-2021-4742.
- Belov YV, Kazantsev AN, Vinogradov RA, et al. Long-term outcomes of eversion and conventional carotid endarterectomy: A multicenter clinical trial. *Vascular*. 2023;31(4):717-24. doi:10.1177/17085381221084803.
- Marsman MS, Wetterslev J, Vriens PWHE, et al. Eversion technique versus traditional carotid endarterectomy with patch angioplasty: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analysis. *Surg Open Sci*. 2023;13:99-110. doi:10.1016/j.sopen.2023.05.003.
- Avgerinos ED, Chaer RA, Naddaf A, et al. Primary closure after carotid endarterectomy is not inferior to other closure techniques. *J Vasc Surg*. 2016;64(3):678-83.e1. doi:10.1016/j.jvs.2016.03.415.
- Protack CD, Bakken AM, Xu J, et al. Metabolic syndrome: A predictor of adverse outcomes after carotid revascularization. *J Vasc Surg*. 2009;49(5):1172-80. e1; discussion 1180. doi:10.1016/j.jvs.2008.12.011.
- Tanaskovic S, Radak D, Aleksic N, et al. Scoring system to predict early carotid restenosis after eversion endarterectomy by analysis of inflammatory markers. *J Vasc Surg*. 2018;68(1):118-27. doi:10.1016/j.jvs.2017.09.054.

Данные наблюдения подчеркивают значимость комплексного подхода к оценке риска развития рестеноза у пациентов. Учитывая, что коэффициент атерогенности, уровень глюкозы и СКФ определены как основные предикторы, вероятно, можно рекомендовать их включение в рутинные клинические протоколы для оценки риска развития рестеноза. Наконец, дальнейшие исследования должны сосредоточиться на разработке моделей предсказания развития рестеноза, которые смогут учитывать как традиционные, так и новые факторы риска, включая маркеры воспаления. Кроме того, безусловно, ученым необходимо сосредоточиться на поиске новых биомаркеров, которые позволят более точно прогнозировать риск рестеноза, а также на разработке комплексных программ реабилитации, направленных на снижение общего кардиоваскулярного риска среди пациентов после операции.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Сравнительная оценка эхокардиографических показателей, в том числе индекса глобальной функции левого желудочка, у пациентов с инфарктом миокарда с обструкцией коронарных артерий (ИМОКА) и без обструкции (ИМБОКА)

Максимов Н.И.¹, Гришин И.С.¹, Гришина Н.С.²

Цель. Оценить основные показатели трансторакальной эхокардиографии, в т.ч. индекс глобальной функции, у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с обструкцией (ИМОКА) и без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА).

Материал и методы. В исследование включено 170 пациентов с диагнозом ИМ, прошедших стационарное лечение на базе кардиологического отделения № 1 БУЗ УР "РКДЦ", г. Ижевск. Коронароангиография выполнялась на аппарате Phillips Allure Clarity. По результатам процедуры больные распределены на 2 группы — 1 — ИМБОКА, n=73, 2 — ИМОКА, n=97, подвергнутые процедуре стентирования. Эхокардиография выполнялась с использованием аппарата Siemens Acuson CV70 (Германия) всем больным в 1 сутки заболевания (до проведения коронароангиографии). Оценивались основные показатели геометрии левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса (ФВ) определялась с помощью метода Симпсона. Индекс глобальной функции (ИГФ) ЛЖ определялся по формуле: $\text{ИГФ ЛЖ} = \frac{\text{ударный объем}}{(\text{конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ} + \text{конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ})/2 + \text{объем миокарда ЛЖ}} \times 100\%$. По результатам эхокардиографии пациенты распределены на 2 подгруппы — 1 — низкий ИГФ (<31,2%), 2 — нормальный ИГФ (>31,2%).

Результаты. Различий по возрасту не обнаружено. В группе ИМБОКА чаще встречались лица женского пола — 57,6% vs 29,9%. Пациенты с ИМОКА чаще имели элевацию ST и формирование зубца Q — 70% vs 33%. ИМ передней стенки встречался одинаково часто. Пациенты с ИМОКА имели больший диаметр левого предсердия, КДО. По другим эхокардиографическим показателям различий не обнаружено. ФВ выше у пациентов в группе ИМБОКА (четкая тенденция к различиям). При сравнительной оценке пациентов с низким ИГФ в группе ИМБОКА обнаружено, что данная группа более старшего возраста, имеет больший диаметр левого предсердия, правого предсердия, конечно-диастолический размер, КДО, КСО, массу миокарда ЛЖ, чаще наблюдали гипертрофию ЛЖ (40% vs 12,5%, p=0,008). ФВ ЛЖ в группе низкого ИГФ ИМБОКА составила 55% (vs 64,9% у ИМОКА, p=0,004). В обеих подгруппах пациенты имели одинаковую частоту элевации сегмента и формирование зубца Q. Больные с низким ИГФ, имеющие обструктивное поражение коронарных артерий и мужской пол, чаще имели элевацию сегмента ST и патологический зубец Q на электрокардиограмме.

Заключение. У пациентов с ИМБОКА показатели геометрии ЛЖ в первые сутки заболевания лучше, чем у пациентов с ИМОКА за счет более низких значений конечно-систолического размера, КДО, КСО. Больные с низким ИГФ в группе ИМОКА по сравнению с низким ИГФ у ИМБОКА показали различия по полу (чаще мужчины), частоте элевации ST, патологическому зубцу Q, а также большему значению КДО.

Ключевые слова: инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА), эхокардиография, индекс глобальной функции, инфаркт миокарда с обструкцией коронарных артерий (ИМОКА).

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Ижевск; ²БУЗ УР Республиканский клинично-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, Ижевск, Россия.

Максимов Н.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП, ORCID: 0000-0001-6819-2633, Гришин И.С.* — ассистент, кафедра госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП, ORCID: 0000-0001-9941-6783, Гришина Н.С. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0009-0007-6059-9704.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): V91200196@yandex.ru

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИГФ — индекс глобальной функции, ИМ — инфаркт миокарда, ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, ИМОКА — инфаркт миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий, КАГ — коронароангиография, КДР — конечно-диастолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ПП — правое предсердие, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 22.03.2024

Рецензия получена 05.05.2024

Принята к публикации 03.07.2024



Для цитирования: Максимов Н.И., Гришин И.С., Гришина Н.С. Сравнительная оценка эхокардиографических показателей, в том числе индекса глобальной функции левого желудочка, у пациентов с инфарктом миокарда с обструкцией коронарных артерий (ИМОКА) и без обструкции (ИМБОКА). *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):5852. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5852. EDN PYKIOG

Comparative assessment of echocardiographic parameters, including the left ventricular global function index in patients with myocardial infarction with obstructive (MICAD) and non-obstructive coronary artery disease (MINOCA)

Maksimov N.I.¹, Grishin I.S.¹, Grishina N.S.²

Aim. To assess the main parameters of transthoracic echocardiography, including the global function index in patients with myocardial infarction with obstructive (MICAD) and non-obstructive coronary artery disease (MINOCA).

Material and methods. The study included 170 patients with a diagnosis of myocardial infarction were hospitalized and underwent inpatient treatment at the

Cardiology Department № 1 of the Republican Clinical and Diagnostic Center, Izhevsk. Coronary angiography was performed on a Phillips Allure Clarity system. Based on the procedure results, the patients were divided into 2 following groups: 1 — MINOCA (n=73); 2 — MICAD (n=97), who underwent stenting. Echocardiography was performed using a Siemens Acuson CV70 (Germany) for

all patients on the first day of the disease (before coronary angiography). The main parameters of the left ventricle (LV) geometry were assessed. LV ejection fraction (EF) was determined using the Simpson method. The LV global function index (LVGFI) was determined using the following formula: $\text{LVGFI} = \frac{\text{stroke volume}}{(\text{LV end-diastolic volume (EDV)} + \text{LV end-systolic volume (ESV)})/2 + \text{LV volume}} \times 100\%$. Based on the echocardiography data, the patients were divided into 2 following subgroups: 1 — low GFI (<31,2%), 2 — normal GFI (>31,2%).

Results. No differences in age were found. In the MINOCA group, there were more females — 57,6% vs 29,9%. Patients with MICAD more often had ST elevation and pathological Q wave — 70% vs 33%. Anterior wall MI was equally common. Patients with MICAD had a larger left atrium diameter and EDV. No differences were found in other echocardiographic parameters. EF was higher in patients in the MINOCA group (trend towards differences). Patients with low GFI in the MINOCA group are older, has a larger left atrium diameter, right atrium, end diastolic dimension, EDV, ESV, LV mass, and a higher rate of LV hypertrophy (40% vs 12,5%, $p=0,008$). LVEF in the low GFI MINOCA group was 55% (vs 64,9% in MICAD, $p=0,004$). In both subgroups, patients had the same frequency of ST elevation and pathological Q wave. Patients with low GFI, obstructive coronary artery disease and male sex more often had ST elevation and pathological Q wave.

Conclusion. In patients with MINOCA, LV geometry parameters on the first day of the disease are better than in patients with MICAD due to lower values of the end-systolic dimension, EDV, ESV. Patients with low GFI had higher values of the end-diastolic dimension, EDV, ESV, LV mass, and more often had LV hypertrophy, lower EF. Patients with low GFI in the MICAD group compared to low GFI in MINOCA

showed differences in sex (more often men), ST elevation rate, pathological Q wave, and a higher EDV.

Keywords: myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease (MINOCA), echocardiography, global function index, myocardial infarction with obstructive coronary artery disease (MICAD).

Relationships and Activities: none.

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk; ²Republican Clinical Diagnostic Center, Izhevsk, Russia.

Maksimov N. I. ORCID: 0000-0001-6819-2633, Grishin I. S.* ORCID: 0000-0001-9941-6783, Grishina N. S. ORCID: 0009-0007-6059-9704.

*Corresponding author: V9120200196@yandex.ru

Received: 22.03.2024 **Revision Received:** 05.05.2024 **Accepted:** 03.07.2024

For citation: Maksimov N. I., Grishin I. S., Grishina N. S. Comparative assessment of echocardiographic parameters, including the left ventricular global function index in patients with myocardial infarction with obstructive (MICAD) and non-obstructive coronary artery disease (MINOCA). *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):5852. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5852. EDN PYKIOG

Ключевые моменты

- При сравнительной оценке результатов эхокардиографии, проведенной в первые сутки, выявлено, что пациенты без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА) имеют меньший конечно-систолический размер, конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем, чем больные с одностосудистым поражением.
- Величина индекса глобальной функции (ИГФ) левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с обструкцией (ИМОКА) зависит от локализации инфаркта миокарда. Пациенты с низким ИГФ в этой группе (в отличие от ИМБОКА) чаще имели переднюю локализацию процесса.
- При оценке больных с низким ИГФ в группе ИМОКА и ИМБОКА выявлено, что пациенты с обструктивным поражением коронарных артерий чаще имеют элевацию ST на электрокардиограмме, формирование патологического зубца Q, имеют более высокий КДО.

Частота встречаемости инфаркта миокарда (ИМ) без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА), по данным некоторых отечественных и зарубежных исследователей, колеблется от 3 до 4,8% [1-3]. На сегодняшний день, продолжается активный поиск параметров, способных оценить риск неблагоприят-

Key messages

- Comparative evaluation of data from echocardiography performed on the first day revealed that patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease (MINOCA) have smaller values of end-systolic diameter, end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume than patients with single-vessel disease.
- Left ventricular global function index in patients with myocardial infarction with obstructive coronary artery disease (MICAD) depends on the infarct location. Patients with low GFI in this group (in contrast to MINOCA) more often had anterior involvement.
- Evaluation of patients with low GFI in the MICAD and MINOCA revealed that patients with obstructive CAD more often have ST elevation, pathological Q wave, and higher EDV.

ных исходов у больных с острым ИМ. В 2013г впервые появилось упоминание об индексе глобальной функции (ИГФ) левого желудочка (ЛЖ), который рассчитывался исходя из значений ударного объема, конечно-диастолического объема (КДО), конечно-систолического объема (КСО), а также объема ЛЖ по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием гадолинием [4]. К сожалению, в большинстве сосудистых центров, оказывающих помощь больным с ИМ, данная методика не имеет

широкой доступности, что стимулирует исследователей определять значение ИГФ на трансторакальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ). Нормальные значения данного показателя, оцененного как по магнитно-резонансной томографии сердца, так и по стандартной ТТЭхоКГ, в настоящее время не определены [5]. В работах 2015г у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST значение ИГФ <31,2% показало высокую прогностическую ценность в отношении общей смерти у пациентов данной группы [6]. В одной из наиболее крупных работ с включением >2100 пациентов, посвященных изучению ИГФ в Российской Федерации, ИГФ <22,6% показал себя как надежный маркер неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома в течение 1 года. У 83% диагностирован ИМ [7]. В другой работе российских авторов с включением >500 человек среднее значение ИГФ было 24% у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий, 25,5% — у больных с необструктивным поражением. Однако в данном исследовании пациенты не имели ИМ, а уровень ИГФ <27% ассоциирован с риском обструктивного поражения [8]. К сожалению, мы не встретили работ, посвященных отдельному изучению ИГФ у пациентов с ИМБОКА, что, на наш взгляд, требует изучения.

Цель: оценить основные показатели ТТЭхоКГ, в т.ч. ИГФ, у пациентов с ИМ с обструкцией (ИМОКА) и ИМБОКА.

Материал и методы

В исследование включено 170 пациентов с установленным диагнозом ИМ, прошедших стационарное лечение на базе кардиологического отделения № 1 БУЗ УР "Республиканский клинко-диагностический центр МЗ УР", г. Ижевск. Всем пациентам при поступлении проведен подробный сбор анамнеза с оценкой факторов риска коронарного атеросклероза, объективный осмотр, электрокардиография (ЭКГ) в стандартных и, при необходимости, дополнительных (V7-V9, V3r-V6r) отведениях, общий анализ крови, общий терапевтический биохимический анализ крови, оценены биомаркеры некроза миокарда (креатинфосфокиназа-МВ, тропонин I (с применением анализатора EasyLyte (США) или EasyStat (США)) в динамике (через 6 ч)). Коронароангиография (КАГ) выполнялась на аппарате Phillips Allure Clarity. По результатам процедуры больные распределены на 2 группы: 1 — ИМБОКА, n=73, 2 — ИМОКА, n=97, подвергнутые процедуре стентирования. Исследование проводилось под местной анестезией по методике Джаткинса, во всех случаях — трансрадиальный доступ. ЭхоКГ выполнялась с использованием аппарата Siemens Acuson CV70 (Германия) всем больным в 1 сутки заболевания (до выполнения КАГ). Оценивались основные показатели геометрии ЛЖ — КДО, КСО,

конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), толщина задней стенки, толщина межжелудочковой перегородки. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определялась с применением формулы: $ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times ((КДР + \text{межжелудочковая перегородка} + \text{задняя стенка ЛЖ})^3 - КДР^3)) + 0,6$. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ определялась с помощью модифицированного метода Симпсона (дисков) в В-режиме. ИГФ определялся по формуле: $\text{ударный объем} / ((КДО ЛЖ + КСО ЛЖ) / 2 + \text{объем миокарда ЛЖ}) \times 100\%$. В свою очередь, объем миокарда рассчитывался как отношение ММЛЖ в плотности ЛЖ (=1,05). По результатам ЭхоКГ пациенты распределены на 2 подгруппы: 1 — низкий ИГФ (<31,2%), 2 — нормальный ИГФ (>31,2%). Критерии включения: отсутствие стенозов коронарных артерий >50% по данным КАГ, пациенты с поражением одной коронарной артерии, расцененной как инфарктсвязанной, с последующим выполнением вмешательства с имплантацией коронарного стента. Критерии исключения: диагностированный ИМ 2 типа, синдром такоцубо, острый миокардит, двух- и трехсосудистое поражение коронарного русла, отсутствие проведенного чрескожного коронарного вмешательства, отказ пациента от выполнения КАГ и/или чрескожного коронарного вмешательства. В случае обнаружения признаков нестабильной и/или поврежденной бляшки (вне зависимости от величины стеноза), пациенты исключались из исследования ввиду более вероятного атеротромботического механизма ИМ. Все пациенты получали необходимую базовую медикаментозную терапию, согласно Национальным рекомендациям, включающую ацетилсалициловую кислоту, ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел или тикагрелор), статин, блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-блокатор. Тромболитическая терапия проведена в 12 случаях (16,4%) у пациентов в группе ИМБОКА и в 24 случаях (24,7%) у больных с обструктивным поражением (различия не достоверны, p=0,25). Частоты тромболизиса у пациентов, имеющих стойкую элевацию сегмента ST — 25,5% в группе ИМБОКА и 29,6% в группе ИМОКА (p=0,68).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics v.20. Характер распределения показателей оценивался с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения количественные данные представлены виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). В случае ненормального распределения использовалась медиана (Me) и размах с указанием нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Для оценки значимости использовался t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) и критерий Манна-Уитни (при ненормальном).

Таблица 1

Сравнительная оценка демографических, электрокардиографических показателей, основных факторов риска и сопутствующих хронических заболеваний в группах ИМБОКА и ИМОКА

Показатель	ИМБОКА, n=73	ИМОКА, n=97	p
Мужчины, абс. (%)	31 (42,4)	68 (70,1)	<0,001*
Возраст, M±σ, абс.	59,74±13,1	57,89±11,85	0,338**
Возраст, средний (мужчины), M±σ, абс.	50,84±11,13 (n=31)	55,82±11,01 (n=68)	0,04**
Возраст, средний (женщины), M±σ, абс.	66,3±10,48 (n=42)	63,7±11,8 (n=29)	0,338**
Элевация сегмента ST на ЭКГ, абс. (%)	47 (64,4)	81 (83,5)	0,005*
Формирование патологического зубца Q, абс. (%)	33 (45,2)	70 (72,2)	0,003*
Локализация ИМ			
— передней стенки, абс. (%)	45 (61,6)	61 (62,8)	0,869*
— нижней стенки, абс. (%)	16 (21,9)	30 (30,9)	0,191*
— нижней боковой стенки, абс. (%)	5 (6,8)	6 (6,3)	0,862*
— задне-базальный, абс. (%)	6 (8,2)	0	0,005*
— неуточненной локализации, абс. (%)	1 (1,5)	0	0,248*
Отягощенная наследственность, абс. (%)	16 (21,9)	33 (34)	0,009*
Курение, абс. (%)	22 (30,1)	44 (45,3)	0,05*
АГ, абс. (%)	54 (73,9)	74 (76,2)	0,85*
СД, абс. (%)	9 (12,3)	10 (10,3)	0,80*
ФП, абс. (%)	16 (21,9)	2 (2,06)	<0,001*
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	5 (6,8)	5 (5,1)	0,74*
ПИКС, абс. (%)	7 (9,6)	2 (2,06)	0,039*
ХОБЛ, абс. (%)	5 (6,8)	6 (6,2)	0,99*
БА, абс. (%)	3 (4,1)	2 (2,06)	0,65*
РА, абс. (%)	1 (1,3)	1 (1,03)	0,99*
ЯБ, абс. (%)	13 (17,8)	19 (26)	0,19*
ЖКБ, абс. (%)	11 (15)	5 (5,1)	0,03*
Онкологическое заболевание в анамнезе, абс. (%)	7 (9,6)	9 (9,3)	0,99*

Примечание: * — достоверность различий между группами, согласно критерию хи-квадрат; ** — достоверность различий согласно t-критерию Стьюдента.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ИМ — инфаркт миокарда, ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, ИМОКА — инфаркт миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, РА — ревматоидный артрит, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭКГ — электрокардиография, ЯБ — язвенная болезнь.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации.

Результаты

Демографические, электрокардиографические показатели, распространенность основных факторов риска, наличие сопутствующих заболеваний показаны в таблице 1.

Средний возраст пациентов с ИМБОКА составил 59,7 лет, в группе ИМОКА — 57,8 лет ($p=0,338$). В группе ИМБОКА чаще встречались лица женского пола — 57,6% vs 29,9% ($p<0,001$). Больные с не-обструктивным ИМ реже курили (30,1% vs 45,3%, $p=0,05$), чаще имели пароксизмальную форму фибрилляции предсердий (ФП) в анамнезе (21,9% vs 2,06%, $p<0,001$), чаще диагностирован повторный ИМ (9,6% vs 2,06%, $p=0,039$). Пациенты с обструктивным поражением чаще имели элевацию ST на ЭКГ — 81% vs 47% ($p=0,005$) и формирование зубца

Q — 70% vs 33% ($p=0,003$). По локализации патологического процесса различий не обнаружено, ИМ передней стенки встречался одинаково часто — 45% (ИМБОКА), 61% (ИМОКА) ($p=0,869$).

Сравнительная оценка основных эхокардиографических параметров у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА представлена в таблице 2.

Обращает на себя внимание, что пациенты с обструктивным поражением коронарных артерий имеют больший диаметр правого желудочка (35,7 vs 35,2 мм, $p=0,028$), КСР (37 vs 34 мм, $p=0,038$), КДО (152 vs 148 мл, $p=0,002$), КСО (64 vs 54 мм, $p=0,02$). Экстраполируя результаты некоторых работ [9], можно предполагать, что отдаленный прогноз пациентов с ИМБОКА несколько лучше. По другим показателям (диаметр левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП), КДР, ударный объем, толщина стенок миокарда, частота гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), ММЛЖ, объем ЛЖ) различий не обнаружено. По величине ФВ (в группе ИМБОКА — 63%, в группе

Таблица 2

Сравнительная оценка основных эхокардиографических параметров у пациентов с ИМ

Показатель	ИМБОКА, n=73	ИМОКА, n=97	p
Левое предсердие, диаметр, мм, Ме (Q1-Q3)	50 (48-53)	50 (48-51)	0,246***
Дилатация левого предсердия, абс. (%)	28 (38,3)	30 (30,9)	0,312*
Правое предсердие, диаметр, мм, Ме (Q1-Q3)	48 (46,5-50)	48 (47-50)	0,756***
Правый желудочек, диаметр, мм, Ме (Q1-Q3)	35,2 (34-36)	35,7 (35-37)	0,028***
Конечный диастолический размер, мм, Ме (Q1-Q3)	52 (49-55)	53 (50-55)	0,275***
Конечный систолический размер, мм, Ме (Q1-Q3)	34 (31,5-38)	37 (33-39)	0,038***
Конечный диастолический объем, мм, Ме (Q1-Q3)	148 (124-153,5)	152 (148-155)	0,002***
Конечный систолический объем, мм, Ме (Q1-Q3)	54 (41,5-70)	64 (52,5-72,5)	0,02***
Ударный объем, мл, М±σ, абс.	83,72±14,16	85,87±11,43	0,275**
Толщина задней стенки ЛЖ, мм, Ме (Q1-Q3)	10 (9-11)	10 (9-10)	0,161***
Толщина межжелудочковой перегородки, мм, Ме (Q1-Q3)	10 (9-11)	10 (9-10,1)	0,560***
Масса миокарда ЛЖ, Ме (Q1-Q3)	191 (164-229,5)	186 (161-215)	0,202***
Гипертрофия ЛЖ, абс. (%)	19 (26)	26 (26,8)	0,910*
Объем ЛЖ, Ме (Q1-Q3)	182 (156-218,5)	177 (153-205)	0,205***
ФВ ЛЖ, по Simpson, %, Ме (Q1-Q3)	63 (55-66,5)	57 (53-64)	0,054***
Распределение ФВ			
— >50%, абс. (%)	64 (87,7)	83 (85,57)	0,692*
— 41-49%, абс. (%)	6 (8,2)	13 (13,4)	0,289*
— ≤40%, абс. (%)	3 (4,1)	1 (1,03)	0,190*
Индекс глобальной функции ЛЖ, %, М±σ	29,6±6,6	30,7±5,67	0,252**
— ИГФ <31,2%, абс. (%)	40 (54,8)	54 (55,5)	0,910*
— ИГФ <22,6%, абс. (%)	10 (13,7)	4 (4,1)	0,025*
Нарушение локальной сократимости, абс. (%)	34 (46,6)	67 (65,9)	0,004*
Диастолическая дисфункция по 1 типу, абс. (%)	13 (17,8)	17 (17,5)	0,962*

Примечание: * — достоверность различий между группами согласно критерию хи-квадрат, ** — достоверность различий согласно t-критерию Стьюдента, *** — достоверность различий по критерию Манна-Уитни.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, ИМОКА — инфаркт миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

ИМОКА — 57%, $p=0,054$) существует четкая тенденция к различиям.

На втором этапе работы мы провели оценку пациентов с низким и нормальным ИГФ в группах ИМБОКА и ИМОКА.

При сравнительной оценке внутри группы ИМБОКА пациенты с низким ИГФ более старшего возраста (63,02 vs 55,7 лет, $p=0,018$), имеют больший диаметр ЛП (51 vs 47, $p=0,001$), больший диаметр ПП (49 vs 47, $p=0,003$), больший КДР (53 vs 51 мм, $p=0,002$), больший КДО (155 vs 135 мл, $p<0,001$), больший КСО (70 vs 48 мл, $p=0,001$), большую ММЛЖ (216 vs 165, $p=0,031$), чаще наблюдали ГЛЖ (40% vs 12,5%, $p=0,008$). ФВ ЛЖ в группе низкого ИГФ у ИМБОКА составила 55% (vs 64,9%, $p=0,004$). В обеих подгруппах пациенты имели одинаковую частоту элевации сегмента ST (67,5% и 60%, соответственно, $p=0,541$) и формирование зубца Q (20% и 13%, $p=0,651$). Различий по локализации ИМ не обнаружено (ИМ передней стенки отмечен в 65% в группе низкого ИГФ, 63% в группе нормального ИГФ, различия недостоверны).

Анализ больных с обструктивным поражением коронарного русла продемонстрировал схожие разли-

чия. Пациенты с низким ИГФ имели больший размер ЛП (50 vs 48,6, $p=0,001$), больший диаметр ПП (49 vs 47, $p=0,003$), больший КДР (54 vs 50 мм, $p=0,002$), больший КДО (153 vs 149 мл, $p<0,001$), больший КСО (70 vs 54 мл, $p=0,001$), большую ММЛЖ (207 vs 164, $p=0,002$), чаще имели ГЛЖ (4% vs 7%, $p=0,001$). ФВ ЛЖ в группе низкого ИМОКА составила 53,7% (в группе нормального ИГФ — 63%, $p=0,001$). Различий по полу, возрасту (59,9 vs 55,9 лет, $p=0,477$) не обнаружено. Пациенты одинаково часто имели элевацию сегмента ST (85 и 81%, соответственно, $p=0,344$), формирование патологического зубца Q (77 vs 65%, $p=0,077$). Однако передняя локализация ИМ встречалась в 72,2% у больных с низким ИГФ, и 51,1% с нормальным индексом. На основании сравнительной оценки между подгруппами можно предполагать, что у пациентов с ИМБОКА с учетом различий по возрасту, частоты ГЛЖ, ММЛЖ и отсутствия различий по типам и локализации ИМ, на величину ИГФ оказывает влияние предшествующая острому коронарному событию патология (артериальная гипертензия, хроническая ишемия миокарда). У пациентов с обструктивным поражением коронарной артерии низкий

Таблица 3

Сравнительная оценка пациентов с низким ИГФ между группами

Показатель	Низкий ИГФ (ИМБОКА), n=40	Низкий ИГФ (ИМОКА), n=54	p
Возраст, М±σ, абс.	63,02±11,1	59,9±10,59	0,176**
Мужчины, абс. (%)	14 (35)	39 (72,2)	<0,001*
Элевация сегмента ST на ЭКГ, абс. (%)	27 (67,5)	46 (85,1)	0,042*
Формирование патологического зубца Q, абс. (%)	20 (50)	42 (77,7)	0,005*
Локализация ИМ			
Левое предсердие, диаметр, мм, Ме (Q1-Q3)	51 (49,25-54,75)	50,1 (48,6-51,6)	0,043***
Конечный диастолический объем, мм, Ме (Q1-Q3)	150,5 (135,5-154,85)	153,6 (150,8-155,8)	0,041***
ФВ ЛЖ, по Simpson, %, М±σ	55,0±9,36	53,7±6,33	0,229**

Примечание: * — достоверность различий между группами согласно критерию хи-квадрат, ** — достоверность различий согласно t-критерию Стьюдента, *** — достоверность различий по критерию Манна-Уитни.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, ИМ — инфаркт миокарда, ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, ИМОКА — инфаркт миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография.

ИГФ в большей степени зависит от локализации ИМ и прямо пропорционален объему поражения (инфаркт передней стенки встречался чаще).

На третьем этапе была проведена сравнительная оценка между пациентами, имеющими низкий ИГФ (табл. 3). Средний низкий ИГФ в группе ИМБОКА составил 24,9% (22,1-27,8), а в группе ИМОКА — 26,6% (25,07-27,7), что имеет лишь тенденцию к достоверным различиям (p согласно критерию Манна-Уитни 0,094). Нормальный ИГФ у пациентов с необструктивным поражением составил 35,3% (32,6-36,6), а у больных с однососудистым поражением — 35,8% (32,7-38,5), различия недостоверны (p=0,686).

При сравнении основных показателей у пациентов с низким ИГФ между группами (между низким ИГФ ИМБОКА и низким ИГФ ИМОКА) выявлено, что пациенты с ИМОКА чаще мужского пола (72,2% vs 35%, p<0,001), чаще имеют элевацию ST (85% vs 67,5%, p=0,042), патологический зубец Q на ЭКГ (77,7% vs 50%, p=0,005). Различий по локализации патологического процесса, а также по величине ФВ обнаружено не было. Больные с низким ИГФ в группе ИМОКА имели меньший диаметр ЛП (51 vs 50,1 мм, p=0,043) и большее значение КДО ЛЖ (153,6 мл vs 150,5 мл, p=0,041).

Обсуждение

У пациентов, имеющих однососудистое атеросклеротическое поражение ответственной коронарной артерии, чаще встречаются "классические" факторы риска коронарного атеросклероза, такие как мужской пол, курение. Отягощенная наследственность, артериальная гипертензия, сахарный диабет встречались одинаково часто, что сопоставимо с результатами других исследований, посвященных ИМБОКА [10].

При сравнительной оценке распространенности сопутствующей патологии обнаружено, что пароксизмальная форма ФП у пациентов с ИМБОКА

встречается почти в 8 раз чаще, чем у пациентов с ИМОКА, что не исключает эмболию в систему коронарных артерий с развитием ИМ 2 типа (все пациенты с ИМ, имеющие ФП, страдали ИМ с подъемом сегмента ST). С учетом высокой распространенности проведения тромболитической терапии на догоспитальном этапе (25, 5%), нельзя исключить медикаментозный фибринолиз и "ложную" верификацию ИМБОКА неясного генеза (в любом случае, данный факт остается предметом догадок). В работах, посвященных сравнительной оценке ИМБОКА и ИМОКА представлены иные данные, свидетельствующие об одинаковой распространенности ФП [11].

Пациенты с "чистыми" коронарными артериями по результатам нашей работы — чаще больные с ИМ без подъема сегмента ST и формирования зубца Q. В работах других авторов имеются противоречивые данные [1, 11]. Данный факт характеризует пациентов с ИМБОКА как совершенно разнородную когорту пациентов. Передняя локализация патологического процесса не отличалась по частоте встречаемости между группами, что соответствует вышеупомянутым источникам.

Больные с "классическим" атеротромботическим ИМ имели одинаковый диаметр ЛП (несмотря на более редкую встречаемость пароксизмальной формы ФП). В то же время у них достоверно выше КСР, КДО, КСО, а также чаще выявлены нарушения локальной сократимости ЛЖ. С одной стороны, данные различия объясняются более частым подъемом сегмента ST и формированием зубца Q как отражением более глубокого и локального (соответствующего зоне нарушения кровоснабжения) очага некроза миокарда. С другой стороны, с учетом практически одинаковой и чаще сохраненной ФВ ЛЖ в обеих группах, мы предполагаем, что характер поражения миокарда у пациентов с ИМБОКА, наоборот, более поверхностный ("субэндокардиальный, нетрансмуральный"), но более "распространенный". Это за-

трудняет ультразвуковую диагностику зон нарушения локальной сократимости, особенно, в острый период. Именно распространенность поражения, на наш взгляд, и определяет схожую с ИМОКА величину ФВ ЛЖ и ИГФ ЛЖ (снижение данных показателей компенсируется распространенностью, а не глубиной поражения миокарда). Подобные нарушения могут быть отражением нарушений в системе микроциркуляции (по аналогии со стенокардией "без обструкции коронарных артерий"), либо развитием пролонгированного спазма микроциркуляторного русла и артериол, кровоснабжающих миокард.

У пациентов с низким ИГФ ЛЖ ФВ была на 10% ниже тех больных, у кого ИГФ был $>31,2\%$ (причем как для группы с обструктивным, так и необструктивным поражением), что отражает тесную взаимосвязь, и вероятно, схожую прогностическую значимость обоих показателей как для ИМБОКА, так и для ИМОКА. В свою очередь, внимание заслуживает тот факт, что больные, имеющие атеросклеротическое поражение, продемонстрировали зависимость величины ИГФ от передней локализации ИМ (при низком ИГФ передняя локализация встречалась достоверно чаще). По нашему мнению, данный факт объясняется тем же более "локальным и глубоким" поражением миокарда у ИМОКА в отличие от "диффузного и распространенного" поражения при ИМБОКА. Ни для кого не секрет, что передняя локализация ИМ демонстрирует худший как госпитальный, так и отдаленный прогноз, что полностью справедливо для пациентов с ИМОКА. С учетом того, что по результатам нашей работы ИГФ у пациентов с ИМБОКА напрямую не зависел от передней локализации ИМ, неоспоримость вышеупомянутого факта требует дальнейшего изучения.

При оценке показателей низкого ИГФ между ИМБОКА и ИМОКА выявлено, что необструктив-

ное поражение имеет более низкое среднее значение ИГФ. В то же время пациенты с обструктивным поражением чаще имеют элевацию сегмента ST, патологический зубец Q, а также больший КДО (что совпадает со сравнительной оценкой ИМБОКА и ИМОКА вне зависимости от величины ИГФ). По нашему мнению, данные различия также могут быть объяснены зависимостью ИГФ от глубины и распространенности поражения миокарда у пациентов с ИМБОКА в рамках расстройств микроциркуляции или пролонгированного микроциркуляторного спазма, и не зависят от локализации патологического процесса, в то время как у пациентов с ИМОКА одно из главенствующих значений, определяющих ИГФ, принадлежит наличию элевации сегмента ST и патологического зубца Q, а также локализации ИМ.

Заключение

1. У пациентов с ИМБОКА показатели геометрии ЛЖ в первые сутки заболевания лучше, чем у пациентов с ИМОКА за счет более низких значений КСР, КДО, КСО.

2. Больные с низким ИГФ имели более высокие показатели КДР, КДО, КСО, ММЛЖ, чаще имели ГЛЖ, более низкую ФВ по сравнению с нормальным ИГФ.

3. Больные с низким ИГФ в группе ИМОКА показали различия по полу (чаще мужчины), частоте элевации ST, патологическому зубцу Q, а также большему значению КДО в пользу обструктивного поражения. ИГФ у пациентов с ИМБОКА не зависит от локализации и типа ИМ.

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

Литература/References

1. Kruchinova SV, Kosmachova ED, Porkhanov VA. Comparative analysis of demographic, anamnestic, clinical, laboratory and instrumental data in patients with myocardial infarction with obstructive lesion and without obstructive coronary artery disease. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018;33(4):69-75. (In Russ.) Кручинова С.В., Космачева Е.Д., Порханов В.А. Сравнительный анализ демографических, анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных у пациентов с инфарктом миокарда с обструктивным поражением и без обструктивного поражения коронарных артерий. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;33(4):69-75. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-4-69-75.
2. Erikh AD, Gratsianskiy NA, on behalf of the participants of the register REKORD-3. The Russian registry of acute coronary syndrome "RECORD-3". Characteristics of patients and treatment before discharge from the hospital. *Kardiologiya*. 2016;56(4):16-24. (In Russ.) Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Российский регистр острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3". Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;56(4):16-24. doi:10.18565/cardio.2016.4.16-24.
3. Ryabov VV, Gomboeva SB, Shelkovnikova TA, et al. Magnetic resonance imaging of the heart in the differential diagnosis of acute coronary syndrome in patients with non-obstructive coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;12(12):47-54. (In Russ.) Рябов В.В., Гомбоева С.Б., Шелковникова Т.А. и др. Магнитно-резонансная томография сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у больных необструктивным коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2017;12(12):47-54. doi:10.15829/1560-4071-2017-12-47-54.
4. Mewton N, Opdahl A, Choi EY, et al. Left ventricular global function index by magnetic resonance imaging — a novel marker for assessment of cardiac performance for the prediction of cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2013;61(4):770-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.19802.
5. Kapustina AYU, Alekhin MN. Index of global left ventricular function: diagnostic and prognostic significance in cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5225. (In Russ.) Капустина А.Ю., Алехин М.Н. Индекс глобальной функции левого желудочка: диагностическая и прогностическая значимость при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5225. doi:10.15829/1560-4071-2023-5225. EDN XBHVHP.
6. Eitel I, Poss J, Jobs A, et al. Left ventricular global function index assessed by cardiovascular magnetic resonance for the prediction of cardiovascular events in ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):62. doi:10.1186/s12968-015-0161-x.
7. Kapustina AYU, Minushkina LO, Alekhin MN, et al. The index of global left ventricular function as a prognostic factor of cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. *Kardiologiya*. 2021;61(8):23-31. (In Russ.) Капустина А.Ю., Минушкина Л.О., Алехин М.Н. и др. Индекс глобальной функции левого желудочка в качестве прогностического фактора сердечно-сосудистых осложнений у пациентов

- с острым коронарным синдромом. Кардиология. 2021;61(8):23-31. doi:10.18087/cardi.2021.8.n1508.
8. Tsivanyuk MM, Gelftser BI, Shakhgelf'dyan KI, et al. Electrocardiographic, echocardiographic and lipid parameters in predicting obstructive coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(6):5036. (In Russ.) Циванюк М.М., Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И. и др. Электрокардиографические, эхокардиографические и липидные показатели в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2022;27(6):5036. doi:10.15829/1560-4071-2022-5036. EDN NFQUSL.
9. White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Left ventricular end systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. Circulation. 1987;76:44-51. doi:10.1161/01.cir.76.1.44.
10. Vorob'eva DA, Lugacheva YuG, Kapilevich NA, Ryabov VV. Comparative analysis of prothrombotic activity in patients with myocardial infarction with non-obstructive and obstructive atherosclerotic lesions of the coronary arteries. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(2):3939. (In Russ.) Воробьева Д.А., Лугачева Ю.Г., Капилевич Н.А., Рябов В.В. Сравнительный анализ протромботической активности у пациентов с инфарктом миокарда при необструктивном и обструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий. Российский кардиологический журнал. 2021;26(2):3939. doi:10.15829/1560-4071-2021-3939.
11. Fomina OA, Pereverzeva KG, Yakushin SS. Patients after myocardial infarction with non-obstructive and obstructive lesions of the coronary arteries: adherence to treatment and long-term prognosis. Profilakticheskaya meditsina. 2021;24(7):70-6. (In Russ.) Фомина О.А., Переверзева К.Г., Якушин С.С. Пациенты после перенесенного инфаркта миокарда при необструктивном и обструктивном поражении коронарных артерий: приверженность лечению и отдаленный прогноз. Профилактическая медицина. 2021;24(7):70-6. doi:10.17116/profmed20212407170.

Оптимизация имплантации устройства сердечной ресинхронизирующей терапии: рандомизированное контролируемое исследование электрофизиологической и анатомической стратегий позиционирования левожелудочкового электрода

Сабитов Е. Т.¹, Абдрахманов А. С.², Орехов А. Ю.^{1,3}, Сабитова Д. Ж.³

Существует множество стратегий сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), и ни одна из них не имеет однозначных преимуществ перед другими.

Цель. Оценить влияние двух стратегий имплантации левожелудочкового электрода на развитие сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материал и методы. Текущее рандомизированное контролируемое клиническое исследование разработано для сравнения эффективности традиционной анатомической стратегии позиционирования электрода левого желудочка (ЛЖ) и имплантации под контролем электрокардиографии в оптимальную ветвь венозного коронарного синуса, которая является наиболее близкой к последней электрически активной области миокарда.

Результаты. В исследование было включено 63 пациента с хронической сердечной недостаточностью III или IV функционального класса по NYHA с желудочковой диссинхронией, фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <35%, конечным диастолическим размером ЛЖ >150 мл, интервалом QRS >130 мс. Продолжительность жизни при электрокардиографическом подходе (основная группа) составила 11,22 мес., что было значительно ниже при анатомическом подходе (контрольная группа). Время до повторной госпитализации в основную группу было почти в два раза больше по сравнению с пациентами контрольной группы (10,188 мес. vs 5,548 мес.). ФВ ЛЖ была значительно выше в основной группе — медиана составила 39%, в то время как в контрольной группе она была 35% (p=0,002).

Заключение. Результаты настоящего исследования показывают, что электрокардиографический подход имеет преимущества по сравнению с традиционным анатомическим подходом с точки зрения улучшения структуры и функции сердца у пациентов с сердечной недостаточностью III и IV классов по NYHA, связанной с желудочковой диссинхронией.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия, ресинхронизация, комплекс QRS.

Отношения и деятельность: нет.

¹КГП на ПХВ Больница скорой медицинской помощи г. Семей, Семей; ²Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Астана; ³НАО "Медицинский университет Семей", Семей, Республика Казахстан.

Сабитов Е. Т. — PhD, директор, врач рентгенэндоваскулярный хирург, ORCID: 0000-0003-0937-5813, Абдрахманов А. С. — д.м.н., ассоциированный профессор, главный аритмолог, ORCID: 0000-0001-6315-5016, Орехов А. Ю.* — докторант PhD кафедры терапии, врач кардиолог, ORCID: 0000-0001-7201-1399, Сабитова Д. Ж. — магистр медицины, ORCID: 0000-0001-7473-7126.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
orekhov-andrei@list.ru

CRT — cardiac resynchronization therapy, LV — left ventricular, RV — right ventricular, NYHA — New York Heart Association, LVEF — LV ejection fraction, NT-proBNP — N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

Рукопись получена 05.12.2023

Рецензия получена 15.04.2024

Принята к публикации 04.07.2024



Для цитирования: Сабитов Е. Т., Абдрахманов А. С., Орехов А. Ю., Сабитова Д. Ж. Оптимизация имплантации устройства сердечной ресинхронизирующей терапии: рандомизированное контролируемое исследование электрофизиологической и анатомической стратегий позиционирования левожелудочкового электрода. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):5720. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5720. EDN HLOYRZ

Optimizing implantation of cardiac resynchronization therapy: a randomized controlled trial of electrophysiological or anatomical left ventricular lead placement strategy

Sabitov E. T.¹, Abdrakhmanov A. S.², Orekhov A. Yu.^{1,3}, Sabitova D. Zh.³

There is a variety of cardiac resynchronization therapy (CRT) strategies and none has ultimate benefits over the others.

Aim. To evaluate the influence of two strategies of left ventricular (LV) electrode implantation on the development of cardiovascular events in patients with chronic cardiac failure.

Material and methods. This was a randomized controlled clinical trial designed to compare the effectiveness of traditional anatomy-guided LV lead positioning strategy towards the electrocardiography-guided implantation approach in an optimal branch of the coronary sinus vein, being the closest to the latest electrically activated myocardial region.

Results. We enrolled 63 patients with NYHA class III or IV chronic heart failure with ventricular dyssynchrony, an LV ejection fraction (LVEF) less than 35%, an LV end diastolic dimension exceeding 150 ml, a QRS interval over 130 ms. The survival time in electrocardiography-guided approach (study group) was equal to 11,22 months, which was significantly lower in the anatomy-guided approach (control group). Time to re-hospitalization in a study group was nearly two times longer as compared with that in patients from the control group (10,188 months versus 5,548 months). LVEF was significantly higher in the study group with

median value equal to 39% versus that in the control group equal to 35% (p=0,002).

Conclusions. The results of the present study demonstrate that electrocardiography-guided approach has benefits over traditional anatomy-guided approach in terms of improved cardiac structure and function in patients with NYHA class III and IV heart failure associated with ventricular dyssynchrony.

Keywords: cardiac resynchronization therapy, resynchronization, QRS complex.

Relationships and Activities: none.

¹Emergency Medical Care Hospital, Semey; ²Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana; ³Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan.

Sabitov E. T. ORCID: 0000-0003-0937-5813, Abdrakhmanov A. S. ORCID: 0000-0001-6315-5016, Orekhov A. Yu.* ORCID: 0000-0001-7201-1399, Sabitova D. Zh. ORCID: 0000-0001-7473-7126.

*Corresponding author: orekhov-andrei@list.ru

Received: 05.12.2023 Revision Received: 15.04.2024 Accepted: 04.07.2024

For citation: Sabitov E. T., Abdrakhmanov A. S., Orekhov A. Yu., Sabitova D. Zh. Optimizing implantation of cardiac resynchronization therapy: a randomized

controlled trial of electrophysiological or anatomical left ventricular lead placement strategy. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):5720. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5720. EDN HLOYRZ

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Примерно треть пациентов, проходящих сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ), не отвечают должным образом, поскольку не достигают целевых временных показателей. Существует множество стратегий имплантации устройства СРТ, и ни одна из них не имеет однозначных преимуществ перед другими.

Что добавляют результаты исследования?

- Подход к позиционированию электрода левого желудочка на основе электрокардиографии, оцениваемый по задержке активации правого желудочка-левого желудочка, оказался значимым предиктором продолжительности комплекса QRS, смертности и частоты повторных госпитализаций у пациентов после СРТ с сердечной недостаточностью III и IV классов по NYHA, связанной с желудочковой диссинхронией.

Introduction

A number of randomized and non-randomized clinical trials were conducted over past decades demonstrating many benefits of cardiac resynchronization therapy (CRT) in terms of quality of life improvement, advanced functional status and exercise capacity in patients with ventricular dyssynchrony [1]. A favorable effect of CRT has also been shown on disease progression, which manifests as left ventricular (LV) remodeling and a range of other outcome measures. Besides, CRT reduces mortality and improves overall patient survival [2]. With a little exception, most of these studies enrolled patients with New York Heart Association (NYHA) class III or IV heart failure, while very few of them enrolled NYHA class II patients [3].

Still, around one third of CRT patients fail to respond appropriately as they cannot reach certain treatment goals within the desired period of time [4]. Although much variability in defining non-response exists, these goals can be summarized as a failure to achieve clinical improvement (reduction on NYHA class, improved quality of life or exercise capacity, etc.) or a reduction in number of adverse events (hospitalization rates and/or death). Due to the natural course of disease, achieving non-progression could

Key messages

What is already known about the subject?

- Around one third of cardiac resynchronization therapy (CRT) patients fail to respond appropriately as they cannot reach certain treatment goals within the desired period of time. There is a variety of CRT implantation strategies and none has ultimate benefits over others.

What might this study add?

- Electrocardiography-based left ventricular lead positioning approach assessed by right ventricular-left ventricular activation delay was found to be a significant predictor of QRS complex duration, mortality and rehospitalisation rates in CRT patients with NYHA class III and IV heart failure associated with ventricular dyssynchrony.

also be considered as one of the desired treatment outcomes in a certain category of patients [5].

There is a variety of CRT implantation strategies and none with an ultimate benefit over others. In anatomy-guided approach the device is implanted in lateral or posterolateral branch of the coronary sinus vein [6], while in echocardiography-guided approach the lead is implanted in the latest mechanically activated region [7]. In electrocardiography-guided approach the lead is positioned in the latest electrically activated zone [8]. Cardiovascular magnetic resonance-guided approach was proposed to deploy the LV lead away from myocardial scarring [9], and so did multimodality imaging-guided approach [10]. To clarify the clinical effectiveness of electrocardiography guided LV lead positioning strategy, we conducted a trial comparing it with traditional anatomy-guided approach towards the optimal branch of the coronary sinus vein, which is the closest to the latest electrically activated myocardial region.

Material and methods

Patients. We enrolled 63 patients which NYHA class III or IV chronic heart failure associated with ventricular dyssynchrony, an LV ejection fraction (LVEF) less than 35%, an LV end diastolic dimension exceeding 150 ml, a QRS interval over 130 ms.

Also, the enrolled patients received an optimal management of heart failure according to current guidelines for

Table 1

General characteristics of study population (n=63)

Age (Median (25;75))*		Groups				Test of difference		
		Control group, n=31		Study group, n=32		χ²	D.f.	p
		N	%	N	%			
Demographic data, smoking								
Age (Median (25;75))*		65 (56;70)		63 (53;70)		439,500	-0,778	0,437
Gender	Female	12	38,7	8	25,0	1,366	1	0,240
	Male	19	61,3	24	75,0			
Smoking	No	24	77,4	27	84,4	0,494	1	0,482
	Yes	7	22,6	5	15,6			
Cardiac impairment/arrhythmias								
NYHA class before intervention	III	23	74,2	26	81,2	0,454	1	0,501
	IV	8	25,8	6	18,8			
Ischemic heart disease	No	1	3,2	0	0,0	1,049	1	0,306
	Yes	30	96,8	32	100,0			
Postinfarction cardiosclerosis	No	3	9,7	12	37,5	6,719	1	0,010
	Yes	28	90,3	20	6,5			
Ischemic cardiomyopathy	No	5	16,1	3	9,4	0,648	1	0,421
	Yes	26	83,9	29	90,6			
Dilated cardiomyopathy	No	31	100,0	32	100,0	—	—	—
	Yes	0	0,0	0	0,0			
Persistent atrial fibrillation	No	22	71,0	25	78,1	0,426	1	0,514
	Yes	9	29,0	7	21,9			
Paroxysmal atrial fibrillation	No	29	93,5	30	93,8	0,001	1	0,974
	Yes	2	6,5	2	6,2			
Presence of comorbidities								
Stroke in past history	No	28	90,3	29	90,6	0,002	1	0,967
	Yes	3	9,7	3	9,4			
Arterial hypertension	No	3	9,7	2	6,2	0,253	1	0,615
	Yes	28	90,3	30	93,8			
Chronic kidney disease	No	22	71,0	22	68,8	0,037	1	0,848
	Yes	9	29,0	10	31,2			
Type II diabetes mellitus	No	21	70,0	30	93,8	5,984	1	0,014
	Yes	9	30,0	2	6,2			
Cardiac interventions in past history								
Revascularization	No	21	67,7	23	71,9	0,128	1	0,721
	Yes	10	32,3	9	28,1			
Heart surgery with the heart-lung machine	No	29	93,5	32	100,0	2,132	1	0,144
	Yes	2	6,5	0	0,0			
Endovascular surgery	No	25	80,6	24	75,0	0,290	1	0,590
	Yes	6	19,4	8	25,0			
Six minute walk test, meters (Median (25;75))*		189 (150;220)		211 (184;243)		359,000	-1,885	0,059
CKD-EPI (Median (25;75))* , ml/min/1,72 m²		60 (43;84)		65 (46;85)		434,500	-0,641	0,521
NT-proBNP (Median (25;75))* , pg/ml		458,90 (376,56;505,91)		462,18 (411,04;501,59)		476,000	-0,275	0,783
QRS, ms		158 (150;168)		153 (150;178)		458,000	-0,523	0,601
Left ventricular end-diastolic volume, ml		211 (161;256)		217 (191;286)		399,500	-1,327	0,185
Left ventricular end-systolic volume, ml		127 (103;173)		159 (123;192)		361,500	-1,850	0,064
Left ventricular ejection fraction, %		30 (25;33)		26 (20;33)		373,500	-1,691	0,091

Note: * — quantitative data were compared using Mann-Whitney test.

Abbreviation: CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

the past three months, and failed to respond appropriately. The exclusion criteria were: NYHA class II or I chronic heart failure and presence of contraindications to cardiac pacing.

Before the study onset, local Ethics Committee approved the study protocol (protocol № 7, 30.05.2017), and all patients were informed about study goals, procedures, possible

Table 2

Characteristics of medical therapy provided before intervention (n=63)

Variables		Groups				Test of difference		
		Control group, n=31		Study group, n=32		χ^2	D.f.	p
		N	%	N	%			
Loop diuretics	No	7	23,3	6	18,8	0,196	1	0,658
	Yes	23	76,7	26	81,2			
ACE-I/ARB	No	12	40,0	14	46,7	0,271	1	0,602
	Yes	18	60,0	16	53,3			
Beta-blockers	No	6	19,4	4	12,5	0,554	1	0,457
	Yes	25	80,6	28	87,5			
Mineralocorticoid Receptor Antagonists	No	11	35,5	10	32,3	0,072	1	0,788
	Yes	20	64,5	21	67,7			
Digoxin	No	14	45,2	18	56,2	0,775	1	0,379
	Yes	17	54,8	14	43,8			
Amiodarone	No	21	70,0	19	59,4	0,764	1	0,382
	Yes	9	30,0	13	40,6			
Oral anticoagulants (warfarin, NOACs)	No	27	90,0	28	90,3	0,002	1	0,966
	Yes	3	10,0	3	9,7			
Two-component antiplatelet therapy	No	19	61,3	14	43,8	1,942	1	0,63
	Yes	12	38,7	18	56,2			

Abbreviations: ACE-I — angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ARB — angiotensin II receptor blocker, NOACs — non-vitamin K antagonist oral anticoagulants.

risks and benefits, and provided written informed consent. General characteristics of study population are presented in Table 1, while characteristics of medical therapy provided before intervention are presented in Table 2.

Study protocol. Before CRT implantation, all study participants were undergone to the following tests: evaluation of NYHA class; 6-minute walk test; glomerular filtration rate with Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; echocardiography with measurements of LVEF and of end-systolic and end-diastolic volumes; plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations; and QRS interval by a standard 12-lead electrocardiography. The studies were performed before device implantation and 12 months after. Patients were randomly assigned (1:1 scheme) to either electrocardiography guided LV lead positioning strategy (study group) or anatomy guided LV lead positioning strategy (control group).

Device implantation. The patients were implanted commercially available CRT systems with 3 pacing leads. Implantation protocol in the control group followed traditional anatomy-guided strategy [6]. In the study group, right ventricular (RV) pacing lead was commonly placed in the right ventricle apex. Coronary sinus was catheterized with subsequent phlebography and identification of branch optimal for implantation of the LV pacing lead. The intraventricular delay (RV-LV activation delay) was measured at each coronary sinus branch vein that was considered suitable and the LV lead was implanted to the branch with maximal electrical delay. The right atrial pacing lead was implanted to the right atrial appendage.

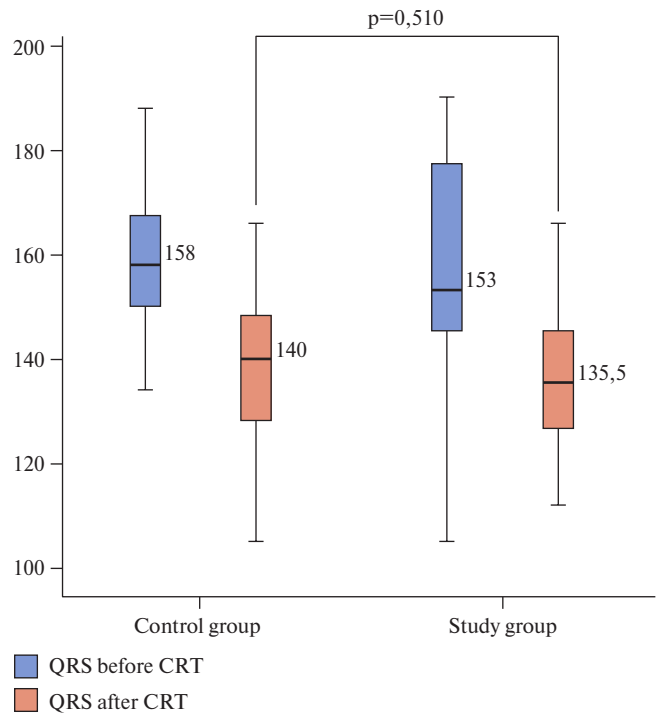


Figure 1. Duration of QRS complex (primary endpoint) before and after intervention, ms.

Follow-up and study endpoints. Study endpoints were defined: duration of QRS complex (primary endpoint), rehospitalization, and mortality (secondary endpoints). Rehospitalization was defined as admission to inpatient

Table 3

The main laboratory and instrumental performance indicators in the two groups

Parameter	Study group		p	Control group		p
	Before	After		Before	After	
Six-minute walk test, meters	199,41±45,06 (183,16-215,65)	260,88±56,52 (240,50-281,25)	<0,001	190,55±43,45 (174,61-206,49)	238,55±66,51 (214,15-262,95)	<0,001
QRS, S	156,0±21,75 (148,16-163,84)	137,66±15,07 (132,22-143,09)	<0,001	159,16±15,52 (153,47-164,85)	137,81±12,86 (133,09-142,52)	<0,001
NT-proBNP, pg/ml	475,95 (422,38;510,62)	178,79 (170,05;360,84)	<0,001	452,09 (384,46;477,66)	384,08 (171,89;432,05)	<0,001
Left ventricular end-diastolic volume, ml	210,25±74,90 (183,25-237,25)	180,38±73,36 (153,93-206,82)	0,002	242,00±72,55 (215,39-268,61)	217,61±55,56 (197,23-237,99)	0,006
Left ventricular end-systolic volume, ml	134,50 (104,50-175,75)	123,0 (101,75-151,75)	<0,001	158,0 (124,0-181,00)	134,0 (106,00-163,50)	<0,001
Left ventricular ejection fraction, %	25 (18;33)	39 (29,0;40,0)	<0,001	30 (26,0;32,5)	38,0 (34,5;40,0)	<0,001

Abbreviation: NT-proBNP — N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

Table 4

Mean and median of survival time for the individual with "rehospitalization"

Group	Mean				Median			
	Value, months	SE	Lower border	Upper border	Value, months	SE	Lower border	Upper border
Control group	5,548	0,816	3,949	7,147	3,000	0,693	1,642	4,358
Study group	10,188	0,547	9,115	11,260	—	—	—	—
Total	7,905	0,569	6,789	9,020	—	—	—	—

department with overnight stay due to heart failure with subsequent improvement following medical therapy. The cause of every lethal outcome was assessed by two different physicians blinded to the CRT implantation strategy. We categorized all sudden uncertain lethality as a sudden cardiac death. All data collected throughout the study period were entered into a specially designed database (Figure 1).

Statistical analysis. The Kolmogorov-Smirnov test was applied prior to other statistical tests to check for the normality of data distribution. As the data distribution has proven to be non-normal, continuous variables were expressed as a median (25th; 75th percentiles) and compared by Pearson's chi-square for qualitative variables and by or Mann-Whitney U-test for quantitative variables. The data were presented as mean (M), median (Me), standard error (SE), and 95% confidence interval (CI). Kaplan-Meier survival test was used to show 12-month survival and re-admission after CRT. We analyzed the endpoints based on the intention-to-treat principle, and a value of $p < 0,05$ was considered to be statistically significant. All statistical tests were performed with the help of SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software, version 20.0 for Windows.

Results

Initially, the main clinical and laboratory characteristics of the patients did not change in the 2 groups, though it is worth noting a higher level of LV CSR in the study group and a slightly higher median of the 6-minute walk test

(the difference was statistically insignificant), as well as a more frequent history of undergone myocardial infarction in the control group (Table 1, 2).

At the first stage of the analysis we evaluated the dynamics of the main parameters reflecting the degree of myocardial stress and severity of myocardial dyssynchrony before device implantation and 12 months after in both groups (Wilcoxon test); the results are presented in Table 3. As shown in the table, significant data were obtained in the dynamics of the primary end point (QRS dynamics) in both groups. However, when comparing the width of the QRS complex after 12 months, no significant differences were obtained in the study and control groups (136,66 sec. main, 137,81 sec. — control, $p = 0,51$). Also, no significant dynamics of LVEF in the group of LV electrode implantation under ECG control was demonstrated (for the study and control group, $p = 0,699$). At the same time, a more significant decrease in NT-proBNP concentration was obtained in the study group, amounting to 178,78 pg/ml after 12 months, and in the control group to 384,08 pg/ml ($p = 0,035$).

Kaplan-Meier survival analysis at 12 postoperative months indicated that the survival time in study group was equal to 11,22 (95% CI: 10,614-11,823) months, which was significantly lower in the control group (Mean=7,29) (95% CI: 5,627-8,954).

According to Figure 2 A and 2 B, the survival curves showed significant difference between the study groups in survival and rehospitalization up to 12 months after CRT (log-rank test $< 0,001$).

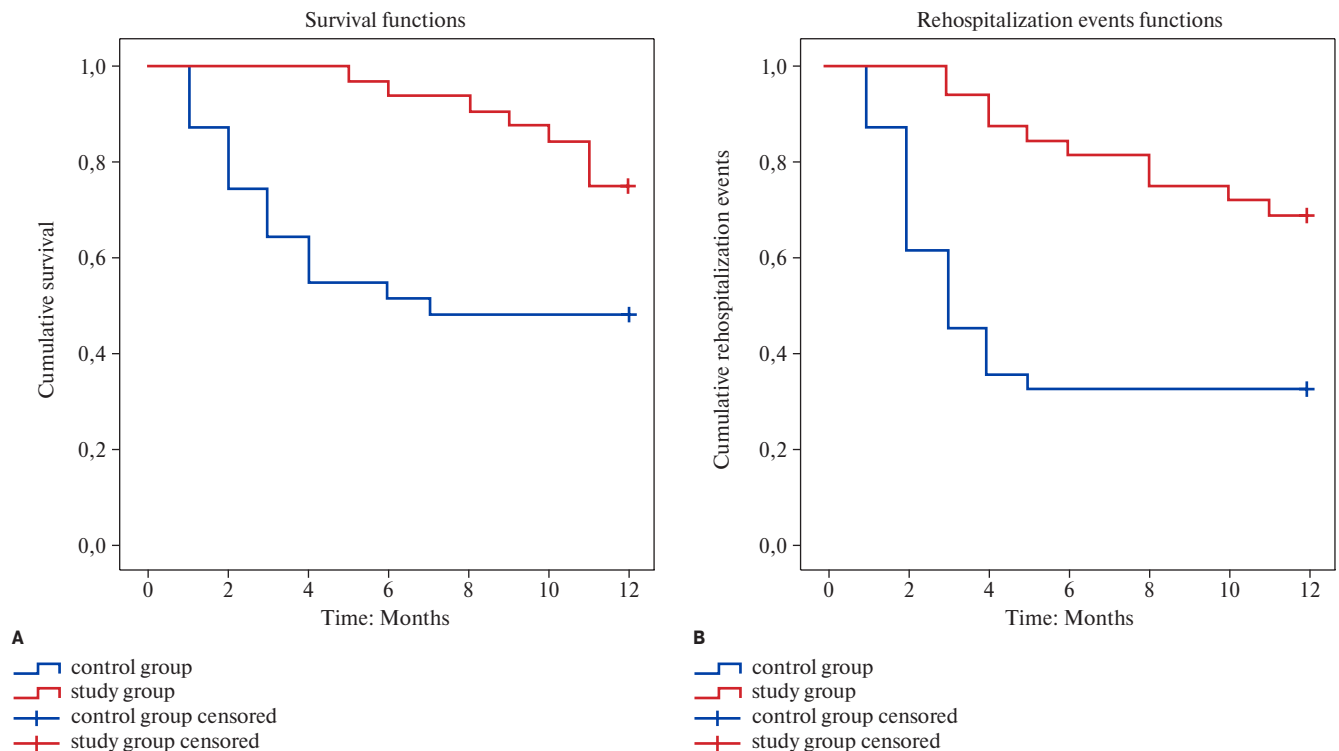


Figure 2. Kaplan-Meier curves examining survival (A) and rehospitalization (B) up to 12 months after CRT.

Time to re-hospitalization in patients from the study group was nearly two times longer as compared with that in patients from the control group ($M=10,188$ versus $M=5,548$) (Table 4).

Discussion

The results of the present study demonstrate that LV lead positioning strategy based on RV-LV activation delay has benefits over traditional anatomy-guided approach in terms of improved cardiac structure and function in patients with NYHA class III and IV heart failure associated with ventricular dyssynchrony. These results are consistent with other studies demonstrating that heart failure patients may benefit from individualized LV lead positioning strategies to which belong both electrocardiography and echocardiography guided approaches [7, 8]. Nevertheless, it has to be pointed-out that quite often the latest electrically and mechanically activated regions accord with lateral or posterolateral branch of the coronary sinus vein. In other words, the anatomy-guided approach fits the majority of patients with ventricular dyssynchrony [11].

Our study has certain similarities with earlier studies on electrocardiography guided approach. Such, in their retrospective study Fatemi and co-authors reported similar results on a group of patients with follow-up equal to 30 ± 20 months. According to the authors, there was a correlation between lead positioning in the latest electrically activated zone and LV reverse remodeling [12]. The other prospective trial with shorter observation period

(6 months) but larger study group (426 patients) found out that higher proportion of reverse remodeling was observed in patients underwent to electrocardiography guided approach [13]. Polasek and co-authors [14] conducted a retrospective study with one year follow-up on a cohort of 161 consecutive patients. The authors conclude that LV lead positioning strategy based on the latest electrically activated zone provides more favorable clinical response to CRT. Another larger prospective clinical trial with longer follow-up (2,2 years) demonstrated that longer RV-LV activation delay at the time of CRT implantation is associated with greater improvement in NT-proBNP levels, ejection fraction and showed better clinical outcomes [15].

Still, there are certain differences between our study and some of the abovementioned trials that have to be discussed. First, there was a substantial heterogeneity between the trials in terms of patient population. Three of the trials [12, 13, 15] enrolled patients with right bundle branch block, which was the exclusion criterion for Polasek and co-authors. Besides, Fatemi and co-authors excluded those patients having scar in the lateral wall. Also, these trials differed by the design (two trials had prospective nature and two were retrospective) and by the duration of follow-up. Second, only prospective trials [14, 15] attempted to maximize the activation delay already at the time of implantation, which was similar with our strategy. In general, RV-LV delay appears to be more comprehensive approach since the location of RV lead

also contributes to the clinical outcome of CRT. Third, different research groups applied dissimilar approaches for evaluation of successful resynchronization with CRT.

It appears to be rational to conclude that intraventricular delay may be a sign of significant electrical dyssynchrony, which could serve as an alternate marker for anticipating CRT benefits as compared with mechanical dyssynchrony. There is an opinion that left bundle branch block is an electrical disease for which CRT could be a potent therapy [16]. Thus, non-left bundle branch block patients may not be benefited from this strategy as the nature of their disease is more complex and needs further investigations [14].

One of the key findings of the present study was the significant increase in LVEF seen after 12 months in the study group. This may be attributed primarily to a decrease in end-systolic volume in patients whose LV lead positioning strategy was based on RV-LV activation delay as compared with that in patients from the control group. Such, our study group was characterized by the improved heart volumes, which allows us to suppose that CRT strategy based on RV-LV delay can play a positive role in the harmful pathophysiology of heart failure associated with ventricular dyssynchrony. Another key finding of the current study was a reduction of NT-proBNP levels, which is secreted by a heart wall in response to stress factors and serves for the prognosis of treatment outcomes [17]. As this reduction was more marked in the RV-LV delay group, we may conclude that these patients are better

protected from negative postoperative cardiac events as compared with the patients from control group.

Our study has certain limitations. First, the sample size was relatively small (63 patients), which prevented us from conducting more detailed analyses. However, this was a prospective clinical trial with reasonable duration of follow-up (12 months). Still, many drug trials showed that a substantially longer follow-up is often required to demonstrate the full potential of antiarrhythmic agents [18]. Second, RV-LV activation delay may be influenced by baseline QRS duration and by coronary sinus branches optimal for implantation. Third, it is a common bias for all CRT studies to be limited by distribution of veins suitable for LV lead positioning and our study was not the exception.

Conclusion

Electrocardiography-based LV lead positioning approach assessed by RV-LV activation delay was found to be a significant predictor of QRS complex duration, mortality and rehospitalisation rates in CRT patients with NYHA class III and IV heart failure associated with ventricular dyssynchrony (QRS after CRT in control group was 135,5 ms, $p=0,002$). Therefore, this study has certain implications in terms of maximum efforts that should be made to optimize the LV lead positioning at the time of implantation.

Relationships and Activities: none.

Литература/References

1. Dauw J, Martens P, Mullens W. CRT Optimization: What Is New? What Is Necessary? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019;21(9):45. doi:10.1007/s11936-019-0751-2.
2. Alraies MC, Buchanan K, Waksman R. CRT 2017 late-breaking trials. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18(4):304-7. doi:10.1016/j.carrev.2017.04.014.
3. Santangeli P, Di Biase L, Pelargonio G, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011;32(2):125-35. doi:10.1007/s10840-011-9584-y.
4. Daubert C, Behar N, Martins RP, et al. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J*. 2017;38(19):1463-72. doi:10.1093/eurheartj/ehw270.
5. Mullens W, Verga T, Grimm RA, et al. Persistent hemodynamic benefits of cardiac resynchronization therapy with disease progression in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):600-7. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.079.
6. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-329. doi:10.1093/eurpace/eut206.
7. Saba S, Marek J, Schwartzman D, et al. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):427-34. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000078.
8. Singh JP, Berger RD, Doshi RN, et al. Rationale and design for ENHANCE CRT: QLV implant strategy for non-left bundle branch block patients. *ESC Heart Fail*. 2018;5(6):1184-90. doi:10.1002/ehf2.12340.
9. Leyva F, Foley PW, Challi S, et al. Cardiac resynchronization therapy guided by late gadolinium-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):29. doi:10.1186/1532-429X-13-29.
10. Sommer A, Kronborg MB, Norgaard BL, et al. Multimodality imaging-guided left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(11):1365-74. doi:10.1002/ehf.530.
11. Lund LH, Svennblad B, Dahlstrom U, et al. Effect of expanding evidence and evolving clinical guidelines on the prevalence of indication for cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(4):769-7. doi:10.1002/ehf.929.
12. Fatemi M, Le Gal G, Blanc JJ, et al. The use of epicardial electrogram as a simple guide to select the optimal site of left ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy. *Cardiol Res Pract*. 2011;956062. doi:10.4061/2011/956062.
13. Gold MR, Birgersdotter-Green U, Singh JP, et al. The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodelling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2011;32(20):2516-24. doi:10.1093/eurheartj/ehr329.
14. Polasek R, Kucera P, Nedbal P, et al. Local electrogram delay recorded from left ventricular lead at implant predicts response to cardiac resynchronization therapy: retrospective study with 1 year follow up. *BMC cardiovascular disorders*. 2012;12:34. doi:10.1186/1471-2261-12-34.
15. Kosztin A, Kutiyfa V, Nagy VK, et al. Longer right to left ventricular activation delay at cardiac resynchronization therapy implantation is associated with improved clinical outcome in left bundle branch block patients. *Europace*. 2016;18(4):550-9. doi:10.1093/europace/euv117.
16. Goldenberg I, Kutiyfa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014;370:1694-701. doi:10.1056/NEJMoa1401426.
17. Schouten O, Hoeks SE, Goei D, et al. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor of perioperative and long-term outcome after vascular surgery. *Journal of Vascular Surgery*. 2009;49(2):435-42. doi:10.1016/j.jvs.2008.08.063.
18. Abraham WT, Young JB, León AR, et al. Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110(18):2864-8. doi:10.1161/01.CIR.0000146336.92331.D1.

COVID-ассоциированные изменения миокарда левого предсердия как значимый предиктор рецидива фибрилляции предсердий

Осадчий Ан. М.¹, Семенюта В. В.², Каменев А. В.³, Анисенкова А. Ю.¹, Щербак С. Г.^{1,4}, Лебедев Д. С.³

Цель. Определить прогностическую значимость изменений миокарда левого предсердия (ЛП) после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции на частоту рецидивов фибрилляции предсердий после катетерной абляции.

Материал и методы. Исследование проведено с участием 40 пациентов. За всеми пациентами проводилось динамическое наблюдение через 3, 6 и 12 мес., а также при изменении клинической картины заболевания. Среднее время наблюдения составило 19±3 мес. Рецидивы фибрилляции предсердий наблюдались у 18 пациентов (45%).

Результаты. Исследуемые группы оказались полностью сопоставимы по возрасту ($p=0,382$), полу ($p=0,604$), форме аритмии ($p=0,842$), анамнезу ранее выполненных операций ($p=0,949$). Рецидив аритмии в 9,33 [2,18; 39,96] раз чаще наблюдался у пациентов, которые до операции перенесли SARS-CoV-2 инфекцию ($p=0,001$). Рецидив аритмии после катетерной абляции, обусловленный фиброзом задней стенки ЛП и без реконнекции устьев легочных вен, является самостоятельным фактором риска повторного рецидива после очередной попытки абляции ($p=0,020$). Также рецидив аритмии в 9 [2,09; 38,79] раз чаще наблюдался у пациентов после box-изоляции задней стенки ЛП ($p=0,002$). Около половины площади предсердий у пациентов с рецидивом аритмии представлена миокардом с амплитудой $<0,25$ мВ. У пациентов без рецидива площадь с данной амплитудой занимает в среднем на 15,9% меньше ($49\pm 18,4\%$ и $33,1\pm 17,5\%$, соответственно; $p=0,020$). Различия по площади миокарда с амплитудой $<0,5$ мВ оказываются более выражены и составляют в среднем 21,4% ($p=0,006$). Ткань миокарда ЛП с нормальной амплитудой сигнала ($>0,75$ мВ) представлена лишь 17,4% площади у пациентов с рецидивом заболевания, что в 2,14 раза меньше, чем у пациентов с ремиссией ($p=0,011$).

Заключение. Изменения миокарда ЛП после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции являются устойчивыми во времени и значительно увеличивают риск рецидива аритмии после катетерной абляции. Проведение дополнительной box-изоляции задней стенки ЛП при этом не снижает риск рецидива и значимо не влияет на продолжительность контроля синусового ритма.

Ключевые слова: SARS-CoV-2 инфекция, фибрилляция предсердий, фиброз миокарда, катетерная абляция, рецидив аритмии.

Отношения и деятельность: нет.

¹СПБ ГБУЗ Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург; ²БУЗ УР Республиканский клинико-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, Ижевск; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Осадчий Ан. М.* — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-2406-942X, Семенюта В. В. — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-9402-3179, Каменев А. В. — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-8780-2601, Анисенкова А. Ю. — врач кардиолог, ORCID: 0000-0001-5642-621X, Щербак С. Г. — главный врач; д.м.н., профессор, зав. кафедрой последипломного образования медицинского факультета, ORCID: 0000-0001-5047-2792, Лебедев Д. С. — г.н.с., руководитель НИО аритмологии, д.м.н., профессор РАН, Заслуженный деятель науки РФ, ORCID: 0000-0002-2334-1663.

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

ЛП — левое предсердие, ФП — фибрилляция предсердий, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2.

Рукопись получена 18.02.2024

Рецензия получена 19.05.2024

Принята к публикации 23.07.2024



Для цитирования: Осадчий Ан. М., Семенюта В. В., Каменев А. В., Анисенкова А. Ю., Щербак С. Г., Лебедев Д. С. COVID-ассоциированные изменения миокарда левого предсердия как значимый предиктор рецидива фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):5801. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5801. EDN JAMDJ0

COVID-associated left atrial changes as a significant predictor of atrial fibrillation recurrence

Osadchiy An. M.¹, Semenyuta V. V.², Kamenev A. V.³, Anisenkova A. Yu.¹, Shcherbak S. G.^{1,4}, Lebedev D. S.³

Aim. To determine the prognostic significance of left atrial (LA) changes after SARS-CoV-2 infection on the atrial fibrillation recurrence rate after catheter ablation.

Material and methods. The study involved 40 patients. All patients were monitored after 3, 6 and 12 months, as well as when the clinical performance of the disease changed. The average follow-up time was 19±3 months. Recurrence of atrial fibrillation was observed in 18 patients (45%).

Results. The study groups were completely comparable in age ($p=0,382$), sex ($p=0,604$), arrhythmia type ($p=0,842$), and history of previous surgeries ($p=0,949$). Arrhythmia recurrence was 9,33 [2,18; 39,96] times more common in patients who had SARS-CoV-2 infection before surgery ($p=0,01$). Arrhythmia recurrence after catheter ablation caused by left atrial posterior wall fibrosis and without pulmonary vein reconnection is an independent risk factor for recurrence after another ablation attempt ($p=0,020$). Also, arrhythmia recurrence was 9 [2,09; 38,79] times more common in patients after left atrium posterior wall box isolation ($p=0,002$). About half of the atrial area in patients with arrhythmia recurrence is represented

by myocardium with an amplitude of less than 0,25 mV. In patients without recurrence, the area with this amplitude is on average 15,9% smaller ($49\pm 18,4\%$ and $33,1\pm 17,5\%$, respectively; $p=0,020$). Differences in the myocardial area with an amplitude of less than 0,5 mV are more pronounced and average 21,4% ($p=0,006$). LA myocardial tissue with normal signal amplitude ($>0,75$ mV) is represented by only 17,4% of the area in patients with disease recurrence, which is 2,14 times less than in patients with remission ($p=0,011$).

Conclusion. LA myocardial changes after SARS-CoV-2 infection are stable over time and significantly increase the arrhythmia recurrence risk after catheter ablation. Additional left atrial posterior wall box isolation does not reduce the risk of recurrence and does not significantly affect the duration of sinus rhythm control.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, atrial fibrillation, myocardial fibrosis, catheter ablation, arrhythmia recurrence.

Relationships and Activities: none.

¹City Hospital № 40, St. Petersburg; ²Republican Clinical and Diagnostic Center, Izhevsk; ³Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ⁴St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

*Corresponding author: an_osadchy@mail.ru

Received: 18.02.2024 Revision Received: 19.05.2024 Accepted: 23.07.2024

Osadchiy An. M.* ORCID: 0000-0002-2406-942X, Semenyuta V.V. ORCID: 0000-0002-9402-3179, Kamenev A.V. ORCID: 0000-0001-8780-2601, Anisenkova A.Yu. ORCID: 0000-0001-5642-621X, Shcherbak S.G. ORCID: 0000-0001-5047-2792, Lebedev D.S. ORCID: 0000-0002-2334-1663.

For citation: Osadchiy An. M., Semenyuta V.V., Kamenev A.V., Anisenkova A.Yu., Shcherbak S.G., Lebedev D.S. COVID-associated left atrial changes as a significant predictor of atrial fibrillation recurrence. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):5801. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5801. EDN JAMDJO

Ключевые моменты

- Фиброз миокарда левого предсердия является независимым фактором риска рецидива аритмии после катетерной аблации.
- Рецидив аритмии чаще наблюдается у пациентов, которые до операции перенесли SARS-CoV-2 инфекцию.
- Методы катетерной аблации, направленные на изоляцию фиброза миокарда задней стенки левого предсердия, не снижают вероятность рецидива аритмии у реконвалесцентов SARS-CoV-2 инфекции.

Key messages

- Left atrial myocardial fibrosis is an independent risk factor for arrhythmia recurrence after catheter ablation.
- Arrhythmia recurrence is more common in patients who had SARS-CoV-2 infection before surgery.
- Catheter ablation methods aimed at isolating left atrial posterior wall myocardial fibrosis do not reduce the likelihood of arrhythmia recurrence in SARS-CoV-2 convalescents.

Фиброз миокарда левого предсердия (ЛП) как субстрат для формирования микро-re-entry, является основным морфологическим компонентом для развития фибрилляции предсердий (ФП). Выявлено большое количество факторов и биомаркеров, связанных со структурным ремоделированием миокарда ЛП. Среди них выступают в т.ч. артериальная гипертензия, нарушение углеводного обмена, ожирение, являющиеся компонентами метаболического синдрома. А также профибротические биомаркеры — галектин-3, GDF-15 и альдостерон. Данные факторы обуславливают развитие фиброза миокарда, который является основным независимым предиктором рецидива аритмии после катетерной аблации [1, 2]. Наличие фиброза увеличивает вероятность рецидива аритмии на 48% (отношение шансов = 1,48 (1,03–1,78), $p < 0,001$). При этом такие факторы, как пол, возраст, форма аритмии и объем ЛП, не связаны с риском рецидива аритмии [3].

Ранее было доказано, что COVID может вызывать изменения в миокарде ЛП, характерные для структурного ремоделирования и фиброза [4–6]. Однако последствия таких изменений и их долгосрочная прогностическая значимость остаются на данный момент неизученными.

Цель: определить прогностическую значимость изменений миокарда ЛП после перенесенной SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) инфекции на частоту рецидивов ФП после катетерной аблации.

Материал и методы

Для определения влияния изменений миокарда ЛП после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции на частоту рецидивов аритмии после катетерной аблации проведено динамическое наблюдение за пациентами после катетерной аблации. Исследование проведено с участием 40 пациентов (24 мужчин и 16 женщин), которым выполнялась катетерная аблация субстрата ФП. Средний возраст пациентов составил $63,5 \pm 6,8$ лет (минимум — 48 лет; максимум — 78 лет).

Операция выполнялась под местной анестезией, доступ осуществлялся через правую общую бедренную вену, пункция межпредсердной перегородки проводилась под контролем рентгеноскопии иглой BRK-1. Определение электроанатомического субстрата ФП выполнялось методом анатомического и амплитудного биполярного картирования с помощью системы CARTO 3 (Biosense Webster) аблационно-картирующим электродом NaviStar ThermoCool или картирующим электродом LassoNav. Набор точек производился равномерно по передней, задней стенкам, крыше ЛП и в области венозных коллекторов. Точки в устьях легочных вен и кольцо митрального клапана исключались из анализа. Площадь субстрата определялась с помощью стандартного инструмента "area measurement". Анализировались амплитудные зоны в диапазоне $< 0,25$ мВ, $< 0,5$ мВ, от $0,5$ до $0,75$ мВ включительно, а также $> 0,75$ мВ [7]. Объем ЛП определялся на основании анатомической карты.

За всеми пациентами проводилось динамическое наблюдение через 3, 6 и 12 мес., а также при изме-

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика сравниваемых групп

Характеристика	Рецидивы аритмии (n=18)	Отсутствие рецидива (n=22)	P-value
Мужской пол	10 (56%)	14 (64%)	0,604
Женский пол	8 (44%)	8 (36%)	
Возраст	64,6±8,5	62,6±5,1	0,382
Реконвалесценты COVID-19 на момент операции	14 (78%)	6 (27%)	0,001
Не болели COVID-19 до операции	4 (22%)	16 (73%)	
Персистирующая форма	12 (67%)	14 (64%)	0,842
Пароксизмальная форма	6 (33%)	8 (36%)	
Трепетание предсердий	10 (56%)	12 (55%)	0,949
Повторная операция	8 (44%)	10 (45%)	0,949

Сокращение: COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Таблица 2

Интраоперационная тактика в сравниваемых группах

Характеристика	Рецидивы аритмии (n=18)	Отсутствие рецидива (n=22)	P-value
Изоляция устьев легочных вен	14 (78%)	22 (100%)	0,020
ВОХ-изоляция задней стенки левого предсердия	12 (67%)	4 (18%)	0,002
Абляция зоны кавотрикуспидального перешейка	7 (39%)	5 (23%)	0,267
Электрическая кардиоверсия	9 (50%)	11 (50%)	1,0
Использование ниферидила (рефралона)	5 (28%)	3 (14%)	0,266
Спонтанное восстановление синусового ритма во время абляции	4 (22%)	4 (18%)	0,751

нении клинической картины заболевания. В контрольные точки наблюдения проводились исследования функции сердца, а именно эхокардиография, электрокардиография и суточный мониторинг электрокардиограммы. Среднее время наблюдения составило 19 ± 3 мес. (минимум — 15; максимум — 29). Рецидивы ФП наблюдались у 18 пациентов (45%). При этом у 8 пациентов в виде пароксизмальной аритмии, которая успешно поддавалась медикаментозному контролю. Еще у 10 пациентов развилась устойчивая персистирующая ФП. При этом было решено воздержаться от кардиоверсии и продолжить консервативное лечение в виде контроля частоты сердечных сокращений. У остальных 22 пациентов (55%) за время наблюдения рецидивов аритмии не наблюдалось.

Статистический анализ выполнен в программе Statistica 12. Соответствие распределения количественных переменных нормальному закону оценивалось с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического (Mean) и стандартного отклонения (SD — Standard Deviation). Различия между двумя группами оценивались с использованием t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных частот и относительных долей. Различия в таблицах сопряженности оценивались с помощью точного критерия Фишера. Степень различий представлена в виде разницы средних с 95%

доверительным интервалом. Пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Объемы и виды оказания медицинской помощи для данного исследования не выходят за рамки принятых официальных клинических рекомендаций и не противоречат им.

Результаты

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Исследуемые группы оказались полностью сопоставимы по возрасту ($p=0,382$) и полу ($p=0,604$). А также не отличались по форме аритмии до операции ($p=0,842$), наличию или отсутствию трепетания предсердий ($p=0,949$) и анамнезу ранее выполненных операций ($p=0,949$). При этом установлено, что рецидив аритмии в 9,33 [2,18; 39,96] раз чаще наблюдался у пациентов, которые до операции перенесли SARS-CoV-2 инфекцию ($p=0,001$).

Результаты динамического наблюдения были сопоставлены с тактикой во время проведения катетерной абляции (табл. 2). В свою очередь, решение о тактике операции принималось консилиумом на основании результатов электро-анатомического картирования (табл. 2). Абляция зоны кавотрикуспидального перешейка по поводу типичного трепета-

Таблица 3

Сравнительная оценка результатов анализа амплитудных карт

Показатель	Рецидивы аритмии (n=18)	Отсутствие рецидива (n=22)	P-value	Разница средних
Объем левого предсердия, мл	126±42,8	105,8±47,5	0,171	20,2 [-8,8; 49,1]
Амплитуда <0,25 мВ, % площади	49±18,4	33,1±17,5	0,020	15,9 [4,3; 27,5]
Амплитуда <0,5 мВ, % площади	72,9±16,6	51,5±24	0,006	21,4 [8,4; 34,5]
Амплитуда от 0,5 мВ до 0,75 мВ, % площади	9,7±5,2	11,2±4,9	0,422	-1,5 [-4,8; 1,7]
Амплитуда >0,75 мВ, % площади	17,4±15,4	37,3±27,3	0,011	-19,9 [-33,8; -5,9]

ния предсердий, в дополнении к изоляции устьев легочных вен, не была связана с риском рецидива аритмии в отдаленном периоде. Медикаментозная кардиоверсия ниферидилом выполнялась 25% пациентам, при этом в 2 случаях ввиду неэффективности была выполнена электрическая кардиоверсия. Ниферидил в случае успешной кардиоверсии обеспечивает надежный контроль ритма в раннем послеоперационном периоде и не оказывает влияние на риск рецидива аритмии в отдаленном периоде.

Изоляция устьев легочных вен была выполнена у 36 из 40 пациентов (90% случаев). У 4 пациентов в ходе электроанатомического картирования и проведения протоколов стимуляции была выявлена исходная изоляция легочных вен после ранее перенесенной операции. Субстрат аритмии при этом располагался по задней стенке ЛП в виде диффузных очагов фиброза. Поэтому данным пациентам выполнялась бох-изоляция задней стенки. Однако в среднем через 21,7±5,3 мес. у всех 4 пациентов развился устойчивый рецидив аритмии. Таким образом, рецидив аритмии после катетерной абляции, обусловленный фиброзом задней стенки ЛП и без реконнекции устьев легочных вен, является самостоятельным фактором риска повторного рецидива после очередной попытки абляции (p=0,020).

Также рецидив аритмии в 9 [2,09; 38,79] раз чаще наблюдался у пациентов после бох-изоляции задней стенки ЛП (p=0,002). Проведение бох-изоляции при этом было связано с наличием диффузных низкоамплитудных областей, что характерно для перенесенной SARS-CoV-2 инфекции. Согласно результатам ранее проведенного исследования, данные особенности реконвалесcentов инфекции необходимо учитывать при планировании объема операции. Рекомендуются проводить биполярное картирование и рассматривать возможность изоляции задней стенки ЛП, даже если операция выполняется впервые [4]. Из 12 пациентов, которым проводился данный протокол абляции, 11 пациентов были реконвалесcentами инфекции на момент операции. Рецидив аритмии у данной категории пациентов наблюдался в периоде от 1 до 16 мес. (в среднем 9 мес.). В то же время у 1 пациента, которому также проводилась бох-изоляция,

но который не болел новой коронавирусной инфекцией до операции, рецидив возник через 13 мес. и не поддавался медикаментозному контролю.

Результаты отдаленного наблюдения были также сопоставлены непосредственно с результатами электроанатомического картирования (табл. 3). Объем ЛП, оцененный на основании результатов анатомического картирования, оказался несколько больше у пациентов с рецидивом аритмии (126±42,8 мл vs 105,8±47,5 мл). Однако различия статистически незначимы (p=0,171). Около половины площади предсердий у пациентов с рецидивом аритмии представлена миокардом с амплитудой <0,25 мВ. У пациентов без рецидива площадь с данной амплитудой занимает в среднем на 15,9% меньше (49±18,4% и 33,1±17,5%, соответственно; p=0,020). Различия по площади миокарда с амплитудой <0,5 мВ оказываются более выражены и составляют в среднем 21,4% (p=0,006). Ткань миокарда ЛП с нормальной амплитудой сигнала (>0,75 мВ) представлена лишь 17,4% площади у пациентов с рецидивом заболевания, что в 2,14 раза меньше, чем у пациентов с ремиссией (p=0,011). Данные различия, с учетом значительной доли реконвалесcentов SARS-CoV-2 инфекции в группе пациентов с рецидивом, согласуются с ранее проведенным исследованием. Фиброзная ткань после SARS-CoV-2 инфекции может занимать более половины площади ЛП. А нормальный миокард занимает <30% площади. Причем различия по площади фиброза никак не связаны с формой аритмии, ритмом во время картирования и перенесенной ранее операцией [4].

Заключение

Изменения миокарда ЛП после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции являются устойчивыми во времени и значительно увеличивают риск рецидива аритмии после катетерной абляции. Проведение дополнительной бох-изоляции задней стенки ЛП при этом не снижает риск рецидива и значимо не влияет на продолжительность контроля синусового ритма.

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

Литература/References

1. Mohanty S, Della Rocca DG, Gianni C, et al. Predictors of recurrent atrial fibrillation following catheter ablation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19(3):237-46. doi:10.1080/14779072.2021.1892490.
2. Begg GA, Karim R, Oesterlein T, et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *Bishopric NH, ed. PLoS One.* 2018;13(1):e0189936. doi:10.1371/journal.pone.0189936.
3. Ionin VA, Zaslavskaya EL, Barashkova EI, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with metabolic syndrome after pulmonary vein isolation. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(3S):5184. (In Russ.) Ионин В. А., Заславская Е. Л., Барашкова Е. И. и др. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом после радиочастотной изоляции устьев легочных вен. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(3S):5184. doi:10.15829/1560-4071-2022-5184.
4. Osadchy AM, Semenyuta VV, Kamenev AV, et al. Electroanatomic substrate of atrial fibrillation in patients after COVID-19. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4526. (In Russ.) Осадчий А. М., Семенюта В. В., Каменев А. В. и др. Особенности электроанатомического субстрата фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4526. doi:10.15829/1560-4071-2021-4526.
5. Huseynov A, Akin I, Duerschmied D, Scharf RE. Cardiac Arrhythmias in Post-COVID Syndrome: Prevalence, Pathology, Diagnosis, and Treatment. *Viruses.* 2023;15(2):389. doi:10.3390/v15020389.
6. Zuin M, Ojeda-Fernández L, Torrigiani G, Bertini M. Risk of incident atrial fibrillation after COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2024;21(9):1613-20. doi:10.1016/j.hrthm.2024.04.064.
7. Orshanskaya VS, Kamenev AV, Belyakova LA, et al. Left atrial electroanatomic substrate as a predictor of atrial fibrillation recurrence after circular radiofrequency pulmonary veins isolation. Observational prospective study results. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(8):82-9. (In Russ.) Оршанская В. С., Каменев А. В., Белякова Л. А. и др. Электроанатомический субстрат левого предсердия и его прогностическая ценность при определении риска рецидива фибрилляции предсердий после циркулярной изоляции легочных вен. результаты проспективного исследования. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(8):82-9. doi:10.15829/1560-4071-2017-8-82-89.

Ишемическая болезнь сердца идет рука об руку с брадиаритмиями? Наблюдательное исследование из Восточной Индии

Wasil A. B.¹, Kuila M.¹, Mandal M.¹, Khanra D.², Sharma R. K.¹, Mukherjee A.³

Цель. Многие пациенты с нарушениями проводящей системы имеют сопутствующие кардиологические заболевания, особенно ишемическую болезнь сердца (ИБС). Целью текущего исследования являлась оценка распространенности и характера ИБС у пациентов с брадиаритмиями, которым требуется постоянная кардиостимуляция, а также связи с факторами риска ИБС.

Материал и методы. Данное одноцентровое наблюдательное когортное исследование включало 80 пациентов со средним возрастом 63±9,4 года, поступивших с симптоматическими брадиаритмиями. После подписания информированного согласия пациенты прошли коронарографию, была проанализирована распространенность и характер ИБС. ИБС определялась как сужение основных эпикардиальных коронарных артерий (КА) или их крупных ветвей, а обструктивная ИБС — как стеноз ≥50%. ИБС далее классифицировали на однососудистое, двухсосудистое и трехсосудистое поражение, а также оценивали связь с нарушениями проводящей системы.

Результаты. ИБС присутствовала у 56% пациентов, а обструктивная ИБС — у 37,5% пациентов. 19% пациентов имели однососудистое поражение, 18% — многососудистое. Обструктивное поражение передней межжелудочковой ветви левой КА (ЛКА), правой КА и огибающей ветви ЛКА наблюдалось у 25%, 21,3% и 15% пациентов, соответственно. Большинству (75%) пациентов с обструктивной ИБС была рекомендована реваскуляризация. Поражение атриовентрикулярной (АВ) узловой артерии чаще встречалось у пациентов с полной АВ блокадой ($p=0,0359$). Дислипидемия (56,7% vs 22%, $p=0,0016$), семейный анамнез ИБС (63,3% vs 18%, $p<0,0001$) и стенокардия (53,3% vs 20%, $p=0,0020$) были статистически значимо ассоциированы с обструктивной ИБС. Регионарные отклонения движения стенок на эхокардиографии (50% vs 14%, $p=0,0004$) и более низкая средняя фракция выброса левого желудочка (52,7% vs 58,1%, $p=0,0270$) также показали статистически значимую связь с обструктивной ИБС.

Заключение. У пациентов, которым требуется постоянная кардиостимуляция, сопутствующая обструктивная ИБС была отмечена у 37,5% субъектов. Взаимосвязь между обструктивной ИБС и нарушениями проводимости не может быть установлена на основании этих данных, но возросшая распространенность атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с брадиаритмиями подразумевает необходимость проведения более крупных многоцентровых исследований для оценки взаимосвязей и планирования своевременного лечения.

Ключевые слова: брадиаритмии, коронарная ангиография, ишемическая болезнь сердца, постоянный кардиостимулятор.

Отношения и деятельность: нет.

¹Nil Ratan Sircar Medical College and Hospital Kolkata, Индия; ²Queen Elizabeth Hospital, University Hospital Birmingham, Birmingham, Великобритания; ³York and Scarborough Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Великобритания.

Wasil A. B. Senior Resident, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0002-8979-5043, Kuila M.* Assistant Professor, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0002-2048-8352, Mandal M. Professor and Head, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0002-2440-3934, Khanra D. ORCID: 0000-0002-5446-4498, Sharma R. K. Professor and Ex HOD, Department of Cardiology, ORCID: 0000-0003-0925-2389, Mukherjee A. Specialty Registrar, Cardiology, ORCID: 0000-0001-8766-7016.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
madhumitakuila2019@gmail.com

AV — atrioventricular, AVNA — atrioventricular nodal artery, CAD — coronary artery disease, CAG — coronary angiography, CHB — complete heart block, ECG — electrocardiography, PPI — permanent pacemaker implantation, RWMA — regional wall motion abnormality, SNA — sinoatrial nodal artery, SSS — sick sinus syndrome.

Рукопись получена 12.05.2024

Рецензия получена 31.07.2024

Принята к публикации 10.09.2024



Для цитирования: Wasil A. B., Kuila M., Mandal M., Khanra D., Sharma R. K., Mukherjee A. Ишемическая болезнь сердца идет рука об руку с брадиаритмиями? Наблюдательное исследование из Восточной Индии. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):5949. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5949. EDN PEYNTC

Does coronary artery disease go hand-in-hand with bradyarrhythmias? An observational study from Eastern India

Wasil A. B.¹, Kuila M.¹, Mandal M.¹, Khanra D.², Sharma R. K.¹, Mukherjee A.³

Aim. Many patients with conduction system disorders have associated heart conditions, especially ischemic heart disease. This study was designed to assess the prevalence and pattern of coronary artery disease (CAD) in patients with bradyarrhythmias requiring permanent pacemaker and association with CAD risk factors.

Material and methods. This single-centre observational cohort study included 80 patients with mean age of 63±9.4 years, admitted with symptomatic bradyarrhythmias. Patients underwent coronary angiography after obtaining informed consent and prevalence and pattern of CAD were analyzed in them. CAD was defined as narrowing in major epicardial coronary arteries or their first order branches and obstructive CAD as ≥50% stenosis. CAD was further categorized as single vessel disease, double vessel disease and triple vessel disease and any association with conduction system disorders studied.

Results. CAD was present in 56% patients and obstructive CAD in 37.5% patients. 19% patients had single vessel disease, while 18% had multi-vessel CAD. Obstructive LAD disease was seen in 25% of patients, followed by right coronary artery in 21.3% patients and LCX in 15% of patients. Heart team advised revascularization in majority (75%) of patients with obstructive CAD. AV nodal artery disease was found more in patients of complete heart block ($p=0.0359$). Among various risk-factors, dyslipidemia (56.7% vs 22%, $p=0.0016$), family history of CAD (63.3% vs 18%, $p<0.0001$) and angina (53.3% vs 20%, $p=0.0020$) showed significant association with obstructive CAD. RWMA on echocardiography (50% vs 14%, $p=0.0004$) and lower mean left ventricular ejection fraction (52.7% vs 58.1%, $p=0.0270$) also showed significant association with obstructive CAD.

Conclusion. In patients requiring permanent pacemaker, coexistent obstructive CAD was noted in 37.5% of the subjects. Causal association between obstructive

CAD and conduction disturbances may not be established from this data, but the increased prevalence of atherosclerotic cardiovascular disease in patients having bradyarrhythmias implies the need for larger multi-center trials to understand the causal association and plan for earlier management.

Keywords: bradyarrhythmias, coronary angiography, coronary artery disease, permanent pacemaker.

Relationships and Activities: none.

¹Nil Ratan Sircar Medical College and Hospital Kolkata, India; ²Queen Elizabeth Hospital, University Hospital Birmingham, Birmingham, United Kingdom; ³York and Scarborough Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, United Kingdom.

Wasil A. B. ORCID: 0000-0002-8979-5043, Kuila M.* ORCID: 0000-0002-2048-8352, Mandal M. ORCID: 0000-0002-2440-3934, Khanra D. ORCID: 0000-0002-5446-4498, Sharma R. K. ORCID: 0000-0003-0925-2389, Mukherjee A. ORCID: 0000-0001-8766-7016.

*Corresponding author: madhumitakuila2019@gmail.com

Received: 12.05.2024 **Revision Received:** 31.07.2024 **Accepted:** 10.09.2024

For citation: Wasil A. B., Kuila M., Mandal M., Khanra D., Sharma R. K., Mukherjee A. Does coronary artery disease go hand-in-hand with bradyarrhythmias? An observational study from Eastern India. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):5949. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5949. EDN PEYNTC

Introduction

Bradyarrhythmias are defined as heart rate of less than 50 beats per minute and are common in clinical practice [1]. Various rhythm disturbances like sinus node dysfunction and atrioventricular conduction disturbances are included in bradyarrhythmias. They may occur normally as in well trained athletes (physiological) or may be pathological, and may be transient or permanent. Clinical presentation varies from typical symptoms like near syncope or syncope to atypical symptoms which include angina, dizziness, lethargy, confusional state, fatigue and dyspnea or the patient may have asymptomatic electrocardiography (ECG) changes [2]. Coronary artery disease (CAD) is the occurrence of an atherosclerotic plaque in the coronary arteries, which can be obstructive or non-obstructive. CAD may remain stable in a patient or sometimes can become unstable due to different types of acute thrombotic events [3].

Conduction system disorders are common in India with eastern India bearing a major brunt of the disease [4]. Patients undergoing cardiac Implantable electronic device implants are almost a decade younger in India compared to western world [5]. In addition, CAD occurs earlier in Indian population (5-10 years earlier compared to other populations) and the progression may also be faster [6]. Prevalence of CAD in patients with conduction system disorders has been reported to be 15-80% in different studies [7-9]. Presence of CAD can make the prognosis of patients with conduction disorders worse in addition to having a potential causative role. Limited data of such nature is available among Indian population and further less available from eastern India where the prevalence of the disease is among the highest [4]. This study was designed to assess the prevalence and pattern of CAD in patients with bradyarrhythmias requiring permanent pacemaker and association with CAD risk factors, in eastern Indian population.

Material and Methods

Study sample. This single-centre observational cohort study was conducted at our hospital from April 2020 to September 2021. Out of total 116 patients who needed permanent pacemaker implantation (PPI), 80 patients were included in the study who fulfilled the eligibility

criteria, after obtaining an informed written consent (Figure 1). The study was approved by Institutional ethics committee (No. 1381).

Inclusion criteria. Patients who were ≥ 40 years of age and presented with symptomatic sinus node dysfunction, symptomatic sinus bradycardia or atrioventricular (AV) block due to a necessary drug with no alternative, symptomatic tachy-brady syndrome, chronotropic incompetence, acquired second-degree Mobitz type II AV block, high-grade AV block, or third-degree AV block, marked first-degree or second-degree Mobitz type I (Wenckebach) AV block with symptoms clearly attributable to the block, alternating bundle branch block and patients with syncope and bundle branch block with an His-ventricular interval of 70 ms or greater or evidence of infranodal block at electrophysiology study [2]. In addition, patients who had one or more conventional atherosclerotic cardiovascular disease risk-factors including smoking, hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, family history of CAD or history of angina, were selected to undergo coronary angiography (CAG).

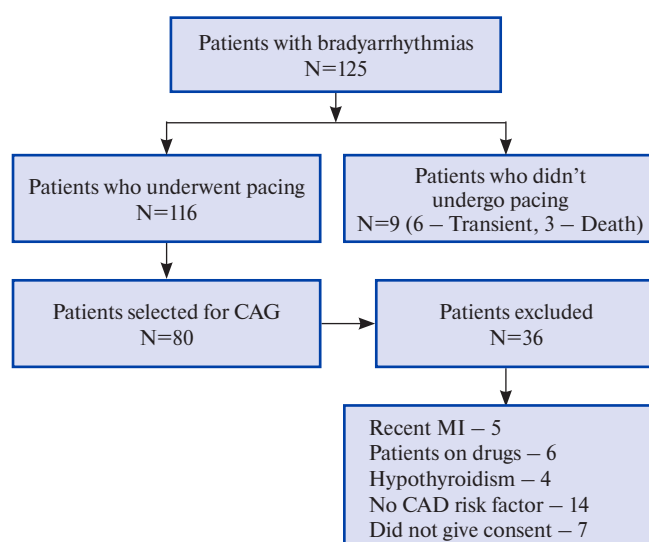


Figure 1. Consort flow chart of study schematic.

Abbreviations: CAD — coronary artery disease, CAG — coronary angiography, MI — myocardial infarction.

Table 1

Clinical variables and their relation with CAD

Variables	Significant CAD Absent N=50 (62.7%)	Significant CAD Present N=30 (37.5%)	P Value
Mean Age (years)	62.1±10.1	64.6±7.7	0.2500
Sex			
Male	31 (62%)	21 (70%)	0.4676
Female	19 (38%)	09 (30%)	
Hypertension	35 (70%)	17 (56.7%)	0.2261
Type 2 Diabetes Mellitus	10 (20%)	12 (40%)	0.0524
Smoking/Ex-Smoker	19 (38%)	12 (40%)	0.8589
Angina	10 (20%)	16 (53.3%)	0.0020
Dyslipidemia	11 (22%)	17 (56.7%)	0.0016
Family history of CAD	9 (18%)	19 (63.3%)	<0.0001
Anemia	22 (44%)	18 (60%)	0.1658
RWMA on Echo.	7 (14%)	15 (50%)	0.0004
Mean LVEF (%)	58.1±10.3	52.7±10.5	0.0270

Note: N — Number, % — Percentage.

Abbreviations: CAD — coronary artery disease, LVEF — left ventricular ejection fraction, RWMA — regional wall motion abnormality.

Exclusion Criteria. Patients with potentially reversible causes of bradyarrhythmia like acute coronary syndrome, myocarditis, infective endocarditis, dyselectrolytemia especially hyperkalemia, or intake of drugs like digoxin, beta-blockers, calcium channel blockers or anti-arrhythmic medications were excluded from the study. In addition, patients who had other heart conditions like valvular heart diseases, congenital heart diseases, infiltrative disorders, connective tissue diseases or muscle dystrophies were excluded. Also patients with systemic malignancies and allergy to contrast agents or patients who refused to give consent were also excluded.

Study procedure. All the patients underwent clinical evaluation including detailed clinical history of present symptoms, past history, family history and history of CAD risk factors. Clinical examination was performed for presence of any signs of cardiovascular disorders or other relevant systemic signs. Bradyarrhythmias were diagnosed on the basis of 12 lead electrocardiogram or ECG evidence on Holter monitoring. Baseline investigations performed included Serum electrolytes, thyroid profile, kidney function tests, liver function tests, complete hemogram, fasting blood glucose, lipid-profile and serum uric acid to exclude other associated abnormalities. All patients underwent echocardiography for assessment of their left ventricular function, presence of other heart conditions like cardiomyopathies or structural heart diseases and evidence of wall motion abnormalities. All patients underwent CAG and permanent pacemaker was implanted as per the indication.

Coronary angiography. During index hospitalization, all the selected patients underwent CAG via trans-radial approach and the angiogram was assessed by two independent cardiologists. In most of the patients, 3 to 4 views were recorded for left coronary system and 2 for right coronary artery. All major coronary arteries and their

Supplementary Table 1

CAD in various types of bradyarrhythmias

Indication for Pacing	Significant CAD not present	Significant CAD present	Total
Bifascicular block	5	2	7
Row %	71.4	28.6	100.0
Col %	10.0	6.7	8.8
CHB	32	23	55
Row %	58.2	41.8	100.0
Col %	64.0	76.7	68.8
Second degree AV block	2	2	4
Row %	50.0	50.0	100.0
Col %	4.0	6.7	5.0
SSS	8	3	11
Row %	72.7	27.3	100.0
Col %	16.0	10.0	13.8
Trifascicular block	3	0	3
Row %	100.0	0.0	100.0
Col %	6.0	0.0	3.8
Total	50	30	80
Row %	62.5	37.5	100.0
Col %	100.0	100.0	100.0

Note: Chi-square value: 3.2332; p-value: 0.07196.

Abbreviations: AV — atrioventricular, CAD — coronary artery disease, CHB — complete heart block, SSS — sick sinus syndrome.

first order branches were assessed for presence of stenosis and quality of blood flow in them. Reduction in luminal diameter of the diseased segment in comparison to disease free reference arterial segment was assessed visually and it determined the severity and percentage of CAD, which was defined as narrowing in major epicardial coronary arteries or their first order branches. A stenosis severity of $\geq 50\%$ was defined as obstructive CAD. CAD was further categorized as single vessel disease, double vessel disease and triple vessel disease and any association with conduction system disorders was studied. Sinoatrial nodal

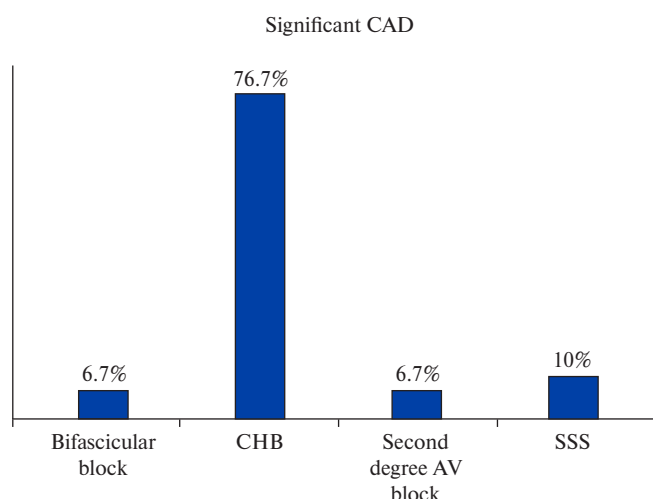


Figure 2a. Prevalence of significant CAD in different types of bradyarrhythmias.

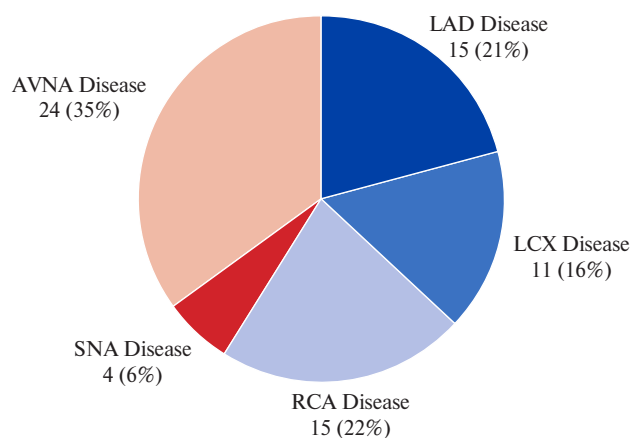


Figure 3. Various territories of CAD in patients with CHB.

Abbreviations: AVNA — atrioventricular nodal artery, LAD — left anterior descending, LCX — left circumflex, RCA — right coronary artery, SNA — sinoatrial nodal artery.

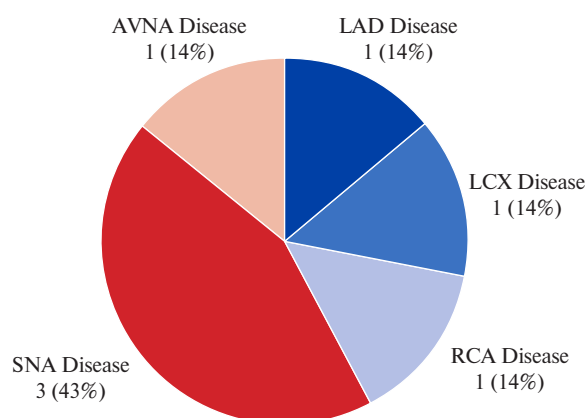


Figure 4. Various territories of CAD in patients with SSS.

Abbreviations: AVNA — atrioventricular nodal artery, LAD — left anterior descending, LCX — left circumflex, RCA — right coronary artery, SNA — sinoatrial nodal artery.

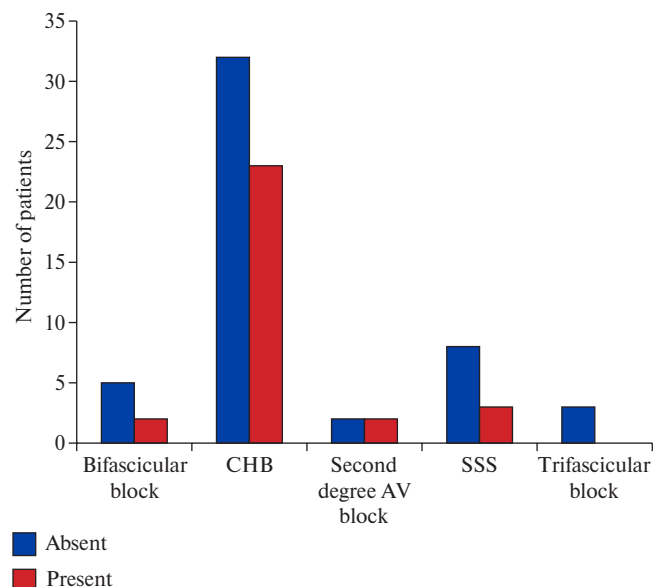


Figure 2b. Comparison between groups with and without CAD (Chi-square value: 3.2332; p-value: 0.5196).

Abbreviations: AV — atrioventricular, CAD — coronary artery disease, CHB — complete heart block, SSS — sick sinus syndrome.

artery (SNA) and atrioventricular nodal artery (AVNA) were identified and obstructive CAD in them was defined as $\geq 50\%$ stenosis in the nodal artery or their feeding epicardial artery, proximal to the origin of nodal artery.

Statistical Analysis. Microsoft excel spreadsheet was used for data entry and then data was analyzed using SPSS (version 27.0; SPSS Inc., USA). Mean and standard deviation was derived for assessment of numerical variables and count and percentages for categorical variables. For comparison of groups, Student t test was used and for categorical variables, chi square test or fisher exact test was used as appropriate. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Baseline patient characteristics

A total of 80 patients were enrolled in this study who presented to our department with symptomatic bradyarrhythmias for which permanent cardiac pacemaker was indicated. The study population comprised of 65% males and 35% females with a mean age of 63 ± 9.4 years (age range of 40–81 years). Complete heart block (CHB) was present in 69% patients, followed by sick sinus syndrome (SSS) in 14% patients, bifascicular block in 9%, second degree AV block in 5% and trifascicular block in 4% patients.

CAG results

Out of 80 patients who underwent CAG, 44% patients had normal coronary arteries, 19% patients had non-obstructive CAD and 37.5% patients had obstructive CAD. With regard to number of vessels involved, single vessel disease was found in 19% patients, double vessel disease in 12% patients and triple vessel disease in 6% patients.

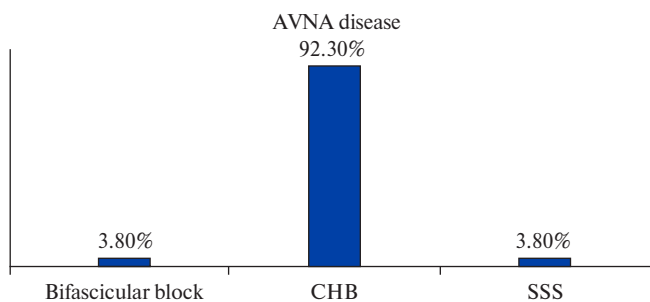


Figure 5a. AVNA disease in different types of bradyarrhythmias.

Abbreviations: AVNA — atrioventricular nodal artery, CHB — complete heart block, SSS — sick sinus syndrome.

Significant left anterior descending disease was seen in 25% patients, left circumflex disease was seen in 15% patients and right CAD was seen 21.3% patients. SNA disease was seen in 8.8% patients and AVNA disease was seen in 32.5% patients.

CAD and bradyarrhythmias

Among patients with obstructive CAD, 6.7% patients had bifascicular block, 76.7% patients had CHB, 6.7% patients had second degree AV block and 10.0% patients had SSS (Figure 2, Supplementary Table 1). No significant association was found between type of bradyarrhythmia and obstructive CAD. Although significant CAD was higher in patients with CHB, the association was not statistically significant ($p=0.5196$). Pattern of epicardial coronary vessel involvement also did not show significant association with indication for pacing. SNA disease was seen in 7.3% patients with CHB and 27.3% patients with SSS but the association was not statistically significant (p value = 0.1833). AVNA disease was seen in 43.6% patients with CHB and the association was found to be statistically significant (p value = 0.0359) (Figures 3, 4, 5, Supplementary Table 2).

Clinical variables and their relationship with CAG findings

For evaluation and correlation of significant CAD with different clinical variables and risk factors, the patients were divided into two groups. We found that presence of obstructive CAD was significantly associated with dyslipidemia (p value = 0.0016), family history of CAD (p value < 0.0001), history of angina (p value = 0.0020), presence of regional wall motion abnormality (RWMA) on echocardiography (p value = 0.0004) and lower mean left ventricular ejection fraction (p value = 0.0270). No significant correlation was found between obstructive CAD and age (p value = 0.2500), sex (p value = 0.4676), presence of hypertension (p value = 0.2261), type 2 diabetes mellitus (p value = 0.0524), or history of smoking (p value = 0.8589) as depicted in Table 1.

Discussion

The cause of chronic bradyarrhythmias is not known in majority of the patients. It is difficult to ascribe a single

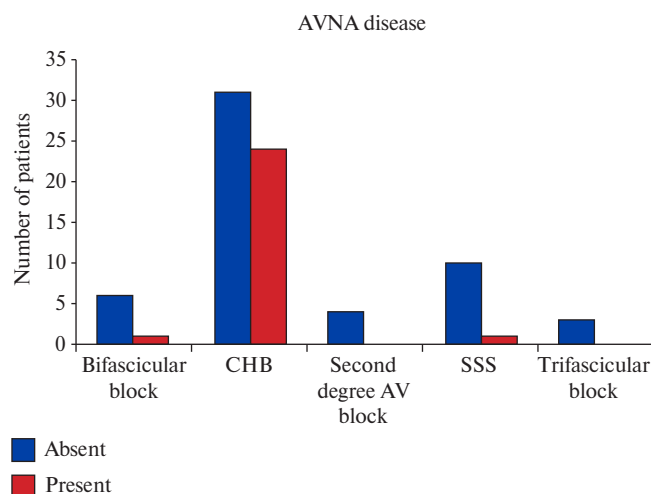


Figure 5b. Comparison between groups with and without AVNA disease in different types of conduction disorders (Chi-square value: 10.2860; p -value: 0.0359).

Abbreviations: AV — atrioventricular, AVNA — atrioventricular nodal artery, CHB — complete heart block, SSS — sick sinus syndrome.

cause, although fibrosis and degenerative calcification of the conduction system (Lenègre's disease, Lev's disease) has been implicated in many patients. Molecular or histological changes in conduction system may not completely explain the origin and genesis of conduction disorders. Other disease conditions like ischemic heart disease, may have some role to play in the pathophysiology of these disorders by causing degeneration of the conduction system due to long term ischemic damage, but it is difficult to establish a causal association [10]. These patients may evade the symptoms of ischemia due to lower heart rates, decreasing their cardiac energy needs, due to which their ischemic heart disease may remain undiagnosed or underdiagnosed, leading to poor clinical outcome in the long term. Various diagnostic modalities can be utilized for evaluation of CAD in these patients like dobutamine stress echocardiography, single-photon emission computed tomography, computed tomography-coronary angiography but invasive CAG remains the gold standard for conforming the diagnosis with approximately 0.1% major complication rate [11].

Most common indication for PPI in our study population was CHB (69%) followed by SSS (14%). Incidence of CAD in patients with chronic bradyarrhythmias have varied in different studies, ranging from 15-80% [7-9]. Among our study population, CAD was seen in 56% of patients and obstructive CAD in 37.5% of patients. The higher prevalence of CAD in our study group compared to similar studies from India may be attributed to higher prevalence of CAD in eastern India [12]. CAD pattern did not show any significant correlation with conduction disorders in contrast with Tandoğan I, et al. who found significant association between first perforator lesions or its proximal feeder vessel and right coronary artery lesions with requirement for PPI [13]. In our study, SNA disease was seen in 8.8% patients

Table 2

Various studies which have studied coexistent CAD in patients with bradyarrhythmias

Study	Number (N)	Male/Female	Mean age (years)	Prevalence of coexistent CAD (%)	Pattern of CAD (among whole study population)	CAD pattern as per Mosseri classification	Artery involvement	Significant risk factors
Mosseri M, et al. (1997) [8]	43	32 (74.4%)/11 (25.6%)	61±13	62.8		Type I — 44.4%, Type II — 8.3%, Type III — 2.8%, Type IV — 44.4%	LAD — 46.5%, RCA — 41.8%	
Hsueh CW, et al. (2001) [15]	113	68 (60.2%)/45 (39.8%)	70.4±8	20			LAD — 74%, LCX — 39.5%, RCA — 25.5%	Hypercholesterolemia, Diabetes Mellitus
Brueck M, et al. (2008) [16]	212	141 (66.5%)/71 (33.5%)	70±9	71	SVD — 15.1%, DVD — 17.5%, TVD — 38.2%		RCA — 58%, LAD — 54%, LCX — 52%	
Yesil M, et al. (2008) [17]	203	121 (59.6%)/82 (40.4%)	65±10	30.5		Type I — 9.6%, Type II — 38.7%, Type III — 16%, Type IV — 35%	LAD — 28.1%, RCA — 15.7%	
Wei S, et al. (2011) [18]	107	69 (64.5%)/38 (35.5%)	63±9.6	74.7		Type I — 7.5%, Type II — 26.3%, Type III — 15%, Type IV — 51.3%	RCA — 62.6%, LAD — 60.7%	
Alai MS, et al. (2016) [7]	100	53 (53%)/47 (47%)	64.6±10.7	29	SVD — 24%, DVD — 7%, TVD — 14%	Type I — 6.9%, Type II — 34.5%, Type III — 10.3%, Type IV — 48.3%		Dyslipidemia, Smoking, Family history of CAD
Tayyebi M, et al. (2019) [19]	102	53 (52%)/49 (48%)	71.2±11.3	13.7			LMCA — 28.6%, LAD — 28.6%, RCA — 28.6%	Male sex, Smoking, Angina, Diabetes Mellitus
Vyas P, et al. (2021) [9]	929	503 (54%)/426 (46%)	67.8±24.7	34.4	SVD — 15.3%, DVD — 10.2%, TVD — 8.9%	Type I — 5%, Type II — 26.2%, Type III — 21.8%, Type IV — 46.9%		Age ≥50 years, Male sex, Diabetes Mellitus, Hypertension
Kumar D, et al. (2024) [10]	699	490 (70%)/209 (30%)	66.75±9.37	12.45	SVD — 6.15%, DVD — 3.6%, TVD — 2.7%		LAD — 7.9%, LCX — 1.0%, RCA — 3.6%	

Abbreviations: CAD — coronary artery disease, DVD — double vessel disease, LAD — left anterior descending, LCX — left circumflex, LMCA — left main coronary artery, RCA — right coronary artery, SVD — single vessel disease, TVD — triple vessel disease.

Supplementary table 2

Pattern of coronary artery involvement in different types of bradyarrhythmias

Variable	Bifascicular block	CHB	Second degree AV block	SSS	P value
LAD disease present	2 (10%)	15 (75%)	2 (10%)	1 (5%)	0.4037
LCX disease present	0	11 (91.7%)	0	1 (8.3%)	0.4266
RCA disease present	1 (5.9%)	15 (88.2%)	0	1 (5.9%)	0.3725
SNA disease present	0	4 (57.1)	0	3 (42.9)	0.1833
AVNA disease present	1 (3.8%)	24 (92.3%)	0	1 (3.8%)	0.0359

Abbreviations: AV — atrioventricular, AVNA — atrioventricular nodal artery, CAD — coronary artery disease, CHB — complete heart block, LAD — left anterior descending, LCX — left circumflex, RCA — right coronary artery, SNA — sinoatrial nodal artery, SSS — sick sinus syndrome.

and AV Nodal artery disease was seen in 32.5% patients. And the association of AV nodal artery disease with CHB was statistically significant ($p=0.0359$). However, it needs to be remembered that SNA and AVNA are very small arteries and the flow quality of dye during CAG in them might not be good. In addition, any significant preceding lesion in

the parent artery might lead to decreased or altered flow in these vessels. Table 2 compares the various studies which have been done to study the prevalence and pattern of CAD in patients having bradyarrhythmias requiring PPI.

Various comorbidities and risk factors of CAD which were noted in our study population included hypertension

(65%), diabetes-mellitus (28%), smoking (39%), angina (33%), dyslipidemia (35%) and family history of CAD (35%). Among different factors, dyslipidemia (56.7% vs 22%, p value = 0.0016), family history of CAD (63.3% vs 18%, p value < 0.0001) and angina (53.3% vs 20%, p value = 0.0020) showed significant association with obstructive CAD. Similar pattern was observed in other studies from India [7, 9].

In our study, RWMA was present in 50% of patients with CAD (27.5% of total population) while it was present in 14% of patients without CAD and the association was statistically significant (p value = 0.0004). The mean left ventricular ejection fraction was lower in patients with associated obstructive CAD (52.7% vs 58.1%, p value = 0.0270). Though echocardiography may be helpful and an effective non-invasive way to evaluate for the presence of CAD, there are other causes of RWMA on echocardiography including left bundle branch block and right ventricular pacing, which can decrease its specificity, necessitating CAG in patients with suspected CAD [14].

The causal association of CAD with conduction disorders is not well established and our data also does not prove any causality. But associated CAD can have important long term prognostic implications. In addition, it may be difficult to recognize ischemic changes on ECG after pacing especially with left bundle branch block pattern after RV apical pacing. Identifying and managing

CAD earlier in patients who undergo PPI can have good impact on their long-term prognosis. The data also implies the need for larger multi-centre trials to understand the causal association and plan for earlier management.

Limitations. The notable limitations of this study include a smaller sample size and the study was carried out in a single centre. Extrapolating these results to general population needs validation from larger multi-centre studies. Effect of revascularization on bradyarrhythmias was not evaluated longitudinally. Long term follow-up studies are needed to quantify prognostic benefits in patients undergoing revascularization or receiving medical management for their associated CAD.

Conclusion

In patients requiring PPI, coexistent obstructive CAD was noted in more than one-third (37.5%) of the subjects. Causal association between obstructive CAD and conduction disturbances cannot be established from this data, but the increased prevalence of atherosclerotic cardiovascular disease in patients having bradyarrhythmias implies the need for larger multi-centre trials to understand the causal association and plan for earlier management. Need for basic science research identifying the possible link between conduction system disease and atherosclerotic cardiovascular disease is also established.

Relationships and Activities: none.

References

- Patton KK, Olgin JE. Bradyarrhythmias and Atrioventricular Block. In: Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 12th ed. (International Edition): Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al., 2022:1312-20. ISBN: 978-0-323-82468-2.
- Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 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. Erratum in: *Circulation*. 2019;140(8):e506-e508.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(44):4242.
- Das MK, Kumar S, Deb PK, et al. History of Cardiology in India. *Indian Heart J*. 2015; 67(2):163-9. doi:10.1016/j.ihj.2015.04.004.
- Shenthar J, Bohra S, Jetley V, et al. A survey of cardiac implantable electronic device implantation in India: By Indian Society of Electrocardiology and Indian Heart Rhythm Society. *Indian Heart J*. 2016;68(1):68-71. doi:10.1016/j.ihj.2015.06.037.
- Kalra A, Jose AP, Prabhakaran P, et al. The burgeoning cardiovascular disease epidemic in Indians — perspectives on contextual factors and potential solutions. *Lancet Reg Health Southeast Asia*. 2023;12:100156. doi:10.1016/j.lansea.2023.100156.
- Alai MS, Belg JR, Kumar S, et al. Prevalence and characterization of coronary artery disease in patients with symptomatic bradyarrhythmias requiring pacemaker implantation. *Indian Heart J*. 2016;68 Suppl 3(Suppl 3):S21-S25. doi:10.1016/j.ihj.2016.06.013.
- Mosseri M, Izak T, Rosenheck S, et al. Coronary angiographic characteristics of patients with permanent artificial pacemakers. *Circulation*. 1997;96(3):809-15. doi:10.1161/01.cir.96.3.809.
- Vyas P, Meghathani H, Joshi H, et al. Coexistent coronary artery disease in Indian patients undergoing permanent pacemaker implantation (PPI) for symptomatic bradyarrhythmia. *Indian Heart J*. 2021;73(5):577-81. doi:10.1016/j.ihj.2021.04.002.
- Kumar D, Chakraborty R, Goutam S, et al. Incidence of Coronary Artery Disease After Permanent Pacemaker Implantation: A Hospital-based Study from East India. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2024;15(6):5911-6. doi:10.19102/icrm.2024.15065.
- Al-Hijji MA, Lennon RJ, Gulati R, et al. Safety and Risk of Major Complications With Diagnostic Cardiac Catheterization. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(7):e007791. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007791.
- India State-Level Disease Burden Initiative CVD Collaborators. The changing patterns of cardiovascular diseases and their risk factors in the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990-2016. *Lancet Glob Health*. 2018;6(12):e1339-e1351. doi:10.1016/S2214-109X(18)30407-8.
- Tandoğan I, Yetkin E, Güray Y, et al. Distribution of coronary artery lesions in patients with permanent pacemakers. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2002;2(4):279-83.
- Yavagal ST, Baliga VB. Non-Ischemic Regional Wall Motion Abnormality. *Journal of The Indian Academy of Echocardiography & Cardiovascular Imaging*. 2019;3(1):7-11. doi:10.4103/jiae.jiae_77_17.
- Hsueh CW, Lee WL, Chen YT, et al. The incidence of coronary artery disease in patients with symptomatic bradyarrhythmias. *Jpn Heart J*. 2001;42(4):417-23. doi:10.1536/jhj.42.417.
- Brueck M, Bandorski D, Kramer W. Incidence of coronary artery disease and necessity of revascularization in symptomatic patients requiring permanent pacemaker implantation. *Med Klin (Munich)*. 2008;103(12):827-30. doi:10.1007/s00063-008-1130-z.
- Yesil M, Arkan E, Postaci N, et al. Locations of coronary artery lesions in patients with severe conduction disturbance. *Int Heart J*. 2008;49(5):525-31. doi:10.1536/ihj.49.525.
- Wei S, Zhong L, Chen S, et al. The status of coronary artery lesions in patients with conduction disturbance. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011;12(10):709-13. doi:10.2459/JCM.0b013e328349187c.
- Tayebi M, Sani MD, Moghadam HRM, et al. Investigating the Manifestation of Coronary Artery Disease and Determining the Role of Effective Factors in the Need for Pacemaker Insertion in These Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(13):2108-13. doi:10.3889/oamjms.2019.608.



Работа миокарда при электрической диссинхронии, обусловленной блокадой левой ножки пучка Гиса

Римская Е. М., Добровольская С. В., Кухарчук Е. В., Каштанова С. Ю., Миронова Н. А., Тарасовский Г. С., Комлев А. Е., Имаев Т. Э., Саидова М. А., Голицын С. П.

Цель. Оценить работу миокарда у разных групп пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и "моделью" БЛНПГ — электростимуляцией правого желудочка (ЭСПЖ).

Материал и методы. 25 пациентам с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и БЛНПГ (группа ДКМП-БЛНПГ), 20 пациентам с ДКМП и "узким" комплексом QRS (группа ДКМПбезБЛНПГ), 15 пациентам с БЛНПГ, возникшей после операции транскатетерной имплантации аортального клапана (группа TAVI-БЛНПГ), 12 пациентам с идиопатической БЛНПГ (группа И-БЛНПГ), 27 пациентам с постоянной ЭСПЖ, а также 10 здоровым добровольцам (ЗД) выполнялось исследование глобального продольного стрейна (GLS) и параметров работы миокарда — глобальной конструктивной работы миокарда (GCW), глобальной утраченной работы миокарда (GWW), индекса глобальной работы (GWI) и эффективности глобальной работы (GWE). У всех пациентов определялись сегменты с максимальной и минимальной GWI.

Результаты. Значения GLS, GWI и GCW были сравнимы в группах И-БЛНПГ и ЭСПЖ, а в группах TAVI-БЛНПГ и обеих группах ДКМП оказались значительно ниже, чем у ЗД ($p=0,049, 0,006, 0,025$; $p<0,001$, соответственно). Пациенты групп И-БЛНПГ, TAVI-БЛНПГ, ЭСПЖ и ДКМП-БЛНПГ характеризовались увеличенным значением GWW (261 [203,5; 291,5], 273 [184,8; 385,3] и 237 [149,5; 445,3] против 108 [74,3; 137,3] мм рт.ст.%, $p=0,033, 0,006, <0,001, <0,001$, соответственно), при этом значение GWW в группе ДКМП-БЛНПГ было наибольшим (346,5 [255,5; 437,8] мм рт.ст.%). Значение GWW было связано с шириной комплекса QRS ($r=0,456, p<0,001$). Значение GWE было уменьшено в группах И-БЛНПГ, TAVI-БЛНПГ, ЭСПЖ и ДКМП-БЛНПГ по сравнению с ЗД ($p=0,033, 0,007, 0,023, <0,001$, соответственно). Зона максимальной GWI локализовалась в задне-боковой стенке, а минимальной GWI в межжелудочковой перегородке у большинства пациентов с БЛНПГ, при этом в группе ЭПЖС была весьма разнообразной.

Заключение. Несмотря на то, что все пациенты с паттерном электрической активности, соответствующей БЛНПГ, характеризуются значительным количеством утраченной работы, ее вклад в глобальную работу миокарда значим только у пациентов с ДКМП. Утраченная работа не приводит к снижению конструктивной работы у пациентов И-БЛНПГ и ЭСПЖ и нормальной систолической функцией левого желудочка.

Ключевые слова: блокада левой ножки пучка Гиса, дилатационная кардиомиопатия, правожелудочковая стимуляция, работа миокарда, утраченная работа миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, Москва, Россия.

Римская Е. М.* — к.м.н., с.н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентген хирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-

0002-0063-5474, Добровольская С. В. — к.м.н., м.н.с., отдел ультразвуковых методов диагностики, ORCID: 0000-0003-0580-393X, Кухарчук Е. В. — аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентген хирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0009-0007-5062-5374, Каштанова С. Ю. — к.м.н., м.н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентген хирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0003-4731-0818, Миронова Н. А. — к.м.н., с.н.с., отдел клинической электрофизиологии и рентген хирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-2374-3718, Тарасовский Г. С. — врач-кардиолог, отдел клинической электрофизиологии и рентген хирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-2143-8912, Комлев А. Е. — врач-кардиолог, отдел сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-6908-7472, Имаев Т. Э. — д.м.н., г.н.с., отдел сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-5736-5698, Саидова М. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов диагностики, ORCID: 0000-0002-3233-1862, Голицын С. П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической электрофизиологии и рентген хирургических методов лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0001-9913-9974.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): eleno4ka_g@mail.ru

БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЗД — здоровые добровольцы, ЛЖ — левый желудочек, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭСПЖ — электростимуляция правого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, TAVI — transcatheter aortic valve implantation, GCW — глобальная конструктивная работа (global constructive work), GLS — глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка (global longitudinal strain), GWW — глобальная утраченная работа (global wasted work), GWI — индекс глобальной работы миокарда (global work index), GWE — эффективность глобальной работы (global work efficiency).

Рукопись получена 31.05.2024

Рецензия получена 21.08.2024

Принята к публикации 02.12.2024



Для цитирования: Римская Е. М., Добровольская С. В., Кухарчук Е. В., Каштанова С. Ю., Миронова Н. А., Тарасовский Г. С., Комлев А. Е., Имаев Т. Э., Саидова М. А., Голицын С. П. Работа миокарда при электрической диссинхронии, обусловленной блокадой левой ножки пучка Гиса. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):5955. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5955. EDN JNLBBI

Myocardial work in electrical dyssynchrony due to left bundle branch block

Rimskaya E. M., Dobrovolskaya S. V., Kukharchuk E. V., Kashtanova S. Yu., Mironova N. A., Tarasovsky G. S., Komlev A. E., Imaev T. E., Saidova M. A., Golitsyn S. P.

Aim. To evaluate myocardial function in different groups of patients with left bundle branch block (LBBB) and the LBBB "model" — right ventricular pacing (RVP).

Material and methods. Global longitudinal strain (GLS) and myocardial function parameters, such as global constructive work (GCW), global wasted work (GWW),

global work index (GWI), and global work efficiency (GWE), were measured in 25 patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and LBBB (DCM-LBBB group), 20 patients with DCM and a narrow QRS complex (DCM-nonLBBB group), 15 patients with LBBB developed after transcatheter aortic valve implantation (TAVI-

LBBB group), 12 patients with idiopathic LBBB (I-LBBB group), 27 patients with permanent RVP, and 10 healthy volunteers (HVs). The segments with maximum and minimum GWI were determined in all patients.

Results. The GLS, GWI and GCW values were comparable in the I-LBBB and RVP groups, and were significantly lower in the TAVI-LBBB and both DCM groups than in HVs ($p=0,049$, $0,006$, $0,025$; $p<0,001$, respectively). Patients in the I-LBBB, TAVI-LBBB, RVP and DCM-LBBB groups were characterized by an increased GWW value (261 [203,5; 291,5], 273 [184,8; 385,3] and 237 [149,5; 445,3] versus 108 [74,3; 137,3] mm Hg%, $p=0,033$, $0,006$, $<0,001$, $<0,001$, respectively), while the GWW value in the DCM-LBBB group was the highest (346,5 [255,5; 437,8] mm Hg%). The GWW value was associated with the QRS width ($r=0,456$, $p<0,001$). The GWE value was reduced in the I-LBBB, TAVI-LBBB, RVP and DCM-LBBB groups compared to HVs ($p=0,033$, $0,007$, $0,023$, $<0,001$, respectively). The area of maximum GWI was located in the posterolateral wall, and the minimum GWI in the interventricular septum in most patients with LBBB, while in the RVP group it was very diverse.

Conclusion. Despite the fact that all patients with an electrical activation pattern corresponding to LBBB are characterized by significant wasted work, its contribution to the global myocardial work is significant only in patients with DCM. Lost work does not lead to a decrease in constructive work in patients with I-LBBB and RVP and normal left ventricular systolic function.

Keywords: left bundle branch block, dilated cardiomyopathy, right ventricular pacing, myocardial work, myocardial wasted work.

Relationships and Activities: none.

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

Rimskaya E. M.* ORCID: 0000-0002-0063-5474, Dobrovol'skaya S. V. ORCID: 0000-0003-0580-393X, Kukharchuk E. V. ORCID: 0009-0007-5062-5374, Kashtanova S. Yu. ORCID: 0000-0003-4731-0818, Mironova N. A. ORCID: 0000-0002-2374-3718, Tarasovsky G. S. ORCID: 0000-0002-2143-8912, Komlev A. E. ORCID: 0000-0001-6908-7472, Imaev T. E. ORCID: 0000-0002-5736-5698, Saidova M. A. ORCID: 0000-0002-3233-1862, Golitsyn S. P. ORCID: 0000-0001-9913-9974.

*Corresponding author:

elena4ka_g@mail.ru

Received: 31.05.2024 **Revision Received:** 21.08.2024 **Accepted:** 02.12.2024

For citation: Rimskaya E. M., Dobrovol'skaya S. V., Kukharchuk E. V., Kashtanova S. Yu., Mironova N. A., Tarasovsky G. S., Komlev A. E., Imaev T. E., Saidova M. A., Golitsyn S. P. Myocardial work in electrical dyssynchrony due to left bundle branch block. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):5955. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5955. EDN JHLBBI

Ключевые моменты

- Все пациенты с блокадой левой ножки пучка Гиса характеризуются значительным объемом утраченной работы миокарда.
- Утраченная работа вносит существенный вклад в снижение глобальной работы миокарда у пациентов с дилатационной кардиомиопатией.
- У пациентов с идиопатической блокадой левой ножки пучка Гиса и пациентов с правожелудочковой стимуляцией и нормальной систолической функцией утраченная работа, возникающая вследствие нарушения распространения электрической активации сердца, не отражается на глобальной работе миокарда.

Блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) является распространенным электрокардиографическим (ЭКГ) феноменом, осложняющим течение многих кардиологических заболеваний. Наряду с этим БЛНПГ нередко встречается у лиц без признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. У пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) БЛНПГ, выявляемая в каждом третьем случае, играет особую роль и как звено патогенеза, и как фактор прогноза [2]. Работы с применением метода неинвазивного активационного картирования свидетельствуют о резко выраженном нарушении последовательности электрического возбуждения миокарда желудочков (электрической диссинхронии) у пациентов с БЛНПГ [3-5]. Это, в свою очередь, приводит

Key messages

- All patients with left bundle branch block are characterized by a significant myocardial wasted work.
- Wasted work makes a significant contribution to the decrease in global myocardial work in patients with dilated cardiomyopathy.
- In patients with idiopathic left bundle branch block and patients with right ventricular pacing and normal systolic function, wasted work resulting from impaired cardiac electric propagation does not affect global myocardial work.

к ранней активации межжелудочковой перегородки (МЖП) и ее сокращению до момента открытия аортального клапана. Раннее сокращение перегородки приводит к натяжению боковой стенки левого желудочка (ЛЖ) до ее сокращения. Поздняя активация боковой стенки ЛЖ, в свою очередь, вызывает перерастяжение МЖП, что в итоге приводит к диссинхронному сокращению. Результатом этой диссинхронии является значительная доля "утраченной" работы (wasted work), вклад которой существенно снижает сердечный выброс ЛЖ [6]. Расширение пониманий о механике сердечного сокращения при БЛНПГ стало возможным при появлении современных эхокардиографических (ЭхоКГ) методик, позволяющих оценивать работу миокарда (myocardial work) с помощью построения кривых "давление-деформация". Данный метод характеризует эффективность сокращения ЛЖ с помощью оценки утраченной энергии

Таблица 1

Клинико-инструментальные характеристики больных, включенных в исследование

Показатели	Группа					
	ДКМП-БЛНПГ, n=25	ДКМП без БЛНПГ, n=20	TAVI-БЛНПГ, n=15	И-БЛНПГ, n=12	ЭСПЖ, n=27	ЗД, n=20
Мужской пол, абс. (%)	12 (48,0%)	14 (70%)	6 (40,0%)	5 (41,6%)	12 (44,4%)	16 (80%)
Возраст, М (SD)	59,4 (9,6)	53 (11,1)	77 (5,8)	44,3 (11)	66,5 (14,1)	32,4 (7,3)
Соответствие критериям Strauss DG, et al., абс. (%)	23 (92%)	не применимо	15 (100%)	10 (83%)	не применимо	не применимо
Длительность QRS (мс), Me [IQR]	163 [154; 180,5]	100 [98; 110]	142 [140; 149]	140 [140; 141]	160 [140; 163]	80 [80; 80]
ФВ ЛЖ (%), Me [IQR]	30,3 [26,3; 32]	25,8 [24,1; 27]	60 [60; 60]	55 [53,5; 60]	60 [60; 60]	60 [60; 60]
КДО ЛЖ (мл), Me [IQR]	235,5 [173,8; 301]	226 [208; 261]	111 [105; 135]	127,5 [103,8; 141,3]	117 [107; 127]	109 [100; 120]
КСО ЛЖ (мл), Me [IQR]	156 [117,3; 215,8]	171 [154,8; 195,8]	48 [33; 52]	73 [70,5; 75,5]	55,5 [45,8; 65,3]	50 [40; 58]
КДР ЛЖ (см), Me [IQR]	6,8 [6,4; 7,4]	7,1 [6,6; 7,3]	5,3 [4,9; 5,6]	5,3 [5,1; 5,6]	5,1 [4,9; 5,4]	4,8 [4,6; 5,1]
КСР ЛЖ (см), Me [IQR]	6,0 [5,6; 6,3]	6,1 [5,8; 6,4]	3,2 [3,1; 3,5]	3,8 [3,4; 4,2]	3,3 [3,0; 3,6]	3,5 [3,3; 4,4]

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЗД — здоровые добровольцы, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭСПЖ — правожелудочковая стимуляция, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation).

и выполненной конструктивной работы. Несмотря на то, что в основу разработки этого метода легли измерения утраченной работы у лабораторных животных с искусственно созданной БЛНПГ и пациентов с ДКМП и БЛНПГ [7], работа миокарда при БЛНПГ в других клинических ситуациях не исследовалась. В связи с этим мы поставили себе целью проанализировать работу миокарда при электрической диссинхронии, обусловленной БЛНПГ у пациентов без признаков органического поражения миокарда, пациентов ДКМП, пациентов после операции транскатетерной имплантации аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation — TAVI) и пациентов с "моделью" БЛНПГ, формирующейся в результате постоянной электростимуляции правого желудочка (ЭСПЖ).

Материал и методы

В ходе работы были обследованы 99 пациентов, которые составили 5 групп исследования. Клинико-инструментальные характеристики обследованных пациентов представлены в таблице 1.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В первые две группы вошли 45 больных, данные клинико-инструментального обследования ко-

торых (табл. 1) соответствовали диагнозу ДКМП. Ишемический генез систолической дисфункции у этих пациентов был исключен во всех случаях в связи с малоизмененными по данным коронароангиографии коронарными артериями. В зависимости от наличия или отсутствия признаков БЛНПГ пациенты ДКМП были разделены на 2 группы — группу "ДКМП-БЛНПГ" (n=25) и группу "ДКМП без БЛНПГ" (n=20) (данные ЭхоКГ исследования больных обеих групп представлены в таблице 1).

В третью группу (группа "TAVI-БЛНПГ") были включены 15 пациентов (6 мужчин и 9 женщин, средний возраст $77 \pm 5,8$ лет) с БЛНПГ, впервые возникшей в раннем послеоперационном периоде после TAVI, выполненной в связи с выраженным стенозом аортального клапана. У всех включенных пациентов по данным предварительной ЭхоКГ отмечалась нормальная сократимость ЛЖ, отсутствовали зоны нарушения локальной сократимости и анамнестические указания на перенесенный инфаркт миокарда, признаки дисфункции имплантированного клапана, значимой постоперационной аортальной регургитации, поражение других клапанов. Все пациенты исследуемой группы страдали гипертонической болезнью, контролируемой на фоне проводимой гипотензивной терапии, у 6 (40%) отмечался сахарный диабет 2 типа, проводилась медикаментозная терапия для достижения целевых значений гликированного гемоглобина.

Кроме того, в исследование были включены 12 больных (5 мужчин и 7 женщин, средний возраст $44,3 \pm 11,0$ лет) с БЛНПГ, у которых в процессе обследования не было обнаружено признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы. У этих пациентов диагнозы гипертонической болез-

ни, ишемической болезни сердца, органических заболеваний миокарда исключались на основании отсутствия клинико-инструментального обследования, включавшего ЭхоКГ, магнитно-резонансную томографию сердца с контрастированием, холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочную пробу (стресс-ЭхоКГ исследование на полугоризонтальном велоэргометре по стандартному протоколу Брюса). В семи случаях выполнялась коронароангиография, выявившая интактные коронарные артерии. Отсутствие патологических изменений у пациентов этой группы позволило считать БЛНПГ у пациентов этой группы идиопатической ("И-БЛНПГ").

В пятую группу (группа "ЭСПЖ") были специально отобраны 27 пациентов с ЭКГ-морфологией QRS комплексов по типу БЛНПГ, обусловленной постоянной ЭСПЖ, показанием к проведению которой явилась атриовентрикулярная блокада высокой степени. Доля стимулированных желудочковых комплексов у всех пациентов этой группы составляла $\geq 90\%$ от общего числа комплексов QRS. У всех пациентов этой группы отсутствовали анамнестические указания на перенесенный инфаркт миокарда, по данным ЭхоКГ отмечалась нормальная систолическая функция ЛЖ, зон нарушения локальной сократимости не обнаруживалось. У 20 (74%) пациентов сопутствующим заболеванием служила гипертоническая болезнь, контролируемая на фоне проводимой гипотензивной терапии, 5 (18,5%) пациентов страдали сахарным диабетом 2 типа с достижением целевых значений гликированного гемоглобина.

Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев ("ЗД") сопоставимых по поло-возрастным характеристикам с пациентами группы "И-БЛНПГ", у которых в процессе клинико-инструментального обследования не было выявлено признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы и патологические изменения ЭКГ отсутствовали.

ЭКГ в 12 отведениях всех пациентов групп И-БЛНПГ, TAVI-БЛНПГ и ДКМП-БЛНПГ анализировалось с точки зрения соответствия критериям Strauss DG, et al. [3]. Изменения ЭКГ соответствовали "истинной" БЛНПГ у 10 (83%) пациентов группы И-БЛНПГ, всех 15 пациентов группы TAVI-БЛНПГ и у 23 (92%) больных ДКМП-БЛНПГ.

Трансторакальная ЭхоКГ с оценкой деформации и работы миокарда ЛЖ

Всем обследованным пациентам в дополнение к стандартному ЭхоКГ исследованию проводилась оценка глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ (GLS, %) и работы миокарда. Для вычисления этих параметров запись ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием секторного матричного датчика M5S. Регистрация изображений проводилась из апикальной позиции, согласно существую-

щим рекомендациям [8]. Апикальные четырех-, трех- и двухкамерные сечения записывались при частоте кадров 60-80 в секунду на фоне задержки дыхания. Одновременно проводилась ЭКГ синхронизация для определения фазы сердечного цикла, сохранялось от 3 циклов изображений. На момент записи изображений у больных всех групп регистрировался устойчивый синусовый ритм. Всем пациентам во время проведения ЭхоКГ измерялся уровень артериального давления по методике Короткова. Для вычисления показателей работы миокарда и GLS записанные изображения были обработаны в автономном режиме с помощью рабочей станции EchoPac PC Version 203 (GE Healthcare, США). Программным обеспечением автоматически на основании данных о продольной деформации ЛЖ, артериальном давлении, а также выставленному на полученных изображениях времени открытия и закрытия митрального и аортального клапанов, конструировался график "давление-деформация" и вычислялись показатели работы миокарда, как для каждого из 17 сегментов ЛЖ в отдельности, так и для всего миокарда в целом.

Анализируемые параметры работы миокарда включали:

1) конструктивную работу (global constructive work — GCW, мм рт.ст.%), определяемую как арифметическую сумму работ, выполненных за время укорочения миокарда в систолу и удлинение миокарда во время изоволюмической диастолы;

2) утраченную работу (global wasted work — GWW, мм рт.ст.%), рассчитанную как арифметическую сумму работ, затраченных на удлинение сегмента в систолу и укорочение в фазу изоволюметрического расслабления;

3) индекс глобальной работы миокарда (global work index, GWI, мм рт.ст.%), соответствующий площади петли "давление-деформация" и характеризующий работу, совершаемую за всю систолу, а именно, за период времени от закрытия до открытия митрального клапана;

4) эффективность глобальной работы (global work efficiency, GWE, %), выраженную как процентное отношение конструктивной работы к сумме конструктивной и утраченной работы [7].

На 17-сегментарной модели ЛЖ ("бычий глаз") у каждого пациента определялись номера сегментов с максимальной конструктивной работой и максимальной утраченной работой, подсчитывалось количество сегментов с утраченной работой.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.7 (разработчик — ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых < 50) или критерия Колмогорова-Смирнова

Таблица 2

Результаты оценки GLS и показателей работы миокарда у пациентов исследуемых групп

Показатели	Группа					
	ДКМП-БЛНПГ, n=25	ДКМП без БЛНПГ, n=20	TAVI-БЛНПГ, n=15	И-БЛНПГ, n=12	ЭСПЖ, n=27	ЗД, n=20
GLS (%), Me [IQR]	-7,0 [-7,8; -5,3]	-7,0 [-8,0; -4,0]	-11,5 [-13; -10,3]	-14,5 [-15,8; -13,3]	-13,0 [-16,5; -11]	-18,0 [-18,8; -17,5]
GWl (мм рт.ст.%), Me [IQR]	411,5 [350; 584,3]	515 [329; 644]	929 [818; 1059,3]	1125 [1012; 1424,5]	1123 [780; 1616,5]	1587,5 [1402; 1746,5]
Min значение GWl (мм рт.ст.%), M (SD)	-225 [-418; -52]	-44 [-186; -4]	-81 [-242; 369]	328 [152; 386]	322,5 [-94,5; 510,5]	NA
Max значение GWl, M (SD)	1528 [1073; 1630]	969 [816; 1299]	1828 [1518; 2012]	1839 [1570,5; 2150]	2203 [1662,5; 2412,8]	NA
GCW (мм рт.ст.%), Me [IQR]	748 [588; 976]	665 [463; 910]	1373 [1131; 1418]	1541 [1408,5; 1849,5]	1529 [1167; 2029]	1909 [1735,5; 2114,5]
GWw (мм рт.ст.%), Me [IQR]	346,5 [255,5; 437,8]	138 [104; 201]	273 [184,8; 385,3]	261 [203,5; 291,5]	237 [149,5; 445,3]	108 [74,3; 137,3]
Количество сегментов с GWw, Me [IQR]	13 [8; 14]	3,3 [2,5; 11,5]	4,5 [3,8; 5,5]	5 [4; 9]	3 [2; 4,5]	0 [0; 1]
GWE (%), Me [IQR]	64 [59,5; 71]	79 [70; 85]	81 [76,5; 87,8]	84 [82; 88]	86 [75; 89,8]	94 [93; 95]

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЗД — здоровые добровольцы, ЭЖПЖ — электростимуляция правого желудочка, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation), GLS — глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка (global longitudinal strain), GCW — конструктивная работа миокарда (global constructive work), GWw — утраченная работа миокарда (global wasted work), GWl — индекс глобальной работы миокарда (global work index), GWE — эффективность глобальной работы (global work efficiency).

(при числе исследуемых >50). Количественные показатели описывались с помощью средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD) — при нормальном распределении, и с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3) — при ненормальном. Сравнение групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение групп по количественному показателю с ненормальным распределением выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ показателей работы миокарда и продольной деформации у пациентов исследуемых групп и ЗД

В исследуемой группе ЗД показатели GLS и работы миокарда имели нормальные величины в соответствии с референтными значениями, полученными в рамках исследований NORRE и STAAB [9, 10], что в дальнейшем позволило использовать данные этой группы для сопоставления с данными пациентов групп исследования (табл. 2).

При сопоставлении значений исследуемых показателей между собой в обследованных группах были обнаружены следующие закономерности (рис. 1):

1. Значения GLS, GWl и GCW в группе TAVI-БЛНПГ были статистически значимо ниже значения этих показателей в группе ЗД ($p_{\text{TAVI-БЛНПГ} - \text{ЗД}} = 0,049, 0,006, 0,025$, соответственно), при этом значения этих показателей в группах И-БЛНПГ и ЭСПЖ оказались сопоставимыми с группой ЗД.

2. В обеих группах пациентов с ДКМП, при наличии или отсутствии БЛНПГ, показатели GLS, GWl и GCW были значительно ниже, чем в группе ЗД ($p_{\text{ДКМП без БЛНПГ} - \text{ЗД}} < 0,001, p_{\text{ДКМП-БЛНПГ} - \text{ЗД}} < 0,001$), при этом между собой подгруппы пациентов ДКМП по этим показателям не отличались.

3. Пациенты групп И-БЛНПГ, TAVI-БЛНПГ, ЭСПЖ и ДКМП-БЛНПГ отличались от ЗД существенно большим значением утраченной работы GWw (261 [203,5; 291,5], 273 [184,8; 385,3] и 237 [149,5; 445,3] vs 108 [74,3; 137,3] мм рт.ст.%, $p_{\text{И-БЛНПГ} - \text{ЗД}} = 0,033, p_{\text{TAVI-БЛНПГ} - \text{ЗД}} = 0,006, p_{\text{ЭСПЖ} - \text{ЗД}} < 0,001, p_{\text{ДКМП-БЛНПГ} - \text{ЗД}} < 0,001$). При этом значение утраченной работы (346,5 [255,5; 437,8] мм рт.ст.%) в группе больных ДКМП-БЛНПГ было наибольшим и статистически значимо превосходило значение утраченной работы у больных ДКМП без БЛНПГ ($p_{\text{ДКМП без БЛНПГ} - \text{ДКМП-БЛНПГ}} = 0,001$). Больные группы ДКМП-БЛНПГ обнаружили наибольшее количество сегментов 13 [8; 14] с утраченной работой при минимальном значении GWl в сегментах с утраченной работой равным -225,0 [-418,0; -52,0] мм рт.ст.% (рис. 2 А), при этом в сегментах с максимальной работой значение GWl составило 1528 [1073; 1630] мм рт.ст.%.

4. Значительный объем утраченной работы отразился на значении GWE и привел к достоверным отличиям этого показателя в группах И-БЛНПГ, TAVI-БЛНПГ, ЭСПЖ и ДКМП-БЛНПГ по сравнению

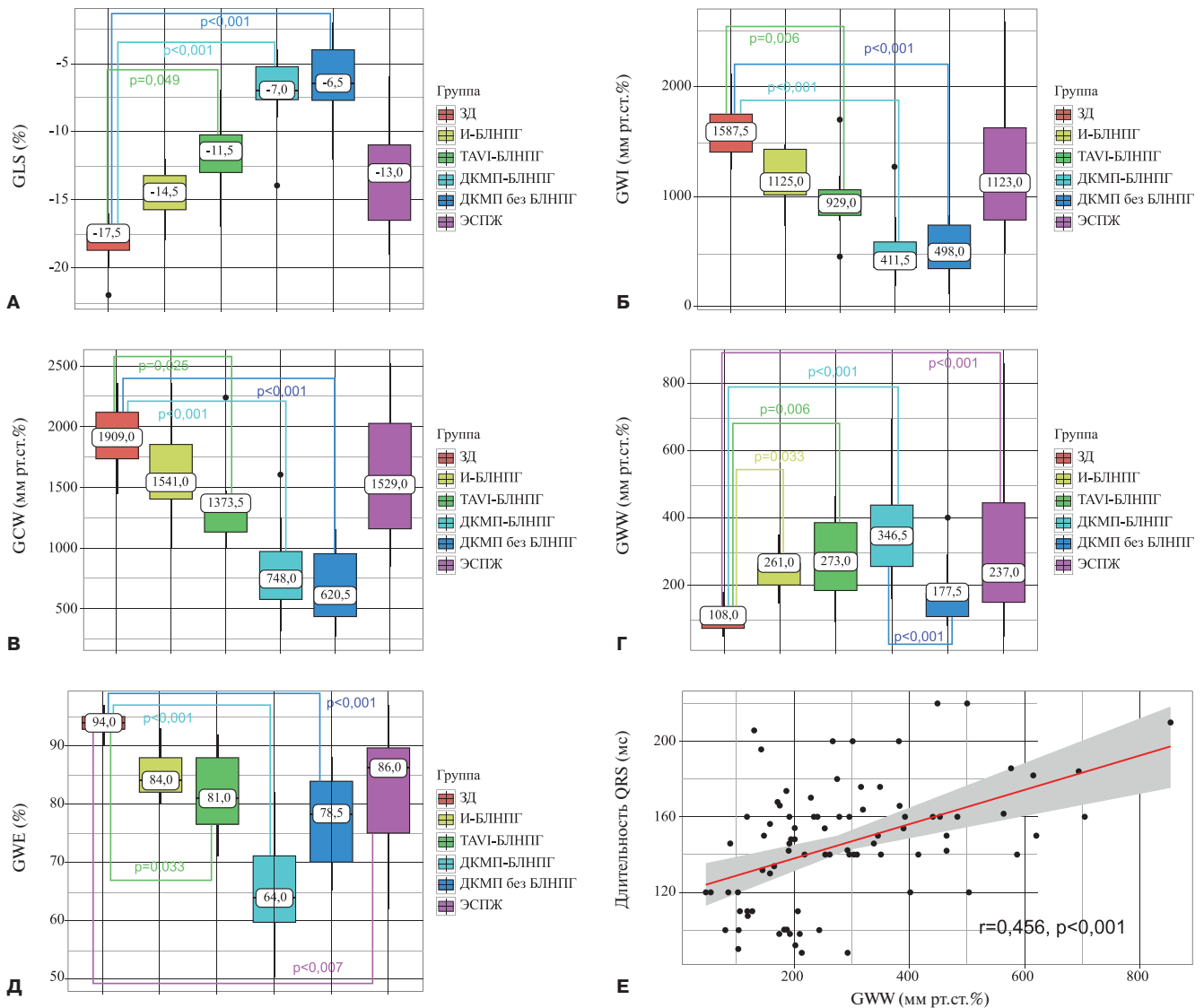


Рис. 1. Значения GLS (А), GWI (Б), GCW (В), GWW (Г) и GWE (Д) в исследуемых группах. Е — график регрессионной зависимости, характеризующей взаимосвязь между GWW и шириной комплекса QRS.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЗД — здоровые добровольцы, ЭСПЖ — электростимуляция правого желудочка, GLS — глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка (global longitudinal strain), GCW — конструктивная работа миокарда (global constructive work), GWW — утраченная работа миокарда (global wasted work), GWI — индекс глобальной работы миокарда (global work index), GWE — эффективность глобальной работы (global work efficiency), ТАВИ — транскатетерная имплантация аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation).

с ЗД ($r_{\text{ТАВИ-БЛНПГ-ЗД}}=0,033$, $r_{\text{ДКМП-БЛНПГ-ЗД}}<0,001$, $r_{\text{ДКМПбезБЛНПГ-ЗД}}<0,001$, $r_{\text{ЭСПЖ-ЗД}}=0,007$).

Суммарно по всем обследованным больным для GLS и GWI прослеживалась высокой тесноты связь с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ($r=-0,803$ и $0,754$, соответственно, $p<0,001$), заметная связь с конечно-диастолическим размером (КДР) ЛЖ ($r=0,675$ и $-0,584$, соответственно, $p<0,001$) и с конечно-систолическим размером (КСР) ЛЖ ($r=0,648$, и $-0,591$, соответственно, $p<0,001$). Показатель GCW оказался с разной степенью тесноты связан со всеми исследуемыми показателями: отмечалась высокая степень связи с ФВ ЛЖ ($r=0,81$, $p<0,001$), за-

метная связь с КДР и КСР ЛЖ ($r=-0,649$, и $-0,627$, соответственно, $p<0,001$), умеренная для конечно-систолического объема ЛЖ ($r=-0,393$, $p=0,008$) и слабая для конечно-диастолического объема ЛЖ ($r=-0,299$, $p<0,049$). Обращает на себя внимание отсутствие связи этих показателей с длительностью комплекса QRS, в то время как для GWW была выявлена прямая умеренная связь с длительностью QRS ($r=0,456$, $p<0,001$) (рис. 1 Е). На показатель GWE, являющийся суррогатным параметром, производным от GCW и GWW, наложили отпечаток оба параметра: он оказался зависимым как от длительности комплекса QRS ($r=-0,292$, $p=0,007$), так и от величин

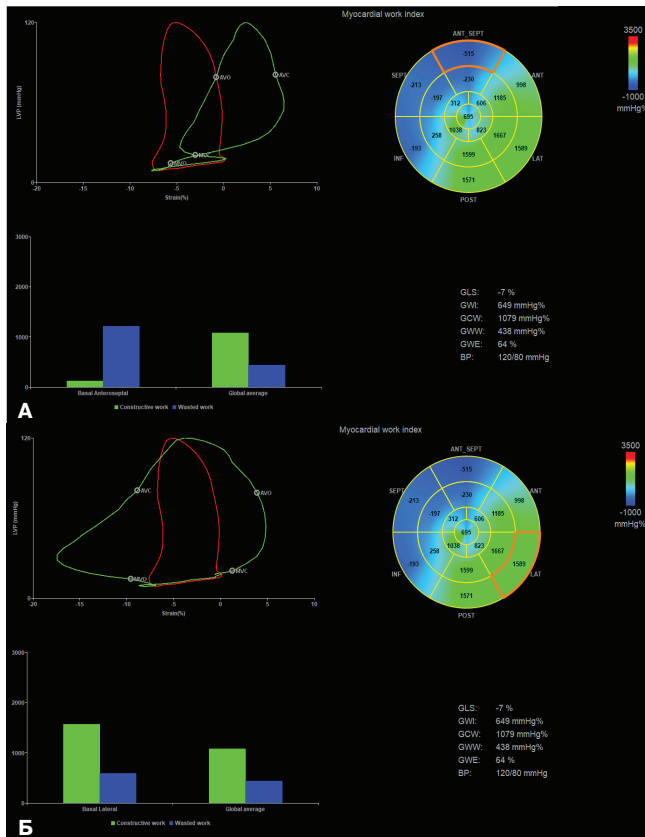


Рис. 2. Пример работы миокарда у пациента с ДКМП и БЛНПГ.

Примечание: А — петля "деформация-давления", характеризующая уменьшенную (неэффективную или утраченную) работу миокарда в базальном переднеперегородочном сегменте (зеленая кривая), по сравнению с глобальной работой всего миокарда (красная кривая). Отмечается преобладание утраченной работы (синий столбик). Б — тот же пациент. Петля "деформация-давления", характеризующая избыточную петлю работы миокарда в базальном боковом сегменте (зеленая кривая), по сравнению с глобальной работой всего миокарда (красная кривая). Преобладает конструктивная работа (зеленый столбик). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: BP — артериальное давление, GLS — глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка (global longitudinal strain), GCW — конструктивная работа миокарда (global constructive work), GWW — утраченная работа миокарда (global wasted work), GWI — индекс глобальной работы миокарда (global work index), GWE — эффективность глобальной работы (global work efficiency).

ФВ, КДР и КСР ЛЖ ($r=0,558$, $-0,42$, -468 , $p<0,001$). Неожиданным оказался факт зависимости показателя GWE от возраста пациентов ($r=-0,355$, $p<0,001$).

Анализ топографии зон преобладающей утраченной и конструктивной работы у пациентов исследуемых групп

Принимая во внимание известные данные о последовательности распространения электрического сигнала у пациентов с БЛНПГ [3-5, 11] и данные о характере работы миокарда у пациентов с идиопатической БЛНПГ и ДКМП с БЛНПГ [7, 12], было сформулировано предположение о том, что локализация сегментов с максимальной конструктивной работой будет топографически соответствовать зоне поздней электрической активации и располагаться

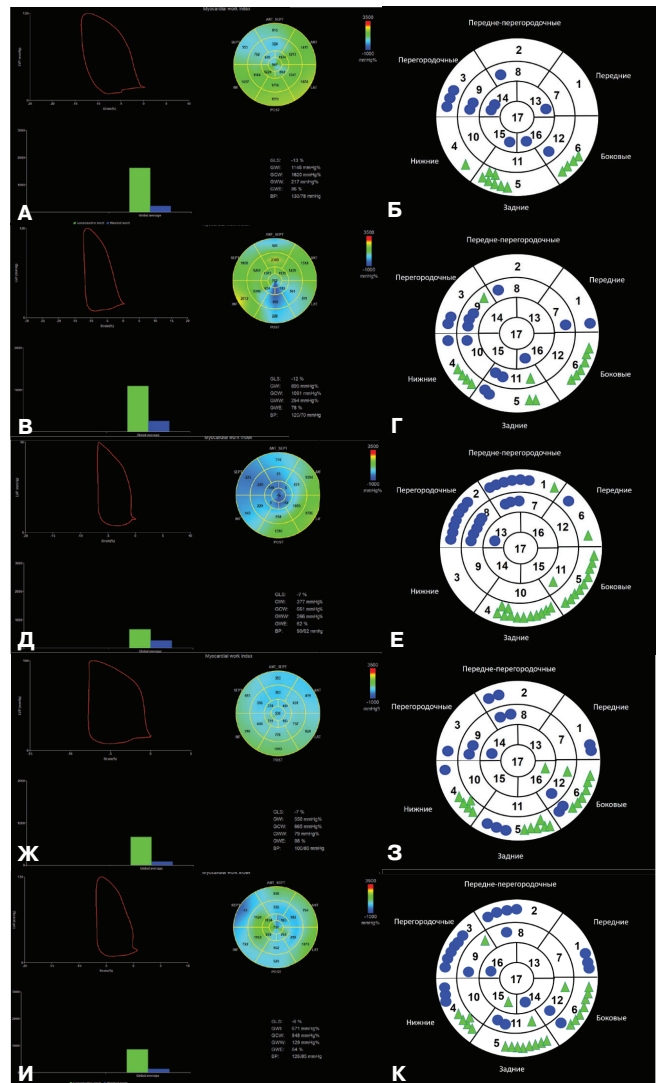


Рис. 3. А, В, Д, Ж, И — примеры работы миокарда пациентов групп И-БЛНПГ (А), ТАВИ-БЛНПГ (В), ДКМП-БЛНПГ (Д), ДКМП без БЛНПГ (Ж) и ЭСПЖ (И). Б, Г, Е, З, К — посегментарное распределение минимальной (синий круг) и максимальной (зеленый треугольник) GWI у пациентов групп И-БЛНПГ (Б), ТАВИ-БЛНПГ (Г), ДКМП-БЛНПГ (Е), ДКМП без БЛНПГ (З) и ЭСПЖ (К) на диаграмме "бычий глаз".

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: BP — артериальное давление, GLS — глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка (global longitudinal strain), GCW — конструктивная работа миокарда (global constructive work), GWW — утраченная работа миокарда (global wasted work), GWI — индекс глобальной работы миокарда (global work index), GWE — эффективность глобальной работы (global work efficiency).

в заднебоковой стенке ЛЖ (сегменты 5, 6, 11, 12). Соответственно, зона минимальной, в значительной степени утраченной работы будет приходиться на перегородочные и переднеперегородочные сегменты (сегменты 2, 3, 8, 9), как это представлено на примере пациента с ДКМП и БЛНПГ (рис. 2).

В рамках этой гипотезы мы проанализировали значение GWI посегментарно у пациентов всех исследуемых групп. В то время как практически у всех

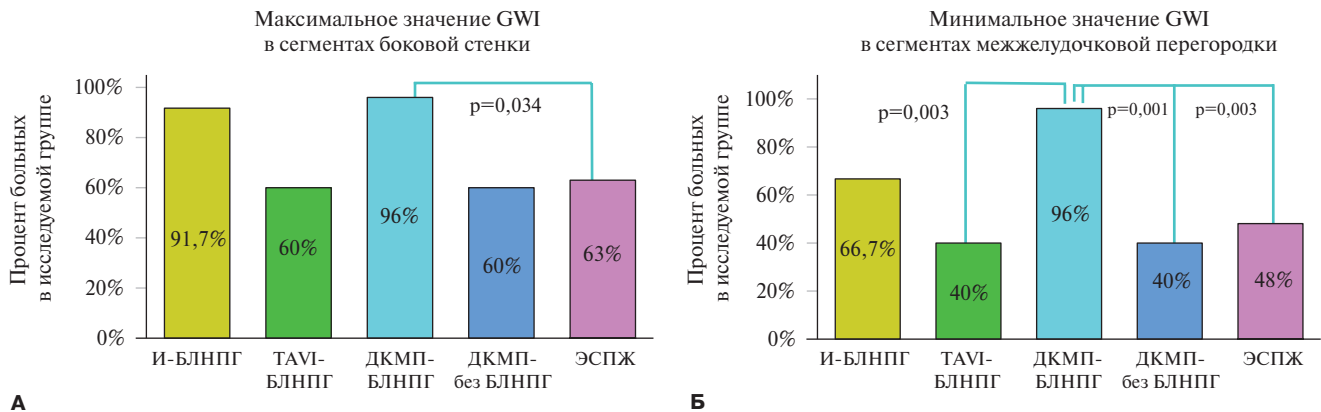


Рис. 4. Процент больных в исследуемых группах с максимальным значением GWI в сегментах боковой стенки (А). Процент больных в исследуемых группах с минимальным значением GWI в сегментах МЖП (Б).

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, И-БЛНПГ — идиопатическая блокада левой ножки пучка Гиса, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЭСПЖ — электростимуляция правого желудочка, GWI — индекс глобальной работы миокарда (global work index), TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation).

пациентов с ДКМП и БЛНПГ отмечалось типичное расположение зон максимальной и минимальной GWI (рис. 3 Д, Е, рис. 4), локализация исследуемых зон у пациентов других групп носила вариабельный характер. Так, наиболее разнообразную локализацию зон максимальной и минимальной работы миокарда обнаружили пациенты группы ЭСПЖ (рис. 3 И, К). Типичная локализация зон максимальной и минимальной работы миокарда встречалась в этой группе значительно реже, чем у пациентов ДКМП-БЛНПГ ($p=0,034$ и $0,003$). Несмотря на типичный или так называемый "истинный" характер БЛНПГ в группах И-БЛНПГ и TAVI-БЛНПГ, что подтверждалось высоким соответствием ЭКГ критериям Strauss DG, et al. [3], параметры работы миокарда этих групп пациентов отличались: если больные с идиопатической БЛНПГ в наибольшей степени напоминали больных ДКМП-БЛНПГ (рис. 3 А, Б, рис. 4), то пациенты группы TAVI-БЛНПГ существенно от них отличались разнообразным расположением зон максимальной и минимальной работы (рис. 3 В, Г, рис. 4). Пациенты ДКМП без БЛНПГ характеризовались меньшими различиями в посегментарной работе и вариабельным расположением сегментов с максимальной и минимальной работой (рис. 3 Ж, З, рис. 4).

Обсуждение

Проведенное исследование ставило своей целью проанализировать работу миокарда при электрической диссинхронии, обусловленной БЛНПГ, для чего были специально подобраны и сопоставлены между собой различные группы пациентов. В ходе исследования 3 группы пациентов с БЛНПГ и пациенты с ЭСПЖ продемонстрировали более выраженные проявления утраченной работы, чем 3Д. При этом объем утраченной работы был различен,

достигая максимума у пациентов с уже развившейся систолической дисфункцией — группы ДКМП-БЛНПГ. Для этих пациентов был характерен также максимальный разброс значений посегментарной работы от боковой стенки к МЖП. Можно предположить, что высокая значимость утраченной работы у этих пациентов объясняется в первую очередь наибольшей шириной комплекса QRS, в пользу чего свидетельствует прямая связь между этими показателями. Внося значимый вклад в снижение глобальной работы миокарда и снижение выброса ЛЖ, именно эта утраченная работа служит мишенью для применения сердечной ресинхронизирующей терапии, подразумевая наличие жизнеспособного миокарда и, соответственно, сократительного резерва [3]. В то же время низкий вклад утраченной работы и снижение показателей GLS, GWI и GCW, обусловленное равномерным посегментарным снижением глобальной работы миокарда у пациентов группы ДКМП без БЛНПГ, вероятно, свидетельствует о диффузном поражении миокарда у этой категории пациентов и дополнительно указывает на отсутствие мишени для сердечной ресинхронизирующей терапии.

Результаты работ по методу неинвазивного активационного картирования при БЛНПГ, соответствующей критериям Strauss DG, et al. [3-5, 11], свидетельствуют о характерном распространении электрической волны возбуждения, с локализацией зоны поздней активации в заднебоковых отделах ЛЖ. Проведенное исследование свидетельствует об аналогичной топографической сегментарной картине расположения зон максимальной и минимальной работы миокарда у пациентов с ДКМП-БЛНПГ. Подобная картина работы миокарда в меньшей степени прослеживалась у больных с И-БЛНПГ без документированной систолической дисфункции ЛЖ

и пациентов группы ЭСПЖ. Существенный объем утраченной работы миокарда у пациентов этих групп значимо не отражался на показателях GLS и GWI, что несколько противоречит данным Gao Y, et al. [12], которые сообщили о сниженных показателях GLS, GWI и GWE у 35 больных с идиопатической БЛНПГ с ФВ ЛЖ $>50\%$ по сравнению со ЗД. Подобная разница в результатах, возможно, обусловлена некоторыми различиями в исследуемых популяциях больных: обследованные в работе Gao Y, et al. пациенты обладали ЭхоКГ признаками замедленной релаксации ЛЖ ($E/A=0,71\pm0,05$) и были существенно старше больных группы И-БЛНПГ в нашем исследовании. Необходимо отметить, что в нашем исследовании среди групп с нормальной систолической функцией ЛЖ группа наиболее старших по возрасту пациентов — группа TAVI-БЛНПГ оказалась единственной отличающейся снижением показателей глобальной работы — GLS, GWI и GCW. Учитывая, что наши результаты обнаружили умеренную зависимость показателя GWE от возраста пациентов ($r=-0,355$, $p<0,001$), можно предположить, что возраст является фактором, оказывающим дополнительное негативное влияние на работу миокарда у пациентов с БЛНПГ. Эта гипотеза находит свое подтверждение в исследовании STAAB, где также регистрировалось снижение GWE пропорционально возрасту [10]. Можно предположить, что для повышения вклада утраченной работы в снижение сердечного выброса и развития сердечной дисфункции пациентам с электрической диссинхронией и исходно сохранным миокардом требуется дополнительный патогенетический фактор. И таким фактором может быть возраст. Еще одним потенциальным фактором может служить артериальная гипертензия. Aalen J, et al. [13] продемонстрировали статистически значимо более выраженное, чем в контрольной группе, снижение ФВ ЛЖ и GLS в ответ на умеренное повышение артериального давления у лиц с БЛНПГ и сохранной систолической функцией ЛЖ за счет дисфункции МЖП. Таким образом, возможным предрасполагающим фоном для возникновения систолической дисфункции вследствие БЛНПГ может являться артериальная гипертензия. В свете вышесказанного представляется недостаточно обоснованной гипотеза о кардиомиопатии, обусловленной исключительно одной причиной — БЛНПГ.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о сопоставимых с нормальными показателях глобальной конструктивной работы миокарда у больных группы ЭСПЖ с нормальной систолической функцией сердца, что отличается от результатов Malagu M, et al. (2022), продемонстрировавших снижение конструктивной работы миокарда у 15 пациентов на фоне стимуляции ЭСПЖ [14]. Вполне вероятно, что на различия в полученных результатах также повлияли исходные характеристики включен-

ных в исследование больных. В указанном исследовании 33% пациентов уже имели признаки сердечной недостаточности и были старше (76 ± 12 лет), чем пациенты группы ЭСПЖ ($66,5\pm14,1$ лет) в нашем исследовании. Кроме того, при посегментарной оценке производимой миокардом работы пациенты ЭПЖС обнаружили наибольшую вариабельность в расположении зон максимальной и минимальной GWI среди обследованных групп, что сопоставимо с уже имеющимися данными об электрической активации сердца у этой категории больных [4]. Несмотря на то, что при ЭСПЖ последними активируются базальные отделы ЛЖ, Varma N, et al. указывают на отличающуюся от БЛНПГ локализацию зон поздней активации [4], что соответствует обнаруженным нами фактам.

Можно заключить, что сходные электрокардиографические изменения по-разному меняют механику сокращения желудочков, в большей степени отражаясь на миокарде, уже измененном вследствие иных причин. Одной электрической диссинхронии может быть недостаточно для существенного снижения производимой миокардом работы. Утраченная работа, возникающая вследствие нарушения распространения электрической активации сердца, способна компенсироваться здоровым миокардом, однако иметь критическое значение для развития дисфункции миокарда при его исходно измененной структуре и свойствах.

Ограничения исследования. Ограничением проведенного исследования является наличие в более возрастных исследуемых группах (TAVI-БЛНПГ и ЭСПЖ) сопутствующих заболеваний, которые могут иметь значение для показателей работы миокарда. Однако их наличие не привело к изменению размеров полости ЛЖ или снижению ФВ ЛЖ у включенных в исследование пациентов, а показатели работы миокарда у пациентов ЭСПЖ статистически не отличались от показателей в группе ЗД.

Существенным ограничением проведенного исследования является его одномоментный характер. Вполне вероятно, что значимым для реализации негативного вклада электрической диссинхронии на производимую миокардом конструктивную работу является фактор времени, и выявление подобных закономерностей требует проведения проспективного наблюдения за пациентами с БЛНПГ, развившейся после операции транскатетерного протезирования аортального клапана, больными с постоянной стимуляцией ПЖ, а также больными с идиопатической БЛНПГ.

Заключение

Несмотря на то, что все пациенты, электрическая активация сердца которых соответствует БЛНПГ, характеризуются значительным объемом утраченной

работы, вклад ее в глобальную работу миокарда проявляется только у пациентов с ДКМП. У пациентов с идиопатической БЛНПГ и пациентов с ЭСПЖ и нормальной систолической функцией наличие утраченной работы не приводит к уменьшению глобальной работы миокарда. Топография зон максимальной и минимальной работы миокарда соответ-

ствует топографии зон ранней и поздней электрической активации у большинства больных с БЛНПГ, но является весьма вариабельной у больных с ЭСПЖ.

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

Литература/References

1. Rinskaya EM, Mironova NA, Sokolov SF, Golitsyn SP. Left bundle branch block — dilated cardiomyopathy — heart failure: common links in the closed pathogenetic chain. *Kardiologiya*. 2023;63(2):68-76. (In Russ.) Римская Е. М., Миронова Н. А., Соколов С. Ф., Голицын С. П. Блокада левой ножки пучка Гиса — дилатационная кардиомиопатия — сердечная недостаточность: общие звенья замкнутой цепи патогенеза. *Кардиология*. 2023;63(2):68-76. doi:10.18087/cardio.2023.2.n1773.
2. Sanna GD, Merlo M, Moccia E, et al. Left bundle branch block-induced cardiomyopathy: a diagnostic proposal for a poorly explored pathological entity. *Int J Cardiol*. 2020;299:199-205. doi:10.1016/j.ijcard.2019.06.008.
3. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining Left Bundle Branch Block in the Era of Cardiac Resynchronization Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2011; 107(6):927-34. doi:10.1016/j.amjcard.2010.11.010.
4. Varma N. Left ventricular electrical activation during right ventricular pacing in heart failure patients with LBBB: visualization by electrocardiographic imaging and implications for cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol*. 2015;48(1):53-61. doi:10.1016/j.jelectrocard.2014.09.002.
5. Kashtanova SY, Mironova NA, Shitov VN, et al. Role of electrocardiographic and echocardiographic types of left bundle branch block in prediction of response to cardiac resynchronization therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;90(12):76-83. (In Russ.) Каштанова С. Ю., Миронова Н. А., Шитов В. Н. и др. Комплексная оценка электрокардиографических и эхокардиографических параметров у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса в прогнозировании успеха сердечной ресинхронизирующей терапии. *Терапевтический архив*. 2018;90(12):76-83. doi:10.26442/00403660.2018.12.000012.
6. Aalen J, Remme EW, Larsen CK, et al. Mechanism of Abnormal Septal Motion in Left Bundle Branch Block. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(12):2402-13. doi:10.1016/j.jcmg.2018.11.030.
7. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(7):H996-1003. doi:10.1152/ajpheart.00191.2013.
8. 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. *Eur. Hear J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16:233-71. doi:10.1093/ehjci/jev014.
9. Manganaro R, Marchetta S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(5):582-90. doi:10.1093/ehjci/jej188.
10. Morbach C, Sahiti F, Tiffe T, et al.; STAAB consortium. Myocardial work — correlation patterns and reference values from the population-based STAAB cohort study. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239684. doi:10.1371/journal.pone.0239684.
11. Rinskaya EM, Kashtanova SYu, Salami HF, et al. Diagnostic criteria for proximal left bundle branch block and their significance in predicting the success of cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5403. (In Russ.) Римская Е. М., Каштанова С. Ю., Салами Х. Ф. и др. Диагностические критерии проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса и их значимость в предсказании эффекта от сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5403. doi:10.15829/1560-4071-2023-5403.
12. Gao Y, Zhang Y, Tang Y, et al. Myocardial work and energy loss of left ventricle obtained by pressure-strain loop and vector flow mapping: a new perspective on idiopathic left bundle branch block. *Quant Imaging Med Surg*. 2023;13(1):210-23. doi:10.21037/qims-22-284.
13. Aalen J, Storsten P, Remme EW, et al. Afterload Hypersensitivity in Patients With Left Bundle Branch Block. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(6):967-77. doi:10.1016/j.jcmg.2017.11.025.
14. Malagù M, Vitali F, Massafra RF, et al. Three-Dimensional Electro-Anatomical Mapping and Myocardial Work Performance during Spontaneous Rhythm, His Bundle Pacing and Right Ventricular Pacing: The EMPATHY Study. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(11):377. doi:10.3390/jcdd9110377.



Гипертриглицеридемии — современное состояние вопроса. Часть II: первичные и вторичные гипертриглицеридемии, возможности терапии

Семенкин А. А.¹, Мешков А. Н.², Ежов М. В.³

Гипертриглицеридемии представляют собой гетерогенную группу патологий, отличающихся по механизмам повышения богатых триглицеридами липопротеидов, составу липопротеидов и рискам, с ними ассоциированным. В данной обзорной статье представлена информация о спектре и патогенезе различных форм первичных и вторичных гипертриглицеридемий, описаны современные возможности генетической диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции.

Ключевые слова: гипертриглицеридемии, богатые триглицеридами липопротеиды, первичные гипертриглицеридемии, вторичные гипертриглицеридемии, генетическая диагностика, лечение.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Семенкин А. А.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0002-3786-9995, Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с., руководитель лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552.

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

апоВ — аполипопротеин В, апоЕ — аполипопротеин Е, апоС3 — аполипопротеин С3, БТГЛП — богатые триглицеридами липопротеиды, ГТГ — гипертриглицеридемии

лигидеридемия, ДГК — докозагексаеновая жирная кислота, ДПЛ — дефицит печеночной липазы, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛПЛ — липопротеин липаза, МС — метаболический синдром, МХ — многофакторная хиломикронемия, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, СГТГ — семейная гипертриглицеридемия, СД — сахарный диабет, СДБЛ — семейная дисбеталипопротеинемия, СКГЛ — семейная комбинированная гиперлипидемия, ССР — сердечно-сосудистый риск, СХ — семейная хиломикронемия, ТГ — триглицериды, ЭПК — эйкозапентаеновая жирная кислота.

Рукопись получена 13.11.2024

Рецензия получена 02.12.2024

Принята к публикации 06.12.2024



Для цитирования: Семенкин А. А., Мешков А. Н., Ежов М. В. Гипертриглицеридемии — современное состояние вопроса. Часть II: первичные и вторичные гипертриглицеридемии, возможности терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):6240. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6240. EDN SGIPHE

Данные о предыдущей публикации: Семенкин А. А., Мешков А. Н., Ежов М. В. Гипертриглицеридемии — современное состояние вопроса. Часть I: риски, физиология и патофизиологические аспекты, классификация и проблемы диагностики. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):6179. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6179. EDN EAZOZO

Hypertriglyceridemia — current status of the problem. Part II: primary and secondary hypertriglyceridemias, treatment options

Semenkin A. A.¹, Meshkov A. N.², Yezhov M. V.³

Hypertriglyceridemias are a heterogeneous group of pathologies differing in the mechanisms of triglyceride-rich lipoprotein increase, the composition of lipoproteins and related risks. This review article presents information on the profile and pathogenesis of various primary and secondary hypertriglyceridemias, as well as describes current potential of genetic diagnostics, drug and non-drug correction.

Keywords: hypertriglyceridemias, triglyceride-rich lipoproteins, primary hypertriglyceridemia, secondary hypertriglyceridemia, genetic diagnostics, treatment.

Relationships and Activities: none.

¹Omsk State Medical University, Omsk; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ³Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Semenkin A. A.* ORCID: 0000-0002-3786-9995, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Yezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552.

*Corresponding author: asemyonkin@mail.ru

Received: 13.11.2024 **Revision Received:** 02.12.2024 **Accepted:** 06.12.2024

For citation: Semenkin A. A., Meshkov A. N., Yezhov M. V. Hypertriglyceridemia — current status of the problem. Part II: primary and secondary hypertriglyceridemias, treatment options. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):6240. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6240. EDN SGIPHE

Data about a previous publication: Semenkin A. A., Meshkov A. N., Yezhov M. V. Hypertriglyceridemia — current status of the problem. Part I: risks, physiology and pathophysiological aspects, classification and diagnostic problems. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):6179. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6179. EDN EAZOZO

Ключевые моменты

- Гипертриглицеридемии ассоциируются с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений и острого и хронического панкреатита.
- Повышение уровня триглицеридов может быть обусловлено первичными генетическими нарушениями, вторичными факторами, либо их сочетанием, широко распространенными в популяции.
- Первичные и вторичные гипертриглицеридемии различаются по патогенезу липидных нарушений, спектру богатых триглицеридами липопротеидов, что требует дифференцированных подходов к диагностике и лечению.

Key messages

- Hypertriglyceridemia is associated with an increased risk of cardiovascular events and acute and chronic pancreatitis.
- Increased triglyceride levels can be caused by primary genetic disorders, secondary factors, or a combination of both, which are widespread in the population.
- Primary and secondary hypertriglyceridemia differ in the pathogenesis of lipid disorders, the profile of triglyceride-rich lipoproteins, which requires differentiated approaches to diagnosis and treatment.

Гипертриглицеридемии (ГТГ) связаны с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии и риском острого и хронического панкреатита [1, 2]. Повышение уровня триглицеридов (ТГ) в крови в отличие от холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) является следствием вариабельного избытка различных богатых триглицеридами липопротеидов (БТГЛП), таких как хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП), ремнанты хиломикронов и ЛОНП, отличающихся по размеру, содержанию холестерина и ТГ, способности проникать в сосудистую стенку и влиять на реологию крови [1]. Различие в рисках, патогенезе и составе липопротеидов при ГТГ обуславливает определенные сложности в унификации подходов к их коррекции.

Целью обзора является дать современное представление о спектре и патогенетических особенностях первичных и вторичных ГТГ и возможностях и перспективах медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Первичные ГТГ

Исходя из патогенеза липидных нарушений и вовлеченных генов, первичные ГТГ можно условно разделить на 3 типа: обусловленные отсутствием или снижением активности липопротеин липазы (ЛПЛ) — семейная хиломикронемия (СХ) (I тип по Фридериксону), многофакторная хиломикронемия (МХ) (V тип по Фридериксону), семейная ГТГ (СГТГ) (IV тип по Фридериксону); обусловленную комбинированным дефектом генов, отвечающих за активность ЛПЛ и метаболизм ЛНП, — семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГЛ) (IIb тип по Фридериксону); обусловленные нарушением элиминации ремнантов хиломикронов и ЛОНП из кро-

вотока — семейная дисбеталипопротеинемия (СДБЛ) (III тип по Фридериксону) и дефицит печеночной липазы (ДПЛ) (III тип по Фридериксону) [3-10].

Изменения активности ЛПЛ могут быть вызваны биаллельными патогенными вариантами канонических генов, кодирующих белки, участвующие в липолитическом процессе, сборке и транспорте ЛПЛ (*LPL*, *APOCII*, *APOAV*, *GPIIIBP1*, *LMF1*), определяющими аутосомно-рецессивный тип наследования (СХ); редкими гетерозиготными вариантами с большим эффектом в генах *LPL*, *APOCII*, *APOB*, *GCKR*, *APOAV*, *LMF1*, *GPIIIBP1* и *CREBH1* и многочисленными вариантами с малым эффектом в большом числе различных генов (МХ, СГТГ, СКГЛ) [4-7, 11].

Различная степень снижения активности ЛПЛ может приводить к значительному повышению в крови хиломикронов (полное или практически полное отсутствие активности, характерное для СХ), хиломикронов и ЛОНП (значительное снижение активности, характерное для МХ) или ЛОНП (умеренное снижение, характерное для СГТГ и СКГЛ) [7, 12, 13].

ГТГ, связанные со снижением активности ЛПЛ (за исключением СХ), чаще манифестируют во взрослом возрасте, и во многом провоцируются наличием вторичных факторов, повышающих уровни БТГЛП в крови, таких как диета богатая жирами и простыми углеводами, снижение физической активности, ожирение, метаболический синдром (МС), избыток алкоголя, неконтролируемый диабет и др. [7, 14, 15]. Клинические проявления, включающие абдоминальные боли, тошноту, рвоту, психические и когнитивные нарушения, ксантомы, ретиальную липемию, гепатоспленомегалию, характерны для стойкого экстремального повышения БТГЛП, в основном хиломикронов [12, 16, 17].

Риски этих ГТГ (сердечно-сосудистая патология, острый панкреатит) зависят от спектра и уровня ли-

Таблица 1

Основные характеристики первичных ГТГ

Тип	Название	Частота	Степень повышения ТГ	Риск ИБС	Риск панкреатита	Гены
I	СХ	1:1000000	экстремальная	?	+++	<i>LPL, APOCII, APOAV, LMF1, GPIIIBP1</i>
IIb	СКГЛ	1:100-200; 1:8-9 у лиц с ранней ИБС	умеренная	+++	+/-	ПГ
III	СДБЛ	1:125-500; 1:29-1:37 у лиц с ранней ИБС	умеренная-тяжелая-экстремальная	+++	+	<i>APOE</i>
III	ДПЛ	единичные случаи	умеренная-тяжелая-экстремальная	+++	+	<i>HL</i>
IV	СГТГ	1:10-20	умеренная-тяжелая	+	+	ПГ
V	МХ	1:600	тяжелая-экстремальная	+	+++	ПГ

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДПЛ — дефицит печеночной липазы, МХ — многофакторная хиломикронемия, ПГ — полигенный тип наследования, СДБЛ — семейная дисбеталипопротеинемия, СГТГ — семейная гипертриглицеридемия, СКГЛ — семейная комбинированная гиперлипидемия, СХ — семейная хиломикронемия, ТГ — триглицериды, *LPL* — ген липопротеин липазы, *APOAV* — ген аполипопротеина A5, *APOCII* — ген аполипопротеина C2, *APOE* — ген аполипопротеина E, *GPIIIBP1* — ген гликозилфосфатидилинозитол-прикрепленного белка, связывающего ЛВП 1, *LMF1* — ген фактора созревания ЛПЛ 1, *HL* — ген печеночной липазы.

попротеидов крови. Так, при СХ и МХ, характеризующихся тяжелой и экстремальной ГТГ, преобладает риск острого и хронического панкреатита [16]. В свою очередь, существенная роль вторичных факторов в реализации генетической предрасположенности и повышение ЛОНП при МХ и СГТГ в определенной мере повышает риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [7, 14, 18]. И, наконец, сочетание вторичных факторов с ГТГ и повышением ЛНП при СКГЛ приводит к значительному повышению сердечно-сосудистого риска (ССР), сравнимому с семейной гиперхолестеринемией [18, 19].

Механизмы развития ГТГ, связанных с нарушением элиминации ремнантных частиц, различаются. Развитие СДБЛ обусловлено наличием особых вариантов в гене *APOE*. Имеется три основных аллеля гена *APOE* ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$) [20]. Примерно в 90% случаев СДБЛ связана с $\epsilon 2\epsilon 2$ генотипом, встречаемость которого в популяции составляет 0,6-0,8% [9, 21, 22]. В остальных случаях она может быть обусловлена наличием редкого патогенного варианта *APOE* и имеет аутосомно-доминантный тип наследования [3]. Изоформа аполипопротеина E (апоЕ) $\epsilon 2$ обладает сниженной способностью связываться с рецептором ЛНП (<2% в сравнении с апоЕ $\epsilon 3$) и с гепарансульфат протеогликаном (~60% в сравнении с апоЕ $\epsilon 3$), приводя к нарушению клиренса ремнантов через рецептор ЛНП и гепарансульфат протеогликанов [23, 24]. При СДБЛ ЛНП обычно снижаются либо вообще не определяются [25]. При соответствующем генотипе СДБЛ развивается примерно у 10-36% носителей и ассоциируется с наличием вторичных факторов, которые повышают продукцию ЛОНП и ремнантных частиц и нарушают их клиренс (ожирение, МС, инсулинорезистентность, беременность, полиморфизм генов других белков, отвечающих за липолиз, старший возраст, менопауза) [21, 25-29].

ДПЛ описан лишь у нескольких семей в мире, в связи с чем патогенез липидных нарушений точно не изучен [10, 30, 31]. Накопление в крови ремнантных частиц при данной патологии может быть связано с нарушением их конверсии в ЛПП и ЛНП, либо рецептор-опосредованной элиминации [32, 33].

Клиническим проявлением при СДБЛ и ДПЛ могут быть внешние признаки, такие как туберозные, тубероэруптивные, эруптивные ксантомы, однако патогномичным признаком является пальмарная ксантома (ксантома ладонных линий), которая при СДБЛ встречается примерно в 20% случаев [31, 34]. СДБЛ и ДПЛ ассоциируются с высоким коронарным риском, а СДБЛ дополнительно с риском периферического атеросклероза [31, 35]. Риск сердечно-сосудистых событий при СДБЛ сравним с таковым, а риск симптомного атеросклероза сосудов нижних конечностей почти в 4 раза выше, чем при семейной гиперхолестеринемии [35]. При обеих патологиях описаны случаи острого панкреатита, связанные со значительно повышенным уровнем ТГ [28, 30].

Суммарно основные характеристики генетически опосредованных ГТГ представлены в таблице 1 [4, 7, 10, 13, 14, 16, 17, 19, 21, 22, 30, 31, 36-41].

Генетическая диагностика первичных ГТГ

Генетическая диагностика при нарушениях липидного обмена в настоящее время обычно проводится с применением таргетного, экзомного или полногеномного секвенирования методом NGS с последующим анализом генов, связанных с моногенными формами дислипидемий [42]. Также возможно определение значений шкал полигенного генетического риска, для оценки вклада полигенного компонента в развитие дислипидемий [43].

Генетическая диагностика позволяет установить молекулярную природу ГТГ и выделить СХ, МХ и СДБЛ [5]. В 2020г эксперты the National Lipid

Таблица 2

Причины вторичных ГТГ

Заболевания	сахарный диабет 2 типа, ХБП, нефротический синдром, липодистрофии, неконтролируемый гипотиреоз, синдром Кушинга, болезни накопления гликогена, острый гепатит, ревматоидный артрит, псориаз, СКВ, миеломная болезнь, сепсис
Питание/образ жизни	избыточное потребление алкоголя, избыток жиров, сахара или продуктов с высоким гликемическим индексом, малоподвижный образ жизни, парентеральное питание эмульгированными жирами
Метаболические нарушения	избыточная масса тела и ожирение, метаболический синдром/инсулинорезистентность, прибавка веса после похудения, беременность (особенно третий триместр)
Препараты для анестезии	пропофол
Кардиологические препараты	бета-блокаторы, тиазидные диуретики, секвестранты желчных кислот
Препараты в эндокринологии	глюкокортикоиды, анаболические стероиды, пероральные эстрогены (ралоксифен, тамоксифен, кломифена цитрат, эстрадиол, этинил эстрадиол, конъюгированные эстрогены)
Дерматологические препараты	ретиноиды
Препараты при инфекциях	антиретровирусные препараты при ВИЧ
Препараты в онкологии	L-аспарагиназа, бексаротин, циклофосфомид
Препараты в психиатрии	атипичные антипсихотики (оланзапин, миртазапин, клозапин), тетрациклические антидепрессанты
Иммунодепрессанты	такролимус, сиролимус, циклоспорин, интерфероны

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, СКВ — системная красная волчанка, ХБП — хроническая болезнь почек.

Association рекомендовали проведение генетической диагностики у пациентов с выраженной ГТГ только при подозрении на наличие CX [44]. Однако результаты, полученные в этой области за последние несколько лет, позволяют сформулировать дополнительные показания: оценка риска развития панкреатита и ИБС. Так, в исследовании D'Erasmo L, et al. при анализе генетических данных риск развития острого панкреатита был в 5,1 раза выше у лиц с CX, чем у лиц с MX [45]. В свою очередь, Guay SP, et al. показали, что пациенты с MX при сочетании редкого патогенного варианта и высокого значения шкал полигенного генетического риска имели максимальный риск острого панкреатита (в 11,9 раз выше), эквивалентный риску у лиц с CX [46]. Как приводилось выше, больные СДБЛ имеют значительно повышенный ССР, а часть из них могут иметь уровни ТГ >10 ммоль/л, и их следует выделять из когорты лиц с CX и MX [17, 35, 37, 47].

Определенные с помощью генетической диагностики лица с очень высоким риском острого панкреа-

тита или с очень высоким ССР могут нуждаться в различных медикаментозных подходах к лечению ГТГ.

Липодистрофии

Липодистрофии являются редкой патологией, проявляющейся частичной либо генерализованной потерей жировой ткани вследствие ее неспособности накапливать жир, и могут быть первичными (генетически опосредованными) либо приобретенными [48–50]. Распространенность липодистрофий составляет 1,3–4,7 случаев на миллион [51]. Семейные формы липодистрофий и приобретенная генерализованная форма, реже приобретенная частичная форма, сопровождаются выраженными метаболическими нарушениями, включая инсулинорезистентность, сахарный диабет (СД), ГТГ, низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП), жировую болезнь печени [49, 52]. Уровни ТГ у отдельных пациентов могут достигать экстремальных значений с хиломикронемией, характерными внешними проявлениями

Таблица 3

Роль инсулина в метаболизме БТГЛП и инсулинорезистентности в развитии ГТГ [адаптировано из 66, 69, 71, 72]

Метаболические механизмы	Инсулин	ИР	Последствия ИР
Активность ГЧЛ и поступление СЖК в печень и кишечник	↓	↑	повышение секреции ЛОНП и хиломикрон
<i>de novo</i> липогенез в печени и кишечнике	↑	↑	увеличение размера ЛОНП и секреции хиломикрон
Внутриклеточная деградация ароВ	↑	↓	повышение секреции ЛОНП и хиломикрон
Уровень микросомального белка транспортера триглицеридов	↓	↑	стимуляция сборки ЛОНП и хиломикрон
Активность липопротеинлипазы	↑	↓	снижение катаболизма ЛОНП и хиломикрон
Синтез апоС3	↓	↑	снижение катаболизма ЛОНП и хиломикрон

Сокращения: ГЧЛ — гормон-чувствительная липаза, ИР — инсулинорезистентность, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, СЖК — свободные жирные кислоты.

(туберозные, эруптивные ксантомы, ксантомы ладонных линий, ретиальная липемия) и высоким риском развития острого панкреатита [49, 53, 54]. Роль липодистрофий в развитии атеросклеротических заболеваний изучена недостаточно в связи с редкой встречаемостью данной патологии, однако наличие дислипидемии, СД и имеющиеся в литературе описания клинических случаев позволяют предполагать, что у отдельных пациентов ССР может быть значительно повышенным [49, 55]. Несмотря на то, что при семейных липодистрофиях имеются нарушения липидного обмена, их, скорее, можно отнести к вторичным формам дислипидемий, т.к. первичный генетический дефект заключается в нарушении метаболизма жировой ткани.

Вторичные ГТГ

Ряд поведенческих особенностей, заболеваний, метаболических нарушений, лекарственных препаратов может приводить к варибельному повышению уровня ТГ в крови. Причины вторичных ГТГ представлены в таблице 2 [56].

Различная выраженность ГТГ при воздействии одинаковых вторичных факторов может свидетельствовать о влиянии генетических особенностей пациента на вероятность развития и степень липидных нарушений. Более того, вторичные факторы могут способствовать реализации генетических дефектов характерных для семейных ГТГ (СГТГ, МХ, СКГЛ, СДБЛ), что было описано выше.

Дислипидемия при инсулинорезистентности

Инсулинорезистентность — один из наиболее частых механизмов формирования ГТГ. Многие вторичные факторы могут приводить к ее развитию (малоподвижный образ жизни, абдоминальное ожирение, синдром Кушинга, липодистрофии, беременность, кортикостероиды, бета-блокаторы, тиазидные диуретики, оральные контрацептивы, атипичные антипсихотики, тетрациклические антидепрессанты, ингибиторы протеаз, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и др.), либо являются ее следствием (МС, СД 2 типа) [48, 57–62]. Масштабы проблемы можно оценить, учитывая, что 6,28% насе-

ления планеты страдают СД 2 типа, 12,5–31,4% (в зависимости от определения) имеют МС, 45,1% — абдоминальное ожирение [63, 64].

В таблице 3 показана роль инсулина в метаболизме БТГЛП и инсулинорезистентности в развитии ГТГ. В условиях инсулинорезистентности увеличивается количество субстрата для синтеза ТГ в печени за счет липолиза ТГ в адипоцитах под действием гормон-чувствительной липазы с повышенным поступлением в кровоток свободных жирных кислот и последующим захватом их печенью; увеличения поступления ТГ ремнантов хиломикрон в связи с увеличением продукции хиломикрон в кишечнике и ремнантов ЛОНП; *de novo* синтеза свободных жирных кислот в гепатоцитах [65–67]. Избыток субстрата с одновременным снижением деградации аполипопротеина В (апоВ) и повышением уровня микросомального белка транспортера ТГ (МТТР) приводит к повышенному образованию и секреции в кровоток крупных ЛОНП 1 [68]. Сходные механизмы реализуются и в кишечнике, приводя к постпрандиальной гиперхиломикронемии [69–71]. Снижение активности ЛПЛ и повышение продукции ее ингибитора — аполипопротеина С3 (апоС3) ведет к нарушению катаболизма БТГЛП [72]. Наличие в крови большого количества крупных БТГЛП приводит к формированию атерогенного липидного фенотипа, характеризующегося повышением уровня ТГ в сочетании с низким уровнем ЛВП и накоплением ЛНП с измененной структурой (мелких плотных ЛНП) [73]. В исследовании FIELD у пациентов с СД 2 типа повышенный уровень ТГ выявлялся в 52% случаев и сочетался с низким уровнем холестерина ЛВП в 38% случаев [74].

Терапевтические аспекты

На сегодняшний день очевидно, что повышение в крови БТГЛП, таких как ЛОНП, ЛПП, ремнанты хиломикрон и ЛОНП, увеличивает риск атеросклероз-ассоциированных заболеваний [1]. Стандартная гиполипидемическая терапия, направленная на снижение холестерина ЛНП, в малой степени влияет на метаболизм БТГЛП, и на ССР с ними

Таблица 4

Немедикаментозная терапия ГТГ

Вмешательство	Умеренная	Тяжелая	Экстремальная
Легко усваиваемые углеводы (% калорий)	<6%	<5%	исключить
Жиры (% калорий)	30-35%	20-25%	10-15%
Алкоголь	ограничить	исключить	исключить
Аэробные нагрузки	как минимум 150 мин в нед. умеренной интенсивности или 75 мин в нед. интенсивных аэробных физических нагрузок		
Снижение массы тела	снижение массы тела на 5-10% для всех пациентов		

связанные, о чем свидетельствуют результаты исследований, подтверждающих наличие повышенного резидуального риска у пациентов на эффективной липид-снижающей терапии при сохраняющейся ГТГ [75, 76]. Данные крупного метаанализа демонстрируют, что снижение ТГ независимо от холестерина ЛНП ведет к дополнительному снижению ССР [77]. Еще одним важным аспектом является значительно повышенный риск острого и хронического панкреатита при тяжелых и экстремальных ГТГ при отсутствии или невысоком ССР, для снижения которого ЛНП ориентированные стратегии лечения неэффективны [78].

Проблема выработки универсального подхода к коррекции ГТГ осложняется тем, что они представляют собой разнородную группу патологий, различающихся по патогенезу, спектру провоцирующих факторов, составу липопротеидов, уровню ТГ и степени риска панкреатита или атеросклероз-ассоциированных заболеваний.

Учитывая существенную роль вторичных факторов в развитии ГТГ, коррекция образа жизни и устранение не поведенческих причин является важным, а в случае СХ — основным, инструментом для снижения БТГЛП. Мероприятия, представленные экспертами Американского колледжа кардиологии, включающие ограничение потребления жиров, легко усваиваемых углеводов, алкоголя, повышение физической активности и снижение массы тела (табл. 4), позволяют снизить уровень ТГ крови более чем на 70% [56].

Для медикаментозной коррекции ГТГ на сегодняшний день в Российской Федерации доступны фибраты — фенофибрат, препарат омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (Омега-3 ПНЖК) — Омакор и статины.

Фибраты

Фибраты — производные фиброевой кислоты модифицируют экспрессию ключевых генов, отвечающих за метаболизм липидов, активируя ядерные рецепторы PPAR α . Суммарно эти изменения заключаются в снижении синтеза ЛОНП в печени, ускорении делипидации БТГЛП с их конверсией в ремнантные частицы, ЛПП и ЛНП и последующим удалением из кровотока, улучшении выведения избытка холестерина из макрофагов и периферических тканей и ускоре-

ние его печеночной элиминации за счет повышения количества и улучшения функции ЛВП, уменьшении атерогенности ЛНП за счет увеличения их размера и облегчения элиминации из кровотока [79-81].

Фибраты могут снижать уровень ТГ на 30-50% [82]. Ранние исследования с монотерапией фибратами продемонстрировали значимое снижение сердечно-сосудистых конечных точек [83, 84]. Исследования по комбинированной терапии фибратами и статинами показали противоречивые результаты. Субанализ исследования ACCORD у пациентов с СД и ТГ >2,3 ммоль/л, данные когортного исследования в общей популяции, проведенного в Корее, включившего >500 тыс. участников с уровнями ТГ >1,7 ммоль/л, и его субисследований у лиц с МС и СД показали, что комбинированная терапия фенофибратом и статином снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [85-88]. С другой стороны, добавление пемафибрата к терапии статином в исследовании PROMINENT у пациентов с СД и ГТГ не привело к снижению первичных сердечно-сосудистых точек [89]. Кроме того, при терапии пемафибратом в этом исследовании в отличие от терапии фенофибратом в исследовании ACCORD было выявлено повышение холестерина ЛНП, а также уровня апоВ, что, по-видимому, и определило его результат [85, 89]. Приведенные данные позволяют предполагать, что фибраты могут различаться по влиянию на липиды крови и сердечно-сосудистый прогноз и, по крайней мере, фенофибрат может быть использован в дополнение к терапии статинами у лиц с высоким уровнем ТГ.

Имеется мнение экспертов Международного общества по атеросклерозу и Американского колледжа кардиологии, что использование фибратов обосновано у лиц с тяжелой и экстремальной ГТГ для снижения риска панкреатита¹ [56].

Омега-3 ПНЖК

Механизмы эффекта Омега-3 ПНЖК по снижению ТГ связывают с повышением экспрессии ЛПЛ,

¹ Aggarwal R, Bursill C, Figtree GA, et al. Triglycerides Revisited: A contemporary perspective on the assessment and management of cardiovascular risk due to elevated triglycerides. A Consensus Statement of the International Atherosclerosis Society. 2024. https://athero.org/wp-content/uploads/2024/07/IAS_Triglycerides-Revisited-Consensus_Aug2024.pdf.

снижением экспрессии ее ингибитора апоС3, *de novo* синтеза свободных жирных кислот в печени и повышением деградации апоВ, что ведет к уменьшению продукции ЛОНП, обеднению их ТГ и ускорению делипидации БТГЛП с конверсией в ремнантные частицы, ЛПП и ЛНП [90, 91]. Препараты Омега-3 ПНЖК могут содержать различные пропорции докозагексаеновой (ДГК) и эйкозапентаеновой (ЭПК) кислот. Единственный препарат Омега-3 ПНЖК в нашей стране — Омакор содержит в своем составе ЭПК и ДГК в соотношении 1,2/1. Независимо от состава эти препараты снижают ТГ на 20-50% [82].

Исследование REDUCE-IT продемонстрировало, что добавление ЭПК в дозе 4 г в день к терапии статинами у пациентов с уровнями ТГ 1,7-5,6 ммоль/л и высоким ССР достоверно снижает вероятность неблагоприятных исходов [92]. Последующие метаанализы, включившие исследования с комбинацией ЭПК и ДГК, подтвердили дополнительную эффективность больших доз Омега-3 ПНЖК в сочетании с терапией статинами в профилактике сердечно-сосудистых осложнений [93, 94]. Комбинация препарата Омега-3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) в дозе 4 г в день и фенофибрата у лиц с тяжелой и экстремальной ГТГ позволяет снизить уровень ТГ до 70%, что обосновывает использование подобной терапии у данной категории пациентов для снижения риска панкреатита [95].

Статины

Точные механизмы влияния статинов на уровень ТГ до конца не изучены и связаны со снижением секреции ЛОНП и ускорением элиминации продуктов их делипидации [96, 97].

Прямые исследования по использованию статинов для коррекции ГТГ отсутствуют. Было отмечено, что назначение статинов дополнительно к основному эффекту ведет к снижению уровня ТГ в пределах 10-30%, и что в отдельных исследованиях эффективность статинов по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений выше у пациентов с высокими уровнями ТГ [82]. Приведенные данные свидетельствуют в пользу того, что терапия статинами может скорректировать риски ГТГ у пациентов с невысоким уровнем ТГ при условии достижения их целевых значений.

Новые направления в медикаментозной терапии ГТГ

В последнее время широко изучаются таргетные препараты, целью которых являются ингибиторы ЛПП — апоС3 и ангиопоэтин подобные протеины (ANGPTL) [98, 99]. Так, антисмысловой нуклеотид, направленный против матричной РНК апоС3, воланесорсен продемонстрировал способность снижать уровни ТГ >70% у пациентов с тяжелой и экстремальной ГТГ (СХ и МХ) и в 10 раз риск острого панкреатита, и был одобрен в Европейском союзе

и Великобритании, однако подобная терапия сопровождалась значительно повышенным риском тромбоцитопении, что привело к отказу от применения препарата в США [99]. В свою очередь, эвинакумаб — моноклональное антитело к ANGPTL3, значительно снижал холестерин ЛНП у лиц с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией на максимальной липидснижающей терапии на 49%, и был одобрен FDA как орфанный препарат при данной патологии, и ТГ у лиц с МХ (на 60-80%), но не с СХ, что делает перспективным его применение при тяжелых ГТГ, но на сегодняшний день исследования с ним в этом направлении приостановлены [99]. В ближайшие годы ожидаются результаты продолжающихся исследований 1, 2, 3 фазы с таргетными препаратами, которые, можно надеяться, позволят ответить на вопрос о перспективности этого направления.

Заключение

Генетические нарушения метаболизма БТГЛП и вторичные факторы ведут к формированию различных по патогенезу, уровню и составу липопротеидов дислипидемий. Соответственно, ГТГ представляют собой разнородную группу патологий, отличающихся не только по спектру липид-содержащих частиц, но и рискам, ассоциированным с ними (сердечно-сосудистая патология, панкреатит).

Современные ЛНП-ориентированные стратегии снижения ССР достаточно полно и всесторонне разработаны и широко используются, однако остается проблема резидуального риска, в связи с чем вопросы диагностики и лечения ГТГ приобретают все большую важность с учетом их дополнительного влияния на прогрессирование и развитие осложнений атеросклероз-ассоциированных заболеваний.

Не менее серьезной проблемой при тяжелых и экстремальных ГТГ является высокий риск панкреатита, требующий специальных терапевтических подходов. Появление новых таргетных триглицерид-снижающих препаратов, таких как ингибиторы апоС3 и ANGPTL3, активно изучающихся в настоящее время, в ближайшем будущем вряд ли позволит полноценно решить проблему, учитывая неоднозначные результаты исследований и высокую распространенность данного нарушения липидного обмена в популяции. Таким образом, традиционные подходы к терапии ГТГ остаются актуальными и должны более активно и разумно использоваться в широкой клинической практике с учетом преобладающих рисков и вариантов нарушения обмена БТГЛП.

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

Литература/References

- Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42(47):4791–806. doi:10.1093/eurheartj/ehab551.
- Kiss L, Fur G, Pisipati S, et al. Mechanisms linking hypertriglyceridemia to acute pancreatitis. *Acta Physiol (Oxf)*. 2023;237(3):e13916. doi:10.1111/apha.13916.
- Koopal C, Marais AD, Westerink J, Visseren FL. Autosomal dominant familial dysbetalipoproteinemia: A pathophysiological framework and practical approach to diagnosis and therapy. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):12–23.e1. doi:10.1016/j.jacl.2016.10.001.
- Alves M, Laranjeira F, Correia-da-Silva G. Understanding Hypertriglyceridemia: Integrating Genetic Insights. *Genes (Basel)*. 2024;15(2):190. doi:10.3390/genes15020190.
- Dron JS, Hegele RA. Genetics of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:455. doi:10.3389/fendo.2020.00455.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):655–66. doi:10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
- Paquette M, Bernard S. The Evolving Story of Multifactorial Chylomicronemia Syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:886266. doi:10.3389/fcvm.2022.886266.
- Gill PK, Hegele RA. Familial combined hyperlipidemia is a polygenic trait. *Curr Opin Lipidol*. 2022;33(2):126–32. doi:10.1097/MOL.0000000000000796.
- Hegele RA. Illuminating the full spectrum of APOE variation. *Atherosclerosis*. 2023;385:117311. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117311.
- Ruel IL, Couture P, Gagne C, et al. Characterization of a novel mutation causing hepatic lipase deficiency among French Canadians. *J Lipid Res*. 2003;44(8):1508–14. doi:10.1194/jlr.M200479-JLR200.
- Gill PK, Dron JS, Berberich AJ, et al. Combined hyperlipidemia is genetically similar to isolated hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol*. 2021;15(1):79–87. doi:10.1016/j.jacl.2020.11.006.
- O'Dea LS, MacDougall J, Alexander VJ, et al. Differentiating Familial Chylomicronemia Syndrome From Multifactorial Severe Hypertriglyceridemia by Clinical Profiles. *J Endocr Soc*. 2019;3(12):2397–410. doi:10.1210/je.2019-00214.
- Quispe R, Hendrani AD, Baradaran-Noveiry B, et al. Characterization of lipoprotein profiles in patients with hypertriglyceridemic Fredrickson-Levy and Lees dyslipidemia phenotypes: the Very Large Database of Lipids Studies 6 and 7. *Arch Med Sci*. 2019;15(5):1195–202. doi:10.5114/aoms.2019.87207.
- Hegele RA, Pollex RL. Hypertriglyceridemia: phenomics and genomics. *Mol Cell Biochem*. 2009;326(1–2):35–43. doi:10.1007/s11010-008-0005-1.
- Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(2):131–40. doi:10.1097/MOL.0000000000000270.
- Bashir B, Ho JH, Downie P, et al. Severe Hypertriglyceridaemia and Chylomicronaemia Syndrome—Causes, Clinical Presentation, and Therapeutic Options. *Metabolites*. 2023;13(5):621. doi:10.3390/metabo13050621.
- Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia — current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):352–62. doi:10.1038/nrendo.2015.26.
- Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation*. 2003;108(5):519–23. doi:10.1161/01.CIR.0000081777.17879.85.
- Trinder M, Vikulova D, Pimstone S, et al. Polygenic architecture and cardiovascular risk of familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2022;340:35–43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.032.
- Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA*. 2007;298(11):1300–11. doi:10.1001/jama.298.11.1300.
- Paquette M, Trinder M, Guay SP, et al. Prevalence of Dysbetalipoproteinemia in the UK Biobank According to Different Diagnostic Criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;dgae259. doi:10.1210/clinem/dgae259.
- Blokhina AV, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Applicability of Diagnostic Criteria and High Prevalence of Familial Dysbetalipoproteinemia in Russia: A Pilot Study. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13159. doi:10.3390/jms241713159.
- Wilson C, Mau T, Weisgraber KH, et al. Salt bridge relay triggers defective LDL receptor binding by a mutant apolipoprotein. *Structure*. 1994;2(8):713–8. doi:10.1016/s0969-2126(00)00072-1.
- Ji ZS, Fazio S, Mahley RW. Variable heparan sulfate proteoglycan binding of apolipoprotein E variants may modulate the expression of type III hyperlipoproteinemia. *J Biol Chem*. 1994;269(18):13421–8.
- Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res*. 1999;40(11):1933–49.
- Koopal C, van der Graaf Y, Asselbergs FW, et al. Influence of APOE-2 genotype on the relation between adiposity and plasma lipid levels in patients with vascular disease. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(2):265–9. doi:10.1038/ijo.2014.105.
- de Beer F, Stalenhoef AF, Hoogerbrugge N, et al. Expression of type III hyperlipoproteinemia in apolipoprotein E2 (Arg158/Cys) homozygotes is associated with hyperinsulinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(2):294–9. doi:10.1161/hq0202.102919.
- Chuang TY, Chao CL, Lin BJ, Lu SC. Gestational hyperlipidemic pancreatitis caused by type III hyperlipoproteinemia with apolipoprotein E2/E2 homozygote. *Pancreas*. 2009;38(6):716–7. doi:10.1097/MPA.0b013e3181ac6dc1.
- Henneman P, van der Sman-de Beer F, Moghaddam PH, et al. The expression of type III hyperlipoproteinemia: involvement of lipolysis genes. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(5):620–8. doi:10.1038/ejhg.2008.202.
- Balanescu L, Cardoneanu A, Stanciu G, et al. Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis Caused by a Novel LIPC Gene Variant in a Pediatric Patient. *Children (Basel)*. 2022;9(2):188. doi:10.3390/children9020188.
- Connelly PW, Hegele RA. Hepatic lipase deficiency. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1998;35(6):547–72. doi:10.1080/10408369891234273.
- Santamarina-Fojo S, González-Navarro H, Freeman L, et al. Hepatic lipase, lipoprotein metabolism, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(10):1750–4. doi:10.1161/01.ATV.0000140818.00570.2d.
- Dichek HL, Brecht W, Fan J, et al. Overexpression of hepatic lipase in transgenic mice decreases apolipoprotein B-containing and high density lipoproteins. Evidence that hepatic lipase acts as a ligand for lipoprotein uptake. *J Biol Chem*. 1998;273(4):1896–903. doi:10.1074/jbc.273.4.1896.
- Blom DJ, Jones S, Marais AD. Dysbetalipoproteinemia — clinical and pathophysiological features. *S Afr Med J*. 2002;92(11):892–7.
- Paquette M, Bernard S, Baass A. Dysbetalipoproteinemia Is Associated With Increased Risk of Coronary and Peripheral Vascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108(1):184–90. doi:10.1210/clinem/dgac503.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Blokhina AV, Ershova AI, Meshkov AN, Drapkina OM. Familial dysbetalipoproteinemia: highly atherogenic and underdiagnosed disorder. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(6):2893. (In Russ.) Блохина А.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Семейная дисбеталипопротеидемия: высокоатерогенное и недостаточно диагностируемое заболевание. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(6):2893. doi:10.15829/1728-8800-2021-2893.
- Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest*. 1973;52(7):1544–68. doi:10.1172/JCI107332.
- Vikulova DN, Trinder M, Mancini GBJ, et al. Familial Hypercholesterolemia, Familial Combined Hyperlipidemia, and Elevated Lipoprotein(a) in Patients With Premature Coronary Artery Disease. *Can J Cardiol*. 2021;37(11):1733–42. doi:10.1016/j.cjca.2021.08.012.
- Pallazola VA, Sathiyakumar V, Park J, et al. Modern prevalence of dysbetalipoproteinemia (Fredrickson-Levy-Lees type III hyperlipoproteinemia). *Arch Med Sci*. 2019;16(5):993–1003. doi:10.5114/aoms.2019.86972.
- Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, Brinton EA. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):1003–12. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.062.
- Hegele RA, Boren J, Ginsberg HN, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):50–67. doi:10.1016/S2213-8587(19)30264-5.
- Drapkina OM, Limonova AS, Garbuzova EV, et al. Personalized prevention: possibilities and limitations of polygenic risk assessment. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023;3(5):14–21. (In Russ.) Драпкина О.М.; Лимонова А.С.; Гарбузова Е.В. и др. Персонализированная профилактика: возможности и ограничения оценки полигенного риска. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(5):14–21. doi:10.18705/2782-3806-2023-3-5-14-21.
- Brown EE, Sturm AC, Cuchel M, et al. Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2020;14(4):398–413. doi:10.1016/j.jacl.2020.04.011.
- D'Erasmus L, Di Costanzo A, Cassandra F, et al. Spectrum of Mutations and Long-Term Clinical Outcomes in Genetic Chylomicronemia Syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(12):2531–41. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313401.
- Guay SP, Paquette M, Taschereau A, et al. Acute pancreatitis risk in multifactorial chylomicronemia syndrome depends on the molecular cause of severe hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 2024;392:117489. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.117489.
- Boot CS, Luvai A, Neely RDG. The clinical and laboratory investigation of dysbetalipoproteinemia. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(7):458–69. doi:10.1080/10408363.2020.1745142.
- Cortez VA, Fernandez-Galliea M. Lipodystrophies: adipose tissue disorders with severe metabolic implications. *J Physiol Biochem*. 2015;71(3):471–8. doi:10.1007/s13105-015-0404-1.

49. Hussain I, Patni N, Garg A. Lipodystrophies, dyslipidaemias and atherosclerotic cardiovascular disease. *Pathology*. 2019;51(2):202-12. doi:10.1016/j.pathol.2018.11.004.
50. Knebel B, Muller-Wieland D, Kotzka J. Lipodystrophies-Disorders of the Fatty Tissue. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8778. doi:10.3390/ijms21228778.
51. Chiquette E, Oral EA, Garg A, et al. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:375-83. doi:10.2147/DMSO.S130810.
52. Bagias C, Xiarchou A, Bargiota A, Tigas S. Familial Partial Lipodystrophy (FPLD): Recent Insights. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1531-44. doi:10.2147/DMSO.S206053.
53. Simha V, Garg A. Inherited lipodystrophies and hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(4):300-8. doi:10.1097/MOL.0b013e32832d4a33.
54. Prieur X, Le May C, Magre J, Cariou B. Congenital lipodystrophies and dyslipidemias. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(9):437. doi:10.1007/s11883-014-0437-x.
55. Kountouri A, Korakas E, Maratou E, et al. Familial Partial Lipodystrophy: Clinical Features, Genetics and Treatment in a Greek Referral Center. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12045. doi:10.3390/ijms241512045.
56. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(9):960-93. doi:10.1016/j.jacc.2021.06.011.
57. Salas-Gonzalez MD, Bermejo LM, Gonzalez-Rodriguez LG, et al. Adherence to 24-h movement guidelines in Spanish schoolchildren and its association with insulin resistance: a cross-sectional study. *Front Public Health*. 2023;11:1146580. doi:10.3389/fpubh.2023.1146580.
58. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607. doi:10.2337/diab.37.12.1595.
59. Beaupere C, Liboz A, Fève B, et al. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):623. doi:10.3390/ijms22020623.
60. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):938-48. doi:10.1097/GRF.0b013e31815a5494.
61. Lagathu C, Bereziat V, Gorwood J, et al. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(9):829-40. doi:10.1080/14740338.2019.1644317.
62. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*. 2015;38(12):1153-68. doi:10.1007/s40264-015-0339-z.
63. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107-11. doi:10.2991/jege.h.k191028.001.
64. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, et al. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;188:109924. doi:10.1016/j.diabres.2022.109924.
65. Taskiran MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):483-95. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039.
66. Duez H, Lamarche B, Valéro R, et al. Both intestinal and hepatic lipoprotein production are stimulated by an acute elevation of plasma free fatty acids in humans. *Circulation*. 2008;117(18):2369-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107739888.
67. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res*. 2005;36(3):232-40. doi:10.1016/j.arcmed.2005.01.005.
68. Blasiole DA, Davis RA, Attie AD. The physiological and molecular regulation of lipoprotein assembly and secretion. *Mol Biosyst*. 2007;3(9):608-19. doi:10.1039/b700706j.
69. Dash S, Xiao C, Morgantini C, Lewis GF. New Insights into the Regulation of Chylomicron Production. *Annu Rev Nutr*. 2015;35:265-94. doi:10.1146/annurev-nutr-071714-034338.
70. Gugliucci A. The chylomicron saga: time to focus on postprandial metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14:1322869. doi:10.3389/fendo.2023.1322869.
71. Stahel P, Xiao C, Nahmias A, Lewis GF. Role of the Gut in Diabetic Dyslipidemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:116. doi:10.3389/fendo.2020.00116.
72. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(9):771-82. doi:10.5551/jat.RV17023.
73. Stahel P, Xiao C, Hegele RA, Lewis GF. The Atherogenic Dyslipidemia Complex and Novel Approaches to Cardiovascular Disease Prevention in Diabetes. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):595-604. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.007.
74. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):493-8. doi:10.2337/dc08-1543.
75. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, et al. Increased Cardiovascular Risk in Hypertriglyceridemic Patients With Statin-Controlled LDL Cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):3019-27. doi:10.1210/je.2018-00470.
76. Raposeiras-Roubin S, Rossello X, Oliva B, et al. Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(24):3031-41. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.059.
77. Marston NA, Giugliano RP, Im K, et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation*. 2019;140(16):1308-17. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998.
78. Patel RS, Pasea L, Soran H, et al. Elevated plasma triglyceride concentration and risk of adverse clinical outcomes in 1.5 million people: a CALIBER linked electronic health record study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):102. doi:10.1186/s12933-022-01525-5.
79. Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Drug Insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(2):145-56. doi:10.1038/ncpendmet0397.
80. Lamas Bervejillo M, Ferreira AM. Understanding Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: From the Structure to the Regulatory Actions on Metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1127:39-57. doi:10.1007/978-3-030-11488-6_3.
81. Keating GM. Fenofibrate: a review of its lipid-modifying effects in dyslipidemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(4):227-47. doi:10.2165/11207690-000000000-00000.
82. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292-333. doi:10.1161/CIR.0b013e3182160726.
83. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317(20):1237-45. doi:10.1056/NEJM198711123172001.
84. Bloomfield Rubins H, Davenport J, Babikian V, et al.; VA-HIT Study Group. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation*. 2001;103(23):2828-33. doi:10.1161/01.cir.103.23.2828.
85. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-74. doi:10.1056/NEJMoa1001282.
86. Kim KS, Hong S, Han K, Park CY. Fenofibrate add-on to statin treatment is associated with low all-cause death and cardiovascular disease in the general population with high triglyceride levels. *Metabolism*. 2022;137:155327. doi:10.1016/j.metabol.2022.155327.
87. Kim NH, Han KH, Choi J, et al. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ*. 2019;366:l5125. doi:10.1136/bmj.l5125.
88. Hong S, Kim KS, Han K, Park CY. Fenofibrate's impact on cardiovascular risk in patients with diabetes: a nationwide propensity-score matched cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):263. doi:10.1186/s12933-024-02353-5.
89. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al.; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1923-34. doi:10.1056/NEJMoa2210645.
90. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(12):e673-e691. doi:10.1161/CIR.0000000000000709.
91. Oscarsson J, Hurt-Camejo E. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and their mechanisms of action on apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans: a review. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):149. doi:10.1186/s12944-017-0541-3.
92. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
93. Rodriguez D, Lavie CJ, Elagizi A, Milani RV. Update on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Health. *Nutrients*. 2022;14(23):5146. doi:10.3390/nu14235146.
94. Irfan A, Haider SH, Nasir A, et al. Assessing the Efficacy of Omega-3 Fatty Acids + Statins vs. Statins Only on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of 40,991 Patients. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(2):102245. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.102245.
95. Roth EM, Bays HE, Forker AD, et al. Prescription omega-3 fatty acid as an adjunct to fenofibrate therapy in hypertriglyceridemic subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;54(3):196-203. doi:10.1097/FJC.0b013e3181b0cf71.
96. Moon JH, Kang SB, Park JS, et al. Up-regulation of hepatic low-density lipoprotein receptor-related protein 1: a possible novel mechanism of antiatherogenic activity of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor Atorvastatin and hepatic LRP1 expression. *Metabolism*. 2011;60(7):930-40. doi:10.1016/j.metabol.2010.08.013.
97. Myerson M, Ngai C, Jones J, et al. Treatment with high-dose simvastatin reduces secretion of apolipoprotein B-lipoproteins in patients with diabetic dyslipidemia. *J Lipid Res*. 2005;46(12):2735-44. doi:10.1194/jlr.M500335-JLR200.
98. Gouni-Berthold I, Schwarz J, Berthold HK. Updates in Drug Treatment of Severe Hypertriglyceridemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(10):701-9. doi:10.1007/s11883-023-01140-z.
99. Filtz A, Parihar S, Greenberg GS, et al. New approaches to triglyceride reduction: Is there any hope left? *Am J Prev Cardiol*. 2024;18:100648. doi:10.1016/j.ajpc.2024.



Сравнительное клинико-лабораторное исследование ривароксабана и его воспроизведённых форм у больных стабильной ишемической болезнью сердца

Ломакин Н. В.^{1,2}, Ткач И. Ю.^{1,2}, Широков Е. А.²

Течение ишемической болезни сердца и развитие её осложнений связано с прогрессированием атеросклероза и высокой вероятностью атеротромбоза. Антитромботическая терапия является наиболее эффективной стратегией предупреждения сердечно-сосудистых осложнений при заболевании, ассоциированных с атеросклерозом. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями для профилактики инфаркта миокарда и инсульта всем больным со стабильным течением ишемической болезни сердца рекомендуется прием ацетилсалициловой кислоты (АСК), а для пациентов, имеющих высокий риск ишемических событий без высокого риска кровотечений, открывается возможность присоединения к АСК антикоагулянтного препарата ривароксабана в малых дозах. В статье рассматривается дизайн клинико-лабораторного проспективного одноцентрового сравнительного исследования, целью которого является сравнение эффективности и безопасности двух биоэквивалентных препаратов: оригинального препарата — ривароксабан (Ксарелто, АО "Байер", Германия) и его генерического варианта (Круксaban, ООО "Озон", Россия).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антикоагулянты, атеротромбоз, агрегация тромбоцитов, ривароксабан, круксaban.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации Россия, Москва; ²ФГБОУ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Ломакин Н. В. — д.м.н., зав. кардиологического отделения № 2 (для проведения рентгенохирургических методов лечения) (с палатами реанимации

и интенсивной терапии), Главный кардиолог; зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-8830-7231, Ткач И. Ю.* — врач-кардиолог кардиологического отделения № 2 (для проведения рентгенохирургических методов лечения) (с палатами реанимации и интенсивной терапии); ассистент кафедры кардиологии, ORCID: 0009-0008-2683-902X, Широков Е. А. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-7795-1873.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
irishka2712@yandex.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — антитромботическая терапия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РФ — Российская Федерация, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, TRAP — Thrombin Receptor Activating Peptide.

Рукопись получена 03.02.2025

Рецензия получена 10.02.2025

Принята к публикации 24.02.2025



Для цитирования: Ломакин Н. В., Ткач И. Ю., Широков Е. А. Сравнительное клинико-лабораторное исследование ривароксабана и его воспроизведённых форм у больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):6286. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6286. EDN TEWITO

Comparative clinical and laboratory study of rivaroxaban and its generic forms in patients with stable coronary artery disease

Lomakin N. V.^{1,2}, Tkach I. Yu.^{1,2}, Shirokov E. A.²

The course and complications of coronary artery disease (CAD) are associated with atherosclerosis progression and a high probability of atherothrombosis. Anti-thrombotic therapy is the most effective strategy for preventing cardiovascular events in atherosclerotic diseases. In accordance with current clinical guidelines for the prevention of myocardial infarction and stroke, all patients with stable CAD are recommended to take acetylsalicylic acid (ASA). In patients with a high risk of ischemic events without a high risk of bleeding, addition of low dose anticoagulant rivaroxaban to ASA is possible. The article discusses the design of a clinical and laboratory prospective single-center comparative study, the purpose of which is to compare the efficacy and safety of two following bioequivalent agents: the original (Xarelto, AO Bayer, Germany) and generic (Kruoksaban, ООО Ozon LLC, Russia) rivaroxaban.

Keywords: coronary artery disease, anticoagulants, atherothrombosis, platelet aggregation, rivaroxaban, kruoksaban.

Relationships and Activities: none.

¹Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Lomakin N. V. ORCID: 0000-0001-8830-7231, Tkach I. Yu.* ORCID: 0009-0008-2683-902X, Shirokov E. A. ORCID: 0000-0001-7795-1873.

*Corresponding author:
irishka2712@yandex.ru

Received: 03.02.2025 Revision Received: 10.02.2025 Accepted: 24.02.2025

For citation: Lomakin N. V., Tkach I. Yu., Shirokov E. A. Comparative clinical and laboratory study of rivaroxaban and its generic forms in patients with stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):6286. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6286. EDN TEWITO

Ключевые моменты

- Всем больным со стабильной ишемической болезнью сердца, имеющим высокий риск ишемических событий без высокого риска кровотечений, рекомендуется рассмотреть возможность присоединения к ацетилсалициловой кислоте второго антитромбоцитарного препарата или антикоагулянтного препарата ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сут.
- Будет проведено исследование лабораторных эффектов, отражающих состояние системы гемостаза и фармакодинамику оригинального препарата — ривароксабан (Ксарелто, АО "Байер", Германия) в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. и его генерического варианта (Круоксабан, ООО "Озон", Россия).

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из главных причин смертности во всем мире. В России в 2022г зарегистрировано ~7,5 млн пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В 2022г от ИБС умерло 451 тыс. человек (23,8% от общей доли смертности) или 307,4 на 100 тыс. человек населения, в т.ч. в трудоспособном возрасте — 71,5 на 100 тыс. человек населения [1]. Течение ИБС и развитие её осложнений связано с прогрессированием атеросклероза и высокой вероятностью атеротромбоза. По данным экспертов, каждый четвертый случай смерти от разных причин связан с тромбозом или тромбоэмболией [2, 3]. Антитромботическая терапия (АТТ) является наиболее эффективной стратегией предупреждения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных ИБС. В соответствии с современными клиническими рекомендациями для профилактики ССО всем больным со стабильной ИБС рекомендуется прием ацетилсалициловой кислоты (АСК), а для пациентов, имеющих высокий риск ишемических событий без высокого риска кровотечений, рекомендуется рассмотреть возможность присоединения к АСК второго антитромбоцитарного препарата или антикоагулянтного препарата ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. [4]. Двойное слепое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), которое включало 27395 пациентов со стабильной ИБС или атеросклерозом периферических артерий, показало высокую эффективность применения малых доз ривароксабана для предупреждения атеротромбоза [5]. Сравнивались эффективность и безопасность комбинации АСК 100 мг 1 раз/сут. и ривароксабана в дозе 2,5 мг

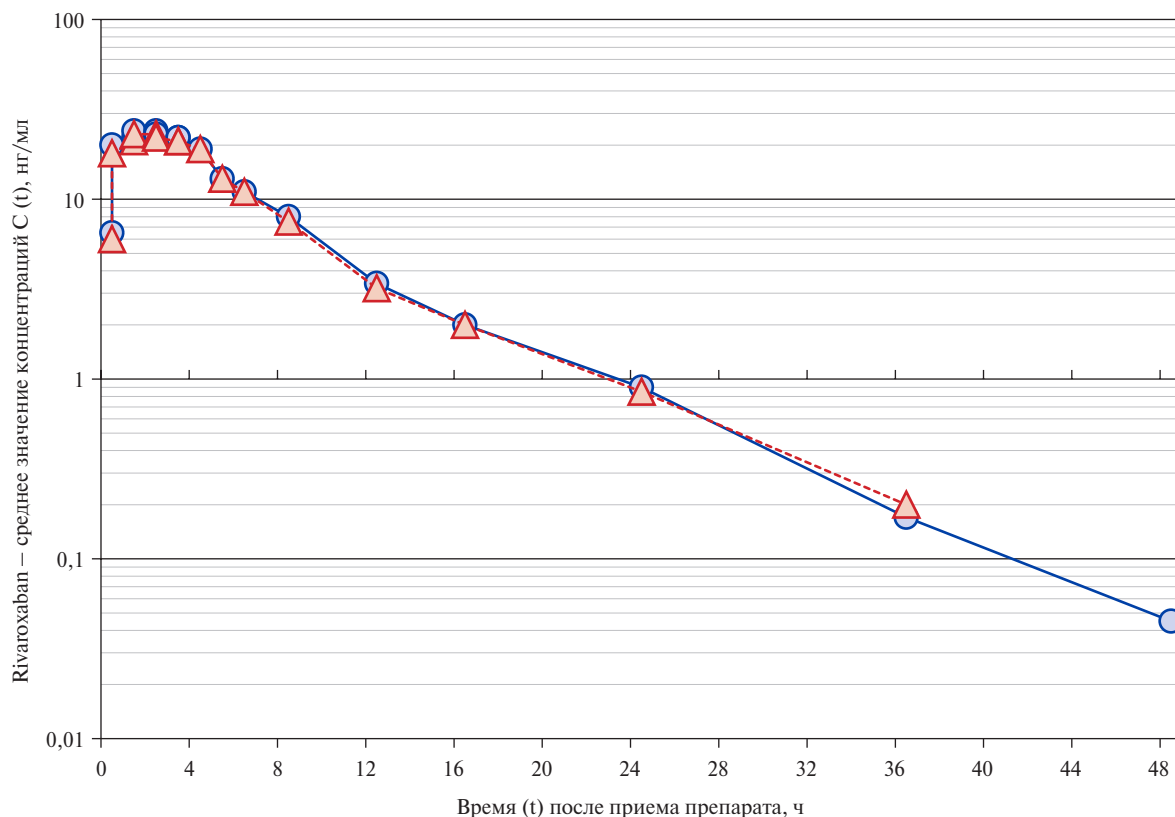
Key messages

- All patients with stable coronary artery disease and a high risk of ischemic events without a high risk of bleeding are recommended to consider adding a second antiplatelet agent or the anticoagulant rivaroxaban at a dose of 2,5 mg 2 times a day to acetylsalicylic acid.
- Laboratory effects reflecting the hemostasis status and pharmacodynamics of the original rivaroxaban (Xarelto, AO Bayer, Germany) at a dose of 2,5 mg 2 times a day and generic rivaroxaban (Kruoksa-ban, Ozon LLC, Russia) will be studied.

2 раза/сут. с монотерапией ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза/сут. и монотерапией АСК в дозе 100 мг 1 раз/сут. Комбинация АСК с ривароксабаном продемонстрировала статистически значимое снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти, инсульта и инфаркта миокарда на 24% и хороший уровень безопасности (в отношении жизнеугрожающих кровотечений) в сравнении с монотерапией АСК.

Фармакоэкономический анализ показал, что комбинированная терапия ривароксабаном и АСК характеризуется меньшими затратами в сравнении с применением монотерапии АСК. Таким образом, добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. к АСК показало не только высокую эффективность и безопасность, но и оказалось экономически выгодным [6]. Между тем, в реальной клинической практике терапевтический потенциал современных прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) реализован не в полной мере. По данным регистра РЕКВАЗА в амбулаторной практике только 4,2% больных получают антикоагулянтные препараты [7]. Отчасти, это связано с высокой стоимостью оригинальных ПОАК. Снижению стоимости лечения ПОАК способствует применение "дженериков" — воспроизведённых форм оригинальных лекарственных препаратов. Однако широкое применение дженериков требует специальных исследований, направленных на оценку биоэквивалентности препаратов оригинальным.

Цель исследования: исследование лабораторных эффектов, отражающих состояние системы гемостаза и фармакодинамику оригинального препарата — ривароксабан (Ксарелто, АО "Байер", Германия) в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. и его генерического варианта (Круоксабан, ООО "Озон", Россия) у больных со стабильной ИБС, имеющих высокий риск ишемических событий и не высокий риск кровотечений.



—●— Круксабан таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг (ООО "Озон", Россия)
 -△- Ксарелто® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг (держатель РУ Байер АГ, Германия)

Рис. 1. Фармакокинетика препаратов Круксабан (РФ) и Ксарелто (Германия).

Результаты сравнительного исследования биоэквивалентности препаратов Ксарелто (Германия) и Круксабан (Российская Федерация)

Клиническое исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов проведено в Российской Федерации (РФ) в соответствии с протоколом № RVX001 версии 1.1 от 24.12.2020, требованиями российского законодательства, Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического сообщества, Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического сообщества и международными правилами проведения клинических исследований (ICH GCP). В ходе исследования изучена сравнительная фармакокинетика и биоэквивалентность двух препаратов ривароксабана: исследуемый препарат — Круксабан: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, производства ООО "Озон" (Россия) и препарат сравнения, разрешенный к медицинскому применению в России — Ксарелто: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг (АО "Байер", Германия). Результаты исследования представлены на рисунке 1.

По основным параметрам установлена биоэквивалентность исследуемых препаратов. Сравнимые препараты имеют сопоставимый профиль безопасности¹.

Организация исследования

Планируемое клиничко-лабораторное исследование является: проспективным одноцентровым неинтервенционным сравнительным исследованием изучения лабораторных эффектов ривароксабана и его воспроизведенных форм у пациентов со стабильной ИБС. В исследование будет включено 50 пациентов со стабильной ИБС, имеющих высокий риск ишемических событий и не имеющих высокого риска кровотечения, старше 18 лет с показанием к назначению двойной антитромбоцитарной терапии. Одной группе пациентов будет назначен препарат "Круксабан" от компании "Озон Фармацевтика", а второй оригинальный препарат "Ксарелто" от компании "Байер".

¹ Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов "Ривароксабан" 2,5 мг и "Ксарелто" 2,5 мг у здоровых добровольцев <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=d37394b7-ce65-4106-9eed-a57d38abd25c&CIPermGUID=b5f71dc8-c572-49d9-a739-d75e2371167e>.

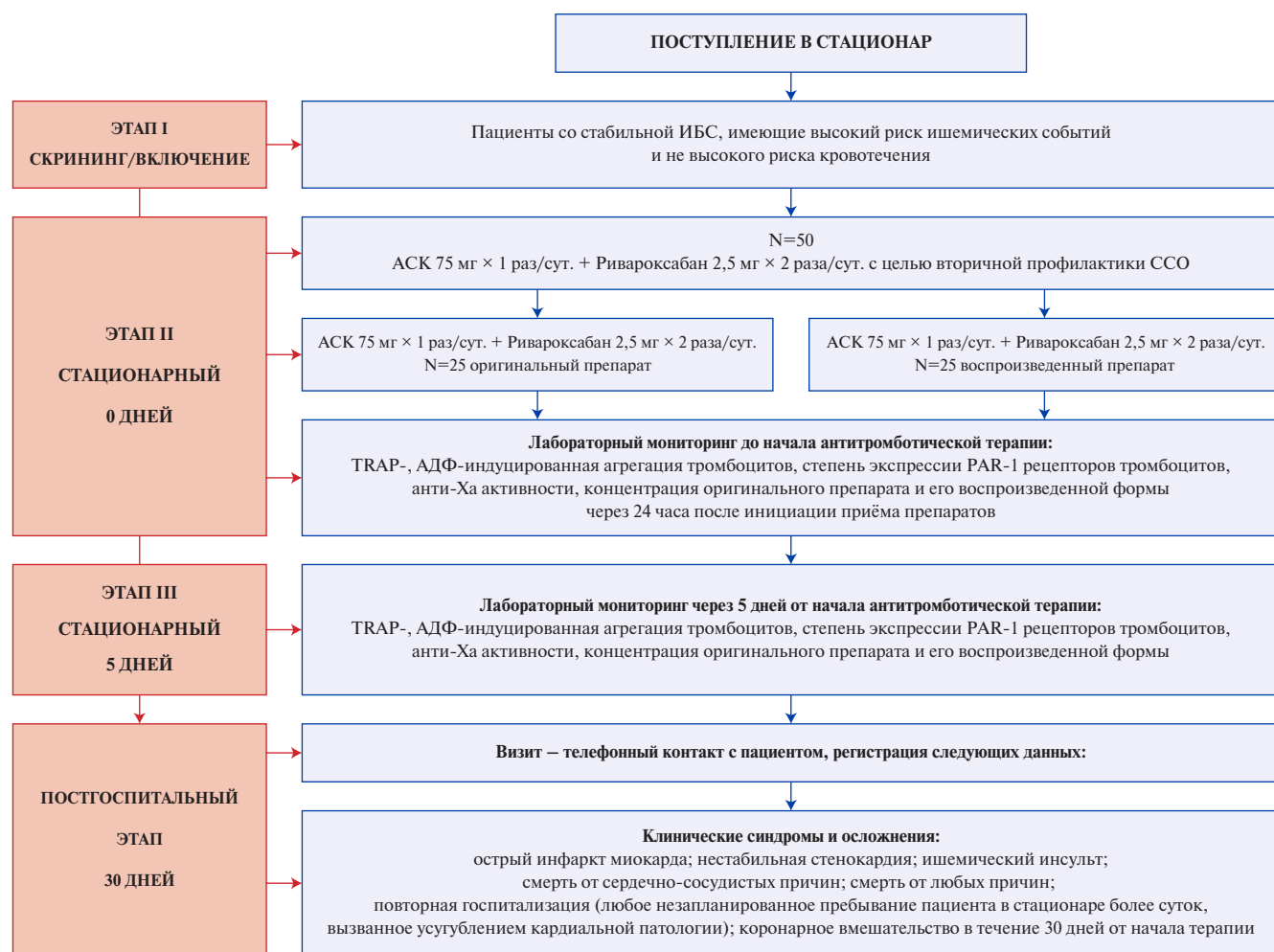


Рис. 2. Дизайн исследования.

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, TRAP — Thrombin Receptor Activating Peptide.

нальный ривароксабан. Решение об инициации АТТ, выборе препаратов будет приниматься лечащим врачом. Наблюдение за пациентами (оценка исследуемых параметров) будет осуществляться до начала лечения (визит 1), в первый день лечения (визит 2) и на 5 день лечения (визит 3) после старта терапии АСК в дозе 75 мг 1 раз/сут. + ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. Организация исследования с распределением по этапам представлена на рисунке 2.

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Пациенты, госпитализированные с клиническими проявлениями стабильной ИБС, подтвержденной с помощью одного из следующих методов:
 - а) стресс-методов (пробы с физической нагрузкой или стресс-эхокардиография);
 - б) скintiграфия миокарда с функциональными пробами, или однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда перфузионная с функциональными пробами;

в) мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (компьютерно-томографическая коронарография);

г) инвазивная селективная коронароангиография;

и имеющих высокий риск ишемических событий, что подразумевает:

— многососудистое поражение коронарных артерий (стеноз >50% по данным мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий/коронароангиография) в сочетании как минимум с одним из следующих признаков:

- а) сахарный диабет, требующий приема медикаментов;
- б) перенесенный инфаркт миокарда (давность не менее 28 дней);
- в) атеросклеротическое поражение периферических артерий;
- г) хроническая болезнь почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин/1,73 м².

3. Отсутствие противопоказаний к назначению АТТ.

4. Пациенты, не имеющие опыта приема АСК в дозе 75 мг 1 раз/сут. + ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза/сут.

5. Наличие письменного информированного согласия пациента.

Критерии не включения:

1. Противопоказания к приему антитромботических препаратов.

2. Высокий риск кровотечения:

а) наличие у пациента внутричерепного кровоизлияния или другой внутричерепной патологии в анамнезе (кроме ишемического инсульта давностью >1 мес.);

б) недавнее кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или анемия вследствие потери крови из ЖКТ;

в) другая патология ЖКТ, ассоциирующаяся с повышенным риском кровотечения;

г) печеночная недостаточность (цирроз, или повышение в 2 раза выше нормы билирубина в сочетании с повышением в 3 раза верхних границ нормы аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы/щелочной фосфатазы);

д) геморрагический диатез;

е) старческий возраст и синдром "хрупкости";

ж) хроническая болезнь почек, требующая диализа, или расчетная скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м².

3. Наличие у пациента других (кроме ИБС) показаний к приему ПОАК.

4. Сопутствующий прием других препаратов, влияющих на тромбоцитарное или плазменное звено гемостаза.

5. Письменный отказ пациента от приема антитромботических препаратов.

6. Участие пациента в других клинических исследованиях во время проведения данного исследования.

7. Беременность и период лактации, либо женщины, планирующие наступление беременности в период участия в этом исследовании.

8. Отсутствие контакта с пациентом после выписки из стационара.

Конечные точки

Первичные конечные точки эффективности:

а) разница в Thrombin Receptor Activating Peptide (TRAP)-индуцированной агрегации тромбоцитов до и через 5 дней от начала АТТ в двух группах больных;

б) разница в аденозиндифосфат-индуцированной агрегации тромбоцитов до и через 5 дней от начала АТТ в двух группах больных;

в) разница в степени экспрессии PAR-1 рецепторов тромбоцитов (Protease-Activated Receptors) до и через 5 дней от начала АТТ в двух группах больных;

г) корреляция между изменением концентрации оригинального препарата и уровнем TRAP-индуцированной агрегации тромбоцитов до и через 5 дней от начала АТТ в группе больных, получавших оригинальный препарат;

д) разница анти-Ха активности до и через 5 дней от начала АТТ в двух группах больных;

е) разница в морфологических особенностях тромбоцитов до и через 5 дней от начала АТТ в двух группах больных.

Вторичные конечные точки эффективности:

Клинические синдромы и осложнения:

а) острый инфаркт миокарда;

б) нестабильная стенокардия;

в) ишемический инсульт;

г) смерть от сердечно-сосудистых причин;

д) смерть от любых причин;

е) повторная госпитализация (любое незапланированное пребывание пациента в стационаре более суток, вызванное усугублением кардиальной патологии);

ж) коронарное вмешательство в течение 30 дней от начала терапии.

Вторичные конечные точки безопасности:

— кровотечения с оценкой по шкале BARC 1-5 типа в течение 30 дней от начала терапии.

Заключение

В результате анализа клинических данных и лабораторных тестов, полученных при сравнении биоэквивалентных препаратов, будут получены объективные данные об эффективности и безопасности воспроизведенного препарата "Круоксабан" по сравнению с оригинальным препаратом, а также эффективность и безопасность применения комбинированной терапии АСК и малых доз ривароксабана у больных с клиническими признаками стабильной ИБС. Существенное научное и практическое значение будут иметь результаты лабораторных исследований, отражающих влияние комбинированной АТТ на тромбоцитарный и плазменный гемостаз и концентрационные данные исследуемых препаратов. Результаты исследования могут быть полезными для более широкого применения комбинированной АТТ в целях предупреждения ССО у больных ИБС в рамках действующих клинических рекомендаций.

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

Литература/References

1. Healthcare in Russia. 2023: Stat. sb./Rosstat. M., 3-462023. 179 c. (In Russ.). п. 2023: Стат. сб./Росстат. М., 3-462023. 179 с.
2. GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024;23(10):973-1003. doi:10.1016/S1474-4422(24)00369-7.
3. Wang Y, Haddad Y, Patel R, et al. Factors influencing the outcome of cardiogenic cerebral embolism: a literature review. *Neurol Res.* 2022;44(3):187-95. doi:10.1080/01616412.2021.1968704.
4. Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6110. (In Russ.) Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110. EDN HHJJUT.
5. Steffel J, Eikelboom JW, Anand S, et al. The COMPASS Trial: Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease. *Circulation.* 2020;142(1):40-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046048.
6. Stewart S, Murphy N, Walker A, et al. Cost of an emerging epidemic. an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart.* 2004;90:286-92.
7. Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, Martsevich SY. Register of cardiovascular diseases (RECVAZA): Diagnosis, treatment, combined cardiovascular pathology and concomitant diseases in patients with atrial fibrillation in real outpatient practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. РЕгистр КардиоВаскулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА): Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(6):44-50.



Неиммуногенная стафилокиназа у пациентов с массивной тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска: протокол многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ФОРПЕ-2

Терещенко С. Н.¹, Яровая Е. Б.², Леонтьев С. Г.³, Явелов И. С.⁴, Шахнович Р. М.¹, Эрлих А. Д.³, Ускач Т. М.¹, Дупляков Д. В.⁵, Куценко В. А.⁴, Ивлев О. Е.^{2,4}, Сопленкова А. Г.^{2,4}, Семенов А. М.⁶, Семенов М. П.⁶, Иванов С. В.^{6,7}, Маркин С. С.^{6,7}

Цель. Оценка эффективности и безопасности неиммуногенной стафилокиназы при ее однократном болюсном введении в сравнении с плацебо у пациентов с тромбоэмболией легочных артерий (ТЭЛА) промежуточно-высокого риска в клиническом исследовании ФОРПЕ-2.

Материал и методы. Неиммуногенная стафилокиназа обладает высокой тромболитической активностью и фибринселективностью. Клиническое исследование ФОРПЕ-2 — многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. На клинических базах пациенты (общее количество 486 человек с учетом возможного 10%-го выбывания) с подтвержденной ТЭЛА и признаками дисфункции правого желудочка по данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием легочных артерий и повышенным риском гемодинамической нестабильности (ТЭЛА промежуточно-высокого риска) будут поровну рандомизированы на две группы для назначения неиммуногенной стафилокиназы или плацебо. В протоколе исследования представлены критерии включения и исключения, расчет необходимого объема выборки пациентов и план проведения исследования. В качестве первичной конечной точки эффективности будет использоваться совокупность смертности от всех причин, гемодинамического коллапса и повторной ТЭЛА в течение 30 дней после рандомизации. Критериями безопасности будут являться случаи геморрагического инсульта в течение госпитализации и кровотечения 3 и 5 типов по критериям BARC.

Результаты. По итогам исследования будут получены данные об эффективности и безопасности неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска. Будет составлен отчет с приложениями индивидуальных данных и статистического анализа результатов.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочных артерий промежуточно-высокого риска, тромболитизм, неиммуногенная стафилокиназа.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: протокол исследования ФОРПЕ-2 утвержден Минздравом России № 106 от 21.03.2024г; Советом по Этике Минздрава России № 346 от 17.10.2023г и зарегистрирован на clinicaltrials.gov № NCT06362746 (FORPE-2).

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва; ³ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ⁴ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ⁵ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара; ⁶ООО "Супраген", Москва; ⁷ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, Москва, Россия.

Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, зав. кафедрой кардиологии, ORCID:

0000-0001-9234-6129, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор кафедры теории вероятностей отделения математики механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Леонтьев С. Г.* — д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, ORCID: 0000-0001-5675-4248, Явелов И. С. — д.м.н., профессор, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Шахнович Р. М. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3248-0224, Эрлих А. Д. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Ускач Т. М. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-4767-198X, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Куценко В. А. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Ивлев О. Е. — м.н.с. лаборатории биостатистики, аспирант кафедры теории вероятностей, механико-математический факультет, ORCID: 0000-0002-3663-6305, Сопленкова А. Г. — м.н.с. лаборатории биостатистики, м.н.с. лаборатории искусственного интеллекта в биоинформатике и медицине, институт перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем, ORCID: 0000-0003-0703-146X, Семенов А. М. — к.э.н., доцент, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-1247-4978, Семенов М. П. — сотрудник, ORCID: 0000-0002-6877-4817, Иванов С. В. — к.б.н., специалист по клиническим исследованиям; с.н.с., ORCID: 0000-0003-0438-9108, Маркин С. С. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0002-0242-0282.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

LeontievSG2024@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Рукопись получена 15.01.2025

Рецензия получена 25.01.2025

Принята к публикации 24.02.2025



Для цитирования: Терещенко С. Н., Яровая Е. Б., Леонтьев С. Г., Явелов И. С., Шахнович Р. М., Эрлих А. Д., Ускач Т. М., Дупляков Д. В., Куценко В. А., Ивлев О. Е., Сопленкова А. Г., Семенов А. М., Семенов М. П., Иванов С. В., Маркин С. С. Неиммуногенная стафилокиназа у пациентов с массивной тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска: протокол многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ФОРПЕ-2. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):6291. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6291. EDN UEUTUR

Non-immunogenic staphylokinase in patients with massive intermediate-high risk pulmonary embolism: protocol of the FORPE-2 multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial

Tereshchenko S. N.¹, Yarovaya E. B.², Leontiev S. G.³, Yavelov I. S.⁴, Shakhnovich R. M.¹, Erlikh A. D.³, Uskach T. M.¹, Duplyakov D. V.⁵, Kutsenko V. A.⁴, Ivlev O. E.^{2,4}, Soplenkova A. G.^{2,4}, Semenov A. M.⁶, Semenov M. P.⁶, Ivanov S. V.^{6,7}, Markin S. S.^{6,7}

Aim. To evaluate the efficacy and safety of single bolus administration of non-immunogenic staphylokinase in comparison with placebo in patients with intermediate-high risk pulmonary embolism (PE) within the FORPE-2 clinical trial.

Material and methods. Non-immunogenic staphylokinase has high thrombolytic activity and fibrin selectivity. The FORPE-2 clinical trial has a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled design. In clinical sites, patients (486 in total, with a possible 10% dropout rate) with confirmed PE and evidence of right ventricular dysfunction based on computed tomography pulmonary angiography and an increased risk of hemodynamic instability (intermediate-high-risk PE) will be equally randomized into two groups to receive non-immunogenic staphylokinase or placebo. The study protocol provides inclusion and exclusion criteria, calculation of the required patient sample size, and the study plan. The primary efficacy endpoint will be a composite of all-cause mortality, hemodynamic collapse, and recurrent PE within 30 days of randomization. Safety endpoints will be hemorrhagic stroke during hospitalization and BARC type 3 and 5 bleeding types.

Results. The study will provide data on the efficacy and safety of non-immunogenic staphylokinase in patients with intermediate-high risk PE. A report will be compiled with individual data and statistical analysis of the results.

Keywords: intermediate-high risk pulmonary embolism, thrombolysis, non-immunogenic staphylokinase.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: the FORPE-2 study protocol was approved by the Ministry of Health of the Russian Federation № 106 dated March 21, 2024, by the Ethics Council of the Ministry of Health of the Russian Federation № 346 dated October 17, 2023 and registered on clinicaltrials.gov № NCT06362746 (FORPE-2).

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ⁵Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ⁶OOO SupraGen, Moscow; ⁷Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia.

Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Leontiev S. G. * ORCID: 0000-0001-5675-4248, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Shakhnovich R. M. ORCID: 0000-0003-3248-0224, Erlikh A. D. ORCID: 0000-0003-0607-2673, Uskach T. M. ORCID: 0000-0003-4767-198X, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Ivlev O. E. ORCID: 0000-0002-3663-6305, Soplenkova A. G. ORCID: 0000-0003-0703-146X, Semenov A. M. ORCID: 0000-0003-1247-4978, Semenov M. P. ORCID: 0000-0002-6877-4817, Ivanov S. V. ORCID: 0000-0003-0438-9108, Markin S. S. ORCID: 0000-0002-0242-0282.

*Corresponding author: LeontievSG2024@yandex.ru

Received: 15.01.2025 **Revision Received:** 25.01.2025 **Accepted:** 24.02.2025

For citation: Tereshchenko S. N., Yarovaya E. B., Leontiev S. G., Yavelov I. S., Shakhnovich R. M., Erlikh A. D., Uskach T. M., Duplyakov D. V., Kutsenko V. A., Ivlev O. E., Soplenkova A. G., Semenov A. M., Semenov M. P., Ivanov S. V., Markin S. S. Non-immunogenic staphylokinase in patients with massive intermediate-high risk pulmonary embolism: protocol of the FORPE-2 multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):6291. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6291. EDN UETUR

Ключевые моменты

- Неиммуногенная стафилокиназа обладает высокой тромболитической активностью и фибринселективностью.
- Клиническое исследование ФОРПЕ-2 — многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором изучается эффективность и безопасность неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска.

Тромбоэмболия лёгочных артерий (ТЭЛА) — важная проблема современной медицины, занимающая одно из ведущих мест среди причин внезапной смерти. Наиболее часто ТЭЛА развивается после травм (24%), оперативных вмешательств (25%) и заболеваний, протекающих с нарушением гемодинамики (51%). В Российской Федерации смертность от ТЭЛА колеблется в пределах 10-30% в зависимости от своевременной диагностики и применения адек-

Key messages

- Non-immunogenic staphylokinase has high thrombolytic activity and fibrin selectivity.
- The FORPE-2 clinical trial has a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled design that examines the efficacy and safety of non-immunogenic staphylokinase in patients with intermediate-high risk pulmonary embolism.

ватных методов лечения — в первую очередь тромболитической терапии [1].

Согласно принятой в Российской Федерации и странах Европы классификации, выделяют ТЭЛА высокого, промежуточного и низкого риска (табл. 1) [1, 2].

В соответствии с российскими и европейскими клиническими рекомендациями, системная тромболитическая терапия — патогенетически обоснованный нехирургический метод лечения массивной ТЭЛА, позволяющий быстро снизить постнагрузку на правый желудочек (ПЖ) путём растворения (лизиса) тромбов в системе лёгочной артерии, улучшить

Таблица 1

Классификация ТЭЛА с учетом риска смерти во время госпитализации/в ближайшие 30 суток

Риск смерти при ТЭЛА		Показатели риска			
		Шок или гипотония	Класс III-IV по PESI или sPESI ≥ 1	Признаки дисфункции ПЖ по ЭхоКГ или КТ	Повышенный уровень сердечных биомаркеров в крови*
Высокий		+	+	+	(+)**
Промежуточный	Высокий	-	+	+	+
	Низкий	-	+	только один или оба отсутствуют***	
Низкий		-	-	оценка не обязательна; если оценены, то оба отсутствуют	

Примечание: * — сердечный тропонин или мозговой натрийуретический пептид/NT-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, ** — при шоке/артериальной гипотонии их оценка не нужна, *** — одного позитивного признака достаточно даже при невысоком индексе PESI.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ПЖ — правый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЭхоКГ — эхокардиография, PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии.

лёгочную перфузию и, таким образом, стабилизировать системную гемодинамику и улучшить газообмен. Максимальная польза от проведения тромболитической терапии доказана у пациентов с массивной ТЭЛА, т.е. ТЭЛА высокого риска, сопровождающейся шоком или системной гипотензией [3]. Однако вопрос о том, может ли тромболитическая терапия улучшать клинический исход гемодинамически стабильных пациентов, т.е. с ТЭЛА промежуточно-высокого риска, до сих пор остается дискуссионным [4].

В проводимых ранее исследованиях тромболитической терапии включались пациенты с ТЭЛА промежуточного риска без выделения в отдельную подгруппу пациентов промежуточно-высокого риска для проведения тромболитизиса. В исследовании MAPPETT у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска применялся препарат алтеплаза (100 мг) в сравнении с плацебо. Первичной конечной точкой эффективности являлась смертность от всех причин или клиническое ухудшение, которое соответствовало признакам гемодинамического коллапса (необходимость инфузии катехоламинов, сердечно-легочной реанимации) или повторной ТЭЛА (проведение повторного тромболитизиса или хирургической эмболектomie) в течение 30 дней после рандомизации. Суммарное количество пациентов, достигших первичной конечной точки, было статистически достоверно в группе плацебо (24,6%) в сравнении с группой алтеплаза (11%) ($p=0,006$) [5].

В проведенном клиническом исследовании REITHO у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска с признаками дисфункции ПЖ препарат тенектеплаза, вводимый по схеме однократного болюса в дозе 30-50 мг в зависимости от массы тела, сравнивался с плацебо. Была показана высокая эффективность тенектеплазы, сочетавшаяся со значительным (6,3%) риском геморрагического инсульта, что не позволило включить тенектеплазу в список рекомендуемых тромболитических препаратов при ТЭЛА [6].

В настоящее время стартовало клиническое исследование REITHO-3, в котором пациентам с ТЭЛА

промежуточно-высокого риска с поражением ПЖ вводится уменьшенная доза алтеплазы (0,6 мг/кг инфузионно в зависимости от массы тела, максимум 50 мг) в сравнении с плацебо [7]. Ожидается, что снижение дозы тромболитика будет способствовать сокращению развития нежелательных явлений.

Неиммуногенная стафилокиназа (Фортелизин®, "СупраГен", Россия, МНН/химическое наименование — рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы) — тромболитический препарат с высокой фибринселективностью. В клиническом исследовании ФРИДОМ1 неиммуногенная стафилокиназа показала сопоставимую с препаратом тенектеплаза эффективность и отсутствие геморрагических осложнений. Это позволило включить ее в стандарты лечения острого инфаркта миокарда с подъемом ST и клинические рекомендации, в т.ч. для пациентов с кардиогенным шоком [8-10].

По результатам исследования ФРИДА неиммуногенная стафилокиназа была включена в протокол лечения ишемического инсульта в период до 4,5 ч от начала симптомов [11, 12]. Благодаря высокой фибринселективности риск симптомных геморрагических трансформаций при использовании неиммуногенной стафилокиназы минимален.

В клиническом исследовании ФОРПЕ неиммуногенная стафилокиназа вводилась пациентам с массивной ТЭЛА высокого риска с признаками перегрузки ПЖ однократного болюсно в дозе 15 мг независимо от массы тела. Результаты исследования показали ее высокую эффективность, сопоставимую с эффективностью препарата сравнения алтеплаза, и отсутствие геморрагических осложнений. При использовании неиммуногенной стафилокиназы установлено сокращение объема эмболического поражения легочных артерий, снижение признаков перегрузки ПЖ по данным эхокардиографии, нормализация систолического давления в легочной артерии [13, 14].

Потому представляется актуальным проведение плацебо-контролируемого клинического исследования ФОРПЕ-2 у пациентов с ТЭЛА промежуточно-

Таблица 2

Критерии включения и невключения

Критерии включения
• Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше. • Верифицированный диагноз массивная ТЭЛА промежуточно-высокого риска, не более двух недель от начала симптомов, определяемая по данным МСКТ с контрастированием легочных артерий. • Дисфункция ПЖ, определяемая как отношение конечных диастолических диаметров ПЖ/ЛЖ >1,0 по данным МСКТ с контрастированием легочных артерий. • Повышенный риск ранней смерти или гемодинамического коллапса, определенный по одному из следующих критериев: а) САД <110 мм рт.ст., но не <90 мм рт.ст. в течение >15 мин; б) Частота дыхания >20 в мин или SpO₂ <90% без кислородной поддержки; в) Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса ЛЖ <40%. • Концентрация высокочувствительного тропонина I в сыворотке >14 пг/мл в возрасте до 75 лет, и >45 пг/мл в возрасте 75 лет и старше. • Согласие пациента на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 нед. после: — женщины, имеющие отрицательный тест на беременность и использующие следующие средства контрацепции: внутриматочные спирали, оральные контрацептивы, контрацептивный пластырь, инъекционные контрацептивы пролонгированного действия, двойной барьерный метод контрацепции. В исследовании также могут принять участие женщины, не способные к деторождению (документально подтвержденные состояния: гистерэктомия, перевязка маточных труб, бесплодие, менопауза >1 года); — мужчины, использующие барьерные средства контрацепции. В исследовании также могут принять участие мужчины, не способные к деторождению (документально подтвержденные состояния: вазэктомия, бесплодие). • Наличие подписанного и датированного информированного согласия пациента на участие в исследовании.
Критерии невключения
• Массивная ТЭЛА высокого риска с нестабильной гемодинамикой. • Повышенный риск кровотечений: — продолжающееся тяжелое или угрожающее кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 мес.; — внутричерепное (в т.ч. субарахноидальное) кровоизлияние в настоящее время; — геморрагический инсульт (давностью <6 мес.); — заболевания центральной нервной системы в анамнезе (новообразования, аневризма); — интракраниальные или спинальные хирургические вмешательства (за последние 2 мес.); — обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предыдущих 4 нед.; — недавно произведенная пункция некомпонируемого кровеносного сосуда (например, подключичной или яремной вены); — тяжелые заболевания печени, в т.ч. печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в т.ч. варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит; — язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки (в течение последних 3 мес. от момента обострения); — новообразование с повышенным риском развития кровотечения; — одновременный прием дабигатрана без предварительного введения идаруцизумаба; — артериальные аневризмы, дефекты развития артерий/вен; — острый панкреатит; — септический эндокардит, перикардит; — подозрение на расслаивающую аневризму аорты; — любые другие состояния, по мнению врача связанные с высоким риском кровотечения. • Лактация, беременность. • Известная гиперчувствительность к неиммуногенной стафилокиназе.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПЖ — правый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, SpO₂ — сатурация.

высокого риска с поражением ПЖ. Предполагается, что тромболитическая терапия неиммуногенной стафилокиназой в дозе 15 мг приведет к снижению признаков дисфункции ПЖ, нормализации гемодинамики и снижению смертности у этой категории пациентов.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования является оценка эффективности и безопасности неиммуногенной стафилокиназы при ее однократном болюсном введении в сравнении с плацебо у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска.

Материал и методы

Протокол исследования ФОРПЕ, версия 1.2 утвержден Минздравом России № 106 от 21.03.2024г, Советом по Этике Минздрава России № 346 от

17.10.2023г и зарегистрирован на clinicaltrials.gov № NCT06362746 (FORPE-2). Национальный исследователь-координатор — д.м.н., проф. С. Н. Терещенко. Критерии включения и невключения в исследование ФОРПЕ-2 представлены в таблице 2.

Дизайн исследования и расчет необходимой выборки пациентов. Исследование является многоцентровым двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием большей эффективности и безопасности в двух параллельных группах, проводимым в рамках IIb фазы. В клинических центрах пациенты с диагнозом ТЭЛА промежуточно-высокого риска будут поровну распределены случайным образом на две группы для назначения неиммуногенной стафилокиназы или плацебо (1:1).

Рандомизационная последовательность определена независимыми специалистами с помощью генератора случайных чисел и не будет известна ни спонсору, ни главным исследователям, ни пациентам в клинических центрах.

Расчет объема выборки пациентов для клинического исследования ФОРПЕ-2 проводился на основании результатов предшествующих исследований тромболитической терапии у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска. В исследовании РЕИТНО была выделена подгруппа пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска. Анализ эффективности и безопасности тромболитической терапии в этой подгруппе показал, что первичная конечная точка эффективности — совокупность смертности от всех причин, гемодинамического коллапса и повторной ТЭЛА в течение 30 дней после рандомизации — достигалась у 3,7% пациентов в группе теноктеплазы и у 11,2% пациентов в группе плацебо [15]. В исследовании ФОРПЕ-2 в качестве первичной конечной точки эффективности также предлагается использовать показатель совокупности смертности от всех причин, гемодинамического коллапса и повторной ТЭЛА в течение 30 дней после рандомизации.

Расчет необходимой численности пациентов проведен для исследования большей эффективности (superiority) в параллельных группах. Нулевая гипотеза состоит в том, что проведение тромболитической терапии неиммуногенной стафилокиназой даст тот же эффект, как и применение плацебо. Это соответствует тому, что вероятность возникновения первичного критерия в группе сравнения (p_1) равна таковой в группе исследуемого препарата (p_2):

$$H_0: p_1 = p_2$$

Альтернативная гипотеза состоит в том, что терапия неиммуногенной стафилокиназой отличается от терапии плацебо:

$$H_0: p_1 \neq p_2$$

Расчет объема выборки для подобной гипотезы и одинаковой численности групп проведен для критерия о равенстве долей по формуле [16]:

$$n = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \cdot \sqrt{2 \frac{(p_1 + p_2)}{2} \left(1 - \frac{(p_1 + p_2)}{2} \right)} + z_{1-\beta} \cdot \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right)^2}{\Delta^2} \quad (1)$$

где n — число пациентов в каждой из сравниваемых групп без поправки на непрерывность; p_1 — доля ответивших, у которых достигнут первичный критерий эффективности в группе исследуемого препарата (неиммуногенной стафилокиназы); p_2 — доля ответивших, у которых достигнут первичный критерий эффективности в группе сравнения (плацебо); $\Delta = p_2 - p_1$ — ожидаемая разность между долями ответивших в группах исследуемого препарата и сравнения; α и β — вероятности ошибки I и II рода соответственно; $z_{1-\alpha/2}$ и $z_{1-\beta}$ — критические значения стандартного нормального распределения.

К указанной выше формуле необходимо применить поправку на непрерывность согласно следующей формуле [16]:

$$n' = n + \frac{2}{|\Delta|} \quad (2)$$

где n' — итоговое число пациентов в каждой из сравниваемых групп.

Ожидаемая частота достижения первичного критерия эффективности при применении неиммуногенной стафилокиназы $P_{\text{тромболизис}}$ принята равной 3,7%, та же частота в группе применения плацебо принята равной 11,2% [15]. Таким образом, разность между вероятностью достижения первичного критерия эффективности в группе неиммуногенной стафилокиназы и той же вероятностью в группе плацебо равна $\Delta = p_2 - p_1 = 11,2\% - 3,7\% = 7,5\%$.

Уровень значимости исследования предполагается равным 5% ($\alpha = 0,05$). Мощность исследования принята равной 80% ($1 - \beta = 0,8$).

В этом случае $z_{1-\alpha/2} = 1,96$ и $z_{1-\beta} = 0,84$. Тогда по формуле (1) получаем 191,2.

По формуле (2) вычисляем объем выборки с учетом поправки на непрерывность:

$$n' = n + \frac{2}{|\Delta|} = 191,2 + \frac{2}{0,075} \approx 218.$$

Таким образом, в каждую терапевтическую группу необходимо включить 218 участников. С учетом возможного выбывания 10% пациентов размер выборки в каждой группе увеличивается до 243 участников. Таким образом, общий размер выборки с учетом выбывания составляет 486 участников.

Статистический анализ. Все показатели, внесенные в индивидуальные регистрационные карты, будут и отсортированы по группам (неиммуногенная стафилокиназа или плацебо), рандомизационному номеру пациента и визиту.

Статистическая обработка данных будет проведена с использованием статистических пакетов R 4.2 (R Foundation for Statistical Computing).

Для непрерывных показателей в группах будут представлены следующие описательные статистики: количество данных за вычетом пропусков (n), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Med), 25- и 75-перцентили ($Q1$ и $Q3$, соответственно), минимум и максимум, стандартная ошибка (m) и 95% доверительный интервал ($ДИ$) для среднего значения. Для проверки гипотез, в зависимости от поставленной задачи, будут рассматриваться как односторонние, так и двусторонние альтернативы. Для всех тестов уровень ошибки I рода полагается равным 0,05.

Частота достижения конечных точек эффективности и безопасности будет описана с помощью абсолютных и относительных значений, для которых будут рассчитаны двусторонние 95% $ДИ$. Для разности относительных частот (рисков) будут приведены 95% $ДИ$.

ФОРТЕЛИЗИН®

Опережая время, сохраняем жизнь

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- ▶ ИНФАРКТА МИОКАРДА
- ▶ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
- ▶ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ



119270, г. Москва, наб. Лужнецкая, д. 6, стр. 1, оф. 301. т/ф.: +7 (495) 287-9807,
www.fortelyzin.ru, info@supergene.ru

Имеются противопоказания к применению и использованию, перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата ФОРТЕЛИЗИН® и получить консультацию специалиста.

Регистрационный № ЛП001941 от 18.12.2012 г. На правах рекламы. Для лиц старше 18 лет.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Таблица 3

План проведения исследования ФОРПЕ-2

Наименование процедур исследования	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅
	0	1 сут.	2 сут.	При выписке	30 сут. (амбулаторно)
Оценка критериев включения/невключения	+	—	—	—	—
Подписание информированного согласия	+	—	—	—	—
Сбор демографических данных	+	—	—	—	—
Сбор медицинского анамнеза	+	—	—	—	—
Оценка проводимого ранее лечения	+	—	—	—	—
Стратификация риска по классификациям PESI и SIRENA	+	—	—	+	—
МСКТ с контрастированием ЛА	+	—	+	—	—
ЭхоКГ с определением СДЛА	+	+	—	+	+
УЗАС системы нижней полой вены	+	+	—	—	—
Оценка жизненно-важных показателей	+	+	+	+	+
Определение риска гемодинамической нестабильности	+	+	+	+	—
Физикальное обследование	+	—	—	—	—
Оценка сопутствующих заболеваний	+	—	—	—	—
Оценка изменений по органам и системам	—	+	+	+	+
ЭКГ	+	—	—	+	—
Коагулограмма	+	+	+	+	—
Общий анализ крови	+	+	—	+	—
Биохимический анализ крови	+	—	—	+	—
Липидный профиль	+	—	—	—	—
Определение тропонина I	+	+	+	+	—
Общий анализ мочи	+	+	—	+	—
Введение неиммунной стафилокиназы или плацебо	+	—	—	—	—
Изменения сопутствующей терапии	—	+	+	+	+
Регистрация НЯ/СНЯ	—	+	+	+	+
Оценка кровотечений	—	+	+	+	—

Сокращения: ЛА — легочные артерии, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НЯ — нежелательное явление, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНЯ — серьезное нежелательное явление, УЗАС — ультразвуковое ангиосканирование, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии.

Для всех серьезных нежелательных явлений будут определены их абсолютные и относительные частоты и соответствующие 95% ДИ по методу Клоппера-Пирсона. Для каждого серьезного нежелательного явления, наблюдавшегося неоднократно, будет вычислено отношение числа пациентов, по крайней мере, с одним подобным случаем к общему числу пациентов и его ДИ.

Гипотезы об однородности распределений параметров в группах исследуемого препарата и плацебо будут производиться с помощью стандартных непараметрических статистических методов. Сравнение распределений в группах будет производиться при помощи теста Манна-Уитни для количественных переменных и точного критерия Фишера для категориальных переменных. Гипотезы о динамике количественных показателей в каждой из групп будут проверяться при помощи непараметрического теста Фридмана. Динамики в группах исследуемого препарата и плацебо будут сравниваться с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа

повторных измерений для двух факторов. Различия при проверке гипотез будут считаться статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

План проведения исследования ФОРПЕ

В исследование будет включено 486 пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска. Пациенты будут наблюдаться в течение 30 дней: первые двое суток (в среднем) в отделении реанимации, в оставшиеся дни до выписки — в стационаре (в среднем до 7 дней). Амбулаторный визит запланирован на 30-й день (табл. 3).

В каждом исследовательском центре субъекту исследования присваивается порядковый номер, который соответствует последовательности включения пациента в исследование. Порядковый номер вносится в индивидуальную регистрационную карту.

До начала участия пациента в клиническом исследовании должны быть подписаны и датированы пациентом или его законным представителем два заполненных экземпляра Информированного

Таблица 4

Критерии оценки эффективности и безопасности тромболитической терапии

Критерии оценки эффективности	
Первичная конечная точка эффективности	смерть от всех причин в течение 30 дней + гемодинамический коллапс в течение 30 дней + повторная ТЭЛА в течение 30 дней
Вторичные конечные точки эффективности	— динамика отношения конечных диастолических диаметров ПЖ/ЛЖ в диастолу через 24 ч по данным МСКТ и через 30 дней после тромболиза по данным ЭхоКГ
	— динамика объема ПЖ в диастолу по данным МСКТ через 24 ч после тромболиза
	— динамика объема эмболического поражения легочных артерий по данным МСКТ через 24 ч после тромболиза
	— смерть от всех причин в период госпитализации
	— смерть от всех причин в течение 30 дней
Критерии оценки безопасности	
Конечные точки безопасности	— геморрагический инсульт в период госпитализации
	— кровотечения по критериям BARC типы 3 и 5
	— количество и выраженность серьезных нежелательных явлений по органам и системам

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПЖ — правый желудочек, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ЭхоКГ — эхокардиография.

согласия. Один экземпляр подписанного и датированного письменного Информированного согласия будет предоставлен пациенту, второй будет храниться у исследователя.

В случаях, когда состояние пациента не позволяет ему выразить свою волю и законный представитель отсутствует, а необходимость проведения лечения неотложна, вопрос о медицинском вмешательстве в интересах пациента и включении его в исследование решает консилиум, а при невозможности собрать консилиум — непосредственно лечащий (дежурный) врач с последующим уведомлением главного исследователя, должностных лиц клинического центра, законного представителя и пациента с предоставлением ему возможности лично подписать форму Информированного согласия (утверждено Советом по Этике Минздрава России, протокол № 346 от 17.10.2023г).

У всех пациентов будет собран тщательный медицинский анамнез, проведена оценка жизненно-важных показателей, признаков риска гемодинамической нестабильности, стратификации риска для оценки прогноза по классификациям PESI [17] и SIRENA [18], проведены мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием легочных артерий, электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое ангиосканирование системы нижней полой вены, взяты образцы крови и мочи для проведения лабораторных исследований.

Объем эмболического поражения легочных артерий по данным мультиспиральной компьютерной томографии будет оцениваться в баллах с использованием КТ-индекса по А. И. Кириенко [19] и индекса Qanadli [20].

Критерием дисфункции ПЖ при ТЭЛА принято считать увеличение отношения конечных диастолических диаметров ПЖ к левому желудочку (ЛЖ) $>1,0$ [2].

Также будут оцениваться объемы камер сердца, систолическое давление в легочной артерии, наличие гипокинеза свободной стенки ПЖ, фракция выброса ЛЖ.

Препараты будут вводиться всем рандомизированным пациентам в/в в дозе 15 мг однократно болюсно в течение 10–15 с.

Лечение пациентов будет осуществляться в соответствии с действующими рекомендациями [1, 2]. После проведения тромболиза будет начата антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином в течение 24 ч. Через 24 ч будет осуществлен переход на низкомолекулярный гепарин, который будет вводиться в течение 7 суток. Прием пероральных антикоагулянтов или варфарина будет осуществляться не менее 6 мес. Критерии эффективности и безопасности представлены в таблице 4.

Для оценки хода клинического исследования, включая рассмотрение критериев безопасности и эффективности, а также для выработки рекомендаций о целесообразности продолжения, прекращения исследования или внесения в него изменений, будет образован Независимый комитет по мониторингу данных. Он будет анализировать промежуточные результаты оценки эффективности и безопасности проводимого исследования по достижению 25%, 50%, 75% и 100% набора пациентов в исследование.

По итогам исследования будет составлен отчет с приложениями индивидуальных данных и статистическим анализом. Статистическая обработка будет осуществляться независимым экспертом по статистике на основании данных индивидуальных регистрационных карт. Результаты исследования будут опубликованы в печати и представлены на конференциях.

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

Литература/References

1. Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kirienko AI, et al. Russian guidelines for the diagnosis, danger and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya*. 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 тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015;4(2):1-52.
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*. 2019;00:31-61. doi:10.1093/eurheartj/ehz283.
3. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, et al. Management of pulmonary embolism: an update. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016;67(8):976-90. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.061.
4. Konstantinides S. Clinical practice. Acute pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med*. 2008;359(26):2804-13. doi:10.1056/NEJMcpr0804570.
5. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med*. 2002;347(15):1143-50. doi:10.1056/NEJMoa021274.
6. Meyer G, Vicaute E, Danays T, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N. Engl. J. Med*. 2014;370:1402-11. doi:10.1056/NEJMoa1302097.
7. Sanchez O, Charles-Nelson A, Ageno W, et al. Reduced-Dose Intravenous Thrombolysis for Acute Intermediate-High-risk Pulmonary Embolism: Rationale and Design of the Pulmonary Embolism International Thrombolysis (PEITHO)-3 trial. *Thromb. Haemost.* 2022;22(5):857-66. doi:10.1055/a-1653-4699.
8. Markin SS, Semenov AM, Markov VA, et al. Clinical trial of fibrinolytic thrombolytic pharmaceutical agent Fortelyzin (III Phase). *Rudn. J. Med*. 2012;1:105-10. (In Russ.) Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А. и др. Клиническое исследование отечественного фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин® (III фаза). *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2012;1:105-10.
9. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Fortelyzin® versus Metalyse® in ST-segment elevation myocardial infarction: results of multicenter randomized trial FRIDOM1. *Kardiolog. Vest.* 2017;14:52-9. (In Russ.) Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. *Кардиологический вестник*. 2017;14:52-9.
10. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Advanced results of Fortelyzin® use in the FRIDOM1 study and real clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5178. (In Russ.) Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и др. Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(8):5178. doi:10.15829/1560-4071-2022-5178.
11. Gusev EI, Martynov MYu, Nikonov AA, et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4.5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:721-8. doi:10.1016/S1474-4422(21)00210-6.
12. Gusev EI, Martynov MYu, Shamalov NA, et al. Non-immunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova*. 2022;122(7):56-65. (In Russ.) Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А. и др. Неиммунотропная стафилокиназа — новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):56-65. doi:10.17116/jnevro202212207156.
13. Kirienko AI, Leontyev SG, Tereschenko SH, et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with massive pulmonary embolism: a randomised open-label, multicenter, parallel-group, non-inferiority trial FORPE. *J. Thromb. Haemost.* 2024;S1538-7836(24)00624-X. doi:10.1016/j.jtha.2024.09.035.
14. Kirienko AI, Leontyev SG, Yarovaia EB, et al. Non-immunogenic staphylokinase — a thrombolytic agent in the treatment of massive pulmonary embolism: results of the FORPE clinical trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6157. (In Russ.) Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Яровая Е.Б. и др. Неиммунотропная стафилокиназа — тромболитический препарат в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии: результаты клинического исследования ФОРПЕ. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6157. doi:10.15829/1560-4071-2024-6157.
15. Barco S, Vicaute E, Klok FA, et al. Improved identification of thrombolysis candidates amongst intermediate-risk pulmonary embolism patients: implications for future trials. *Eur. Respir. J*. 2018;51:1701-75. doi:10.1183/13993003.01775-2017.
16. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical Methods for Rates and Proportions*, 3rd Edition, 2013.
17. Donzé J, Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index: A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2008;100:943-8. doi:10.1160/th08-05-0285.
18. Erlikh AD, Barbarash OL, Berns SA, et al. SIRENA score for in-hospital mortality risk assessment in patients with acute pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4S):4231. (In Russ.) Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Бернс С.А. и др. Шкала SIRENA для оценки риска госпитальной смерти у пациентов с острой лёгочной эмболией. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4S):4231. doi:10.15829/1560-4071-2020-4231.
19. Kirienko AI, Yarovaia EB, Kutsenko VA, et al. Non-Immunogenic Staphylokinase vs Alteplase in Patients with Massive Pulmonary Embolism: the Protocol of a Multiple-Center Open-Label Randomized Trial FORPE. *Flebologiya*. 2022;16(2):114-21. (In Russ.) Кириенко А.И., Яровая Е.Б., Куценко В.А. и др. Неиммунотропная стафилокиназа в сравнении с алтеплазой у пациентов с массивной ТЭЛА: протокол многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования ФОРПЕ. *Флебология*. 2022;16(2):114-21. doi:10.17116/flebo202216021114.
20. Qanadli SD, Hajjam ME, Vieillard-Baron A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *Am. J. Roentgenol*. 2001;176:1415-20. doi:10.2214/ajr.176.6.1761415.

Эффективность ацетилсалициловой кислоты с содержанием буфера и ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке по воздействию на агрегацию тромбоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа (КАСКАД): одноцентровое наблюдательное сравнительное исследование

Кобалава Ж. Д.^{1,2}, Писарюк А. С.^{1,2}, Филькова А. А.^{3,4}, Тухсанбоев Ё. С.^{1,2}, Амирова А. Н.¹, Корнейчук А. Д.^{4,5}, Павликов Г. С.², Бурханова Л. Р.², Мерай И. А.^{1,2}, Пантелеев М. А.^{4,5,6}, Свешникова А. Н.^{4,5,6}

Предпосылки. Недостаточное количество данных о частоте пациентов, не отвечающих на стандартные низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), об эффективности различных форм АСК у пациентов с сахарным диабетом.

Цель. Оценить эффективность АСК в буферной форме по отношению к АСК в кишечнорастворимой форме на основании данных частоты развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) по результатам клинического теста VerifyNow Aspirin Test у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Материал и методы. В одноцентровом наблюдательном сравнительном исследовании в параллельных группах (КАСКАД) участвовали пациенты старше 18 лет со стабильной ИБС и СД2, которым в рутинной практике до включения в исследование был назначен препарат желудочнорастворимой формы АСК (Кардиомагнил 75 мг/сут.) или кишечнорастворимой формы АСК (Тромбо АСС® 100 мг/сут. или Аспирин® Кардио 100 мг/сут.) и выбранные из общей базы консультативно-диагностического отделения больницы случайным образом. В соответствии с назначенной рутинным образом терапией пациенты были разделены на 2 группы: группа пациентов, принимающих Кардиомагнил 75 мг/сут., и группа пациентов, принимающих Тромбо АСС® 100 мг/сут. или Аспирин® Кардио 100 мг/сут. На первом визите пациенты подписывали информированное согласие и получали карточку для оценки комплаенса приема препарата АСК, на втором визите (через 7 дней при 100% комплаенсе) пациентам проводилась лабораторная оценка эффективности АСК тестами VerifyNow Aspirin Test и световой трансмиссионной агрегометрией по специальному протоколу, включающему индукцию арахидоновой кислоты.

Третий визит проходил в виде звонка пациенту через 90 дней, по данным которого собиралась информация обо всех событиях, происходивших с пациентом с момента подписания информированного согласия. Первичной конечной точкой исследования была частота развития ВОРТ на фоне приема АСК по данным теста VerifyNow Aspirin Test. Первичная конечная точка, переносимость и безопасность оценивались у всех пациентов, включенных в исследование. Данное исследование было зарегистрировано в ClinicalTrials.gov, NCT06716255, и в настоящее время завершено.

Результаты. За период с 28.02.2024 по 17.05.2024 200 пациентов было скринировано и 84 успешно включены в исследование, из них 42 пациента получали кишечнорастворимую форму АСК (Тромбо АСС® 100 мг/сут. n=21; Аспирин® Кардио 100 мг/сут. n=21), 42 пациента получали буферную форму АСК, которая всасывается в желудке (Кардиомагнил 75 мг/сут.). Средний возраст исследуемых составил 68,9 лет (стандартное отклонение ±10,2), 34 (40,5%) пациента были женского пола и 50 (59,5%) мужского пола. Исследование было досрочно прекращено из-за более значительных, чем ожидалось, межгрупповых различий. После включения 84 пациентов и выполнения промежуточного анализа (17 мая 2024г) частота развития ВОРТ по данным VerifyNow Aspirin Test была выше в группе пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (10 (23,8%) vs 3 (7,1%), p=0,035). К 90 дню частота развития комбинированной конечной точки (летальность от всех причин; госпитализации по любой причине; любые ишемические (тромботические) события) в группе буферной формы АСК составила 7,1% (n=3), что было ниже частоты выявления комбинированной конечной точки в группе кишечнорастворимой АСК, которая составила 16,7% (n=7), преимущественно за счет госпитализаций по любому поводу, однако различия были статистически незначимы (p=0,178). В группе кишечнорастворимой формы АСК было зарегистрировано одно ишемическое событие, а в группе буферной формы АСК ишемических событий не было (p=0,314). За период наблюдения летальных исходов в обеих группах не было. При этом частота развития геморрагиче-

ских осложнений у пациентов со стабильной ИБС и СД2 при приеме буферной формы АСК и кишечнорастворимой формы АСК составила 3 (7,1%) и 4 (9,5%), соответственно (p=0,693).

Заключение. Назначение буферной формы АСК, которая всасывается в желудке, в группе пациентов с СД2 потенциально может позволить снизить количество пациентов, не отвечающих на АСК в стандартной низкой дозе, что в дальнейшем может привести и к снижению количества значимых клинических событий без потерь в безопасности.

Ключевые слова: сахарный диабет, стабильная ишемическая болезнь сердца, агрегация тромбоцитов, отсутствие ответа на ацетилсалициловую кислоту, межиндивидуальная вариабельность ответа на ацетилсалициловую кислоту.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "Нижфарм". Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

ID исследования: NCT06716255 (ClinicalTrials.gov).

¹ФГАУ ВО Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы, Медицинский институт, Москва; ²Университетская клиническая больница им. В.В. Виноградова (филиал), ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва; ³ФГАУ ВО Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ", Москва; ⁴ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва; ⁵ФГБУ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (ЦТП ФХФ РАН), Москва; ⁶ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева; руководитель Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Писарюк А. С.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева; врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, ORCID: 0000-0003-4103-4322, Филькова А. А. — к.б.н., доцент инженерно-физического института; н.с., ORCID: 0000-0002-0448-3981, Тухсанбоев Ё. С. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева; врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, ORCID: 0009-0001-2409-7797, Амирова А. Н. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, ORCID: 0009-0000-2474-7297, Корнейчук А. Д. — аспирант по направлению "Биофизика"; м.н.с., ORCID: 0009-0005-4975-1491, Павликов Г. С. — врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, ORCID: 0009-0004-7478-5338, Бурханова Л. Р. — зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0009-0001-7102-681X, Мерай И. А. — к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева; зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, ORCID: 0000-0001-6818-8845, Пантелеев М. А. — д.ф.-м.н., член-корр. РАН, профессор, зав. лабораторией клеточного гемостаза и тромбоза; профессор кафедры медицинской физики физического

факультета, ORCID: 0000-0002-8128-7757, Свешникова А. Н. — д.ф.-м.н., профессор, зав. лабораторией клеточной биологии и трансляционной медицины; зав. лабораторией внутриклеточной сигнализации и системной биологии; профессор факультета фундаментальной физико-химической инженерии, ORCID: 0000-0003-4720-7319.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
pisaryuk-as@rudn.ru

АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, ВОПТ — высокая остаточная реактивность тромбоцитов, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НЯ — нежелательное явление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СНЯ — серьезное нежелательное явление, СТА — световая трансмиссионная агрегометрия, ОШ — отношение шансов, ARU — aspirin reactive units, BARC — классификация тяжести кровотечений по Bleeding Academic Research Consortium.

Рукопись получена 15.01.2025
Рецензия получена 10.02.2025
Принята к публикации 24.02.2025



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С., Филькова А. А., Тухсанбоев Е. С., Амирова А. Н., Корнейчук А. Д., Павликов Г. С., Бурханова Л. Р., Мерай И. А., Пантелеев М. А., Свешникова А. Н. Эффективность ацетилсалициловой кислоты с содержанием буфера и ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке по воздействию на агрегацию тромбоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа (КАСКАД): одноцентровое наблюдательное сравнительное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):6282. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6282. EDN KAUMEZ

Efficacy of buffered acetylsalicylic acid and enteric-coated acetylsalicylic acid on platelet aggregation in patients with chronic coronary syndrome and type 2 diabetes (CASCADE): single-center observational comparative study

Kobalava Zh. D.^{1,2}, Pisaryuk A. S.^{1,2}, Filkova A. A.^{3,4}, Tukhsanboev E. S.^{1,2}, Amirova A. N.¹, Korneichuk A. D.^{4,5}, Pavlikov G. S.², Burkhanova L. R.², Meray I. A.^{1,2}, Panteleev M. A.^{4,5,6}, Sveshnikova A. N.^{4,5,6}

Background. There is a lack of data on the incidence of aspirin nonresponsiveness and the efficacy of different forms of ASA in patients with diabetes.

Aim. To evaluate the efficacy of buffered versus enteric-coated ASA based on the frequency of high residual platelet reactivity (HRPR) as measured by the VerifyNow Aspirin Test in patients with chronic coronary syndrome (CCS) and type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. The single-center observational parallel-group comparative study (CASCADE) included patients over 18 years of age with CCS and T2D who were prescribed a buffered form of ASA (Cardiomagnyl 75 mg/day) or an enteric-coated form of ASA (Thrombo ACC® 100 mg/day or Aspirin® Cardio 100 mg/day) in routine practice prior to inclusion in the study and were randomly selected from the general consultative and diagnostic department of the hospital. According to the routine prescribed therapy, patients were divided into 2 following groups: patients taking Cardiomagnyl 75 mg/day; patients taking Thrombo ACC® 100 mg/day or Aspirin® Cardio 100 mg/day. At the first visit patients signed informed consent and received a card to assess the compliance of ASA intake, while at the second visit (after 7 days with 100% compliance) patients underwent laboratory assessment of ASA efficacy by VerifyNow Aspirin Test and light transmission aggregometry according to a special protocol including arachidonic acid induction. And the third visit included a call to the patient after 90 days, according to which information was collected about all events that occurred with the patient since the signing of the informed consent. The primary endpoint of the study was the incidence of HRPR on the background of ASA administration according to the VerifyNow Aspirin Test. The primary endpoint, tolerability and safety were evaluated in all patients included in the study. This study was registered at ClinicalTrials.gov, NCT06716255, and is currently completed.

Results. Between February 28, 2024, and May 17, 2024, 200 patients were screened and 84 were successfully enrolled in the study, of which 42 patients received the enteric-coated ASA (Thrombo ACC® 100 mg/day, n=21; Aspirin® Cardio 100 mg/day, n=21) and 42 patients received the buffered ASA absorbed in the stomach (Cardiomagnyl 75 mg/day). The mean age of the study subjects was 68,9 years (standard deviation ±10,2); 34 (40,5%) patients were female and 50 (59,5%) were male. The study was terminated early because of larger than expected intergroup differences. At the time of the interim analysis (May 17, 2024), the incidence of HRPR according to the VerifyNow Aspirin Test was higher in the group of patients receiving the enteric-coated ASA (10 (23,8%) vs 3 (7,1%), p=0,035). By day 90, the incidence of composite endpoint (all-cause mortality; hospitalization for any cause; any ischemic (thrombotic) events) in the buffer ASA group was 7,1% (n=3), which was lower than in the enteric-coated ASA group, which was 16,7% (n=7), mainly due to hospitalizations. However, there were significant associations

(p=0,178). One ischemic event was recorded in the enteric-coated ASA group, and there were no ischemic events in the buffered ASA group (p=0,314). There were no fatal outcomes in both groups during the follow-up period. At the same time, the rate of haemorrhagic events in patients with CCS and T2D while taking buffered and enteric-coated ASA was 3 (7,1%) and 4 (9,5%), respectively (p=0,693).

Conclusion. Administration of a buffered form of ASA absorbed in the stomach in a group of patients with T2D could potentially allow for a reduction in the number of ASA nonresponsiveness, which could further lead to a reduction in the number of significant clinical events without loss of safety.

Keywords: diabetes, chronic coronary syndrome, platelet aggregation, aspirin nonresponsiveness, interindividual variability of ASA.

Relationships and Activities. The article was supported by AO Nizhpharm. The author's standpoint can differ from that of the company.

Trial ID: NCT06716255 (ClinicalTrials.gov).

¹Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Moscow; ²Vinogradov University Clinical Hospital, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ³National Research Nuclear University MEPhI, Moscow; ⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ⁵Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow; ⁶Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Pisaryuk A. S.* ORCID: 0000-0003-4103-4322, Filkova A. A. ORCID: 0000-0002-0448-3981, Tukhsanboev E. S. ORCID: 0009-0001-2409-7797, Amirova A. N. ORCID: 0009-0000-2474-7297, Korneichuk A. D. ORCID: 0009-0005-4975-1491, Pavlikov G. S. ORCID: 0009-0004-7478-5338, Burkhanova L. R. ORCID: 0009-0001-7102-681X, Meray I. A. ORCID: 0000-0001-6818-8845, Panteleev M. A. ORCID: 0000-0002-8128-7757, Sveshnikova A. N. ORCID: 0000-0003-4720-7319.

*Corresponding author:
pisaryuk-as@rudn.ru

Received: 15.01.2025 **Revision Received:** 10.02.2025 **Accepted:** 24.02.2025

For citation: Kobalava Zh. D., Pisaryuk A. S., Filkova A. A., Tukhsanboev E. S., Amirova A. N., Korneichuk A. D., Pavlikov G. S., Burkhanova L. R., Meray I. A., Pante-

leev M. A., Sveshnikova A. N. Efficacy of buffered acetylsalicylic acid and enteric-coated acetylsalicylic acid on platelet aggregation in patients with chronic coronary syndrome and type 2 diabetes (CASCADE): single-center observational comparative

study. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):6282. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6282. EDN KAUMEZ

Ключевые моменты

- КАСКАД — первое исследование, в котором сравнивается действие ацетилсалициловой кислоты (АСК) в кишечнорастворимой форме и АСК в буферной форме по воздействию на агрегацию тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца.
- Первичной конечной точкой является частота отсутствия ответа на стандартные низкие дозы АСК.
- Одним из факторов развития повторных сердечно-сосудистых событий может быть отсутствие ответа на стандартные низкие дозы АСК.
- Частота отсутствия лабораторного ответа на лечение в группе пациентов, получающих АСК в буферной форме, которая всасывается в желудке, ниже, чем в группе, получающей АСК в кишечнорастворимой форме.
- Результаты исследования КАСКАД могут оказать существенное влияние на клиническую практику, если его данные будут в дальнейшем подтверждены крупными интервенционными исследованиями (в т.ч. с перекрестным дизайном) и внедрены для лечения.

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности во всем мире и основным фактором развития инвалидности [1]. Известно, что модифицируемыми факторами риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, образ жизни, включающий в себя множественные факторы [2], и так называемые "гиперреактивные" тромбоциты [3, 4]. Несмотря на то, что до сих пор не существует ни одного надежного биомаркера, отражающего состояние тромбоцитов, необходимость антитромбоцитарной терапии для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий не вызывает сомнений, а возможно, даже в некоторых группах целесообразно ее использование и для первичной профилактики [5]. Таким образом, мишенями лекарственного воздействия являются повышенные цифры артериального давления, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды, липопротеин(а), гликированный гемоглобин и тромбоциты. Все мишени кроме тромбоцитов имеют рекомендованные целевые уров-

Key messages

- CASCADE is the first study comparing the effect of enteric-coated and buffered acetylsalicylic acid (ASA) on platelet aggregation in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease (CAD).
- The primary endpoint is the incidence of ASA nonresponsiveness.
- One of the factors in the development of recurrent cardiovascular events may be ASA nonresponsiveness.
- The rate of buffered ASA nonresponsiveness is lower than in enteric-coated ASA group.
- The CASCADE results may have a significant impact on clinical practice if its data are further confirmed by large interventional studies (including crossover designs) and implemented for treatment.

ни [6]. Тем не менее несмотря на то, что в реальной клинической практике антитромбоцитарная терапия назначается "вслепую" [7], есть большое количество данных о том, что при определенных условиях она может быть неэффективна [8-16]. В ситуациях, когда назначается двойная антитромбоцитарная терапия (а именно острый коронарный синдром) значительные успехи в борьбе с этой неэффективностью были достигнуты с помощью назначения "мощных" ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ [17-19]. Однако в то же время проблемам эффективности назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК), которая является золотым стандартом и требуется гораздо большему количеству пациентов, не уделяется должного внимания в рекомендательных документах, в т.ч. такому явлению, как отсутствие ответа на стандартные низкие дозы АСК. По результатам многочисленных исследований показано, что ~20-30% пациентов устойчивы к терапии стандартными низкими дозами АСК, а в некоторых из них частота не ответа на стандартные низкие дозы АСК может достигать 60% в определенных популяциях пациентов [20-25]. Известно, что у таких пациентов в 3 раза повышается риск развития сердечно-сосудистых событий [24, 26, 27]. Это же подтверждают исследования, демонстрирующие значительное увеличение риска развития инфаркта миокарда, инсульта/транзиторной ишемической атаки и смерти у пациентов с отсутствием ответа на стандартные низкие дозы АСК [28, 29]. Одним из потенциальных факторов развития отсутствия ответа на стандартные низкие дозы АСК может быть кишечнорастворимое

покрытие, которое может снижать биодоступность и соответственно антитромбоцитарное действие АСК [4], особенно в некоторых группах пациентов, например у пациентов с ожирением [30, 31] или с сахарным диабетом 2 типа (СД2) (у пациентов с СД2 описана повышенная реактивность тромбоцитов и сниженная фармакодинамическая реакция на АСК по сравнению с лицами, не страдающими диабетом [32–34]).

Исследование КАСКАД представляет собой одноцентровое наблюдательное сравнительное исследование, целью которого была оценка эффективности АСК в буферной форме по отношению к АСК в кишечнорастворимой форме на основании данных частоты развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) по результатам клинического теста VerifyNow Aspirin Test у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД2.

Материал и методы

Дизайн исследования и популяция

Дизайн исследования был опубликован ранее [35]. Вкратце, исследование КАСКАД было проспективным одноцентровым наблюдательным сравнительным исследованием в параллельных группах, целью которого было оценить эффективность АСК в буферной форме по отношению к АСК в кишечнорастворимой форме на основании данных частоты развития ВОРТ по результатам клинического теста VerifyNow Aspirin Test у пациентов со стабильной ИБС и СД2. Пациенты были набраны из одного центра. В исследование были включены пациенты в возрасте 44–91 лет, предварительно отобранные случайным образом из базы пациентов консультативно-диагностического отделения больницы, которые имели в анамнезе СД2 и доказанную обструктивную ИБС (только те, у которых в анамнезе была выполнена коронарная ангиография), которая на момент включения в исследование подходила под определение "стабильной" и не требовала назначения двойной антитромбоцитарной терапии. В исследование отбирались пациенты, получающие только монотерапию АСК (в качестве желудочнорастворимой АСК выбрана буферная форма Кардиомагнил 75 мг/сут., кишечнорастворимая форма АСК представлена 2 наиболее часто встречающимися в практике препаратами: Тромбо АСС® 100 мг/сут., Аспирин® Кардио 100 мг/сут.). Пациенты исключались, если у них была явная непереносимость АСК, необструктивная или недоказанная ИБС. Все критерии включения/невключения/исключения представлены в Приложении, в таблице 1. После начала исследования в протокол один раз были внесены изменения: срок исследования сократился со 180 до 90 дней (телефонный контакт) (поправка к протоколу 1: 17 мая 2024г) в связи с тем, что раньше были получены межгрупповые различия и решено было сократить период наблюдения. Протокол доступен в Интернете

на сайте ClinicalTrials.gov, идентификатор исследования NCT06716255. Перед началом включения пациентов в исследование оно было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 2 от 29.02.2024). Все пациенты дали письменное информированное согласие.

Процедура включения в исследование

После подписания информированного согласия пациенты в течение 7 дней продолжали принимать препараты АСК (Кардиомагнил 75 мг/сут., Тромбо АСС® 100 мг/сут., Аспирин® Кардио 100 мг/сут.) с оценкой комплаенса, и при 100% комплаенсе им была проведена лабораторная оценка эффективности АСК.

Процедура определения ВОРТ на фоне приема АСК

Определение ВОРТ на фоне АСК проводилось двумя тестами: клиническим тестом VerifyNow Aspirin Test (Werfen, США) и световой трансмиссионной агрегометрией (СТА) на приборе Solar AP 2110 (СОЛАР, Беларусь).

Для анализа VerifyNow Aspirin Test взятие крови выполнялось напрямую в вакуумную пробирку 2 мл пробирки Greiner Bio-One с концентрацией цитрата натрия 3,2%. Интерпретация значений теста выполнялась на основании инструкции: при ARU (aspirin reactive units) ≥ 550 — тест считался положительным, т.е. подтверждалось отсутствие лабораторного ответа на АСК, при ARU < 550 тест считался отрицательным, а лабораторный ответ на терапию АСК считался оптимальным.

Для экспериментов по исследованию агрегации тромбоцитов методом СТА на приборе Solar AP 2110 из цельной крови, взятой в 10 мл пробирки S-Monovette® с цитратом натрия 3,2%, выделялась богатая тромбоцитами плазма (БТП) при помощи центрифугирования 200 g 5 мин. Регистрация образования агрегатов из тромбоцитов проводилась при равномерном перемешивании 310 мкл БТП магнитным якорем со скоростью 800 оборотов в минуту. Тромбоциты активировались арахидоновой кислотой в концентрации 1 ммоль/л, различными концентрациями аденозиндифосфата (АДФ) (1–20 мкмоль/л), либо добавлением смеси серотонина (20 мкмоль/л) и адреналина (200 нмоль/л), либо пептидом, активирующим рецептор тромбина PAR-1 (TRAP-6 — 10 мкмоль/л) в присутствии ингибитора рецептора к АДФ P2Y₁₂ — ARC-69931MX, либо коллагеном в концентрации 1 мкг/мл (полный протокол агрегометрии в Приложении, в таблице 2). В качестве референтного образца с полным светопропусканием использовалась плазма, обедненная тромбоцитами (центрифугирование цельной крови пациента проводится на скорости 2000 g в течение 15 мин). Хлорид кальция до финальной концентрации 2 mM добавлялся в суспензию тромбоцитов перед измерениями, в которых указано наличие ионов кальция.

В измерениях, в которых не указано наличие ионов кальция, к БТП добавлялся соответствующий объем дистиллированной воды для обеспечения контроля. Рекальцификация проводилась для более физиологического исследования агрегации тромбоцитов, а также наблюдения обратимой агрегации тромбоцитов [36]. Наблюдение явления обратимой агрегации тромбоцитов (произвольного развала агрегатов после их формирования в присутствии ионов кальция в среде) позволяло оценить такой параметр, как "индекс необратимости", показывающий, какая доля тромбоцитов осталась в агрегате через 600 с после его формирования в ответ на добавление активатора. Для исключения наблюдения работы плазменного звена перед рекальцификацией суспензии тромбоцитов в неё добавлялся гирудин в концентрации 10 ед./мкл. Сигнал регистрировался каждую секунду. Анализируемыми параметрами при исследовании агрегации тромбоцитов методом СТА были: максимум агрегации (максимальное светопропускание суспензии в относительных единицах по отношению к референсному образцу, измеряется в %); время достижения максимума агрегации (время достижения максимального % светопропускания суспензии за счёт агрегации тромбоцитов, измеряется в секундах); скорость агрегации (максимальный тангенс угла наклона агрегационной кривой, измеряется в относительных единицах); индекс необратимости (отношение % светопропускания суспензии на 600-й секунде к максимальному % светопропускания суспензии, измеряется в относительных единицах, 1 — полная необратимость агрегации, 0 — полная обратимость процесса агрегации); площадь под кривой (площадь под агрегационной кривой, измеряется в относительных единицах). Значение максимума агрегации $\geq 20\%$ и необратимый характер агрегационной кривой в ответ на стимуляцию арахидоновой кислотой считалось полным отсутствием лабораторного ответа на прием АСК, значение максимума агрегации от 10 до 20% и/или обратимый характер агрегационной кривой в ответ на стимуляцию арахидоновой кислотой считалось сниженным лабораторным ответом на прием АСК. Остальные ответы считались ожидаемым лабораторным ответом на прием АСК (Приложение, рис. 1).

Процедура наблюдения в исследовании

С пациентами, включенными в исследование, связывались по телефону через 90 дней (после проведения теста определения лабораторной эффективности АСК) для оценки жизненного статуса, частоты госпитализаций, изменения в терапии. Любое нежелательное явление (НЯ), включая госпитализацию по любому поводу, кровотечение по BARC (Bleeding Academic Research Consortium) 1-5 типов, любое тромботическое (ишемическое) событие или смерть, в период между датой проведения теста оценки ла-

бораторной эффективности АСК и 90-м днем регистрировались.

Конечные точки и исходы

Первичной конечной точкой в исследовании КАСКАД была частота развития ВОРТ при приеме АСК в буферной форме (Кардиомагнил) по сравнению с приемом АСК в кишечнорастворимой оболочке (Тромбо АСС®/Аспирин® Кардио) по данным клинического теста VerifyNow Aspirin Test, она оценивалась на 7 день исследования. Вторичными целями исследования были: частота развития ВОРТ при приеме АСК по данным СТА и оценка влияния формы АСК на 90-дневную летальность от всех причин, 90-дневную госпитализацию по любому поводу и 90-дневное развитие тромботического (ишемического) события. Вторичными конечными точками, отвечающие этим целям, являлись: определение ВОРТ при приеме АСК по данным СТА в ответ на активацию арахидоновой кислотой, а также измерение степени агрегации тромбоцитов в ответ на другие различные индукторы в присутствии физиологической концентрации ионов кальция; количество и доля (%) пациентов, у которых за период наблюдения возникло любое тромботическое (ишемическое) событие любой локализации, госпитализация по любой причине, летальный исход.

Безопасность и переносимость оценивались на визите 2 и визите 3 (по телефону): пациентам задавался вопрос о возникновении любых НЯ (в т.ч. кровотечение по BARC 1-5 типов) и серьезных НЯ (СНЯ), и они регистрировались с момента подписания информированного согласия на участие в исследовании до 90 дней после включения в исследование. Все СНЯ были поданы и рассмотрены локальным этическим комитетом, а при необходимости и вышестоящими инстанциями. Конечными точками безопасности и переносимости считались: количество и частота (%) и тип любых НЯ у пациентов, принимающих Кардиомагнил 75 мг/сут. или Аспирин® Кардио/Тромбо АСС® 100 мг/сут.; количество и частота (%) и тип нежелательной реакции (т.е. НЯ, расцененных как связанные с препаратом) у пациентов, принимающих Кардиомагнил 75 мг/сут. или Аспирин® Кардио/Тромбо АСС® 100 мг/сут.; количество и доля (%) пациентов, прекративших прием (самостоятельно или по рекомендации врача) препарата Кардиомагнил или Аспирин® Кардио/Тромбо АСС® по причине НЯ, любое кровотечение по BARC 1-5 типов.

Статистический анализ. Статистическая оценка данных была проведена с использованием программного обеспечения Stata/MP 16.0 (для Windows 64-bit), Prism (GraphPad, США) и Excel 2016 (Microsoft, США) с валированными алгоритмами для применения статистических методов и надлежащим документальным оформлением.

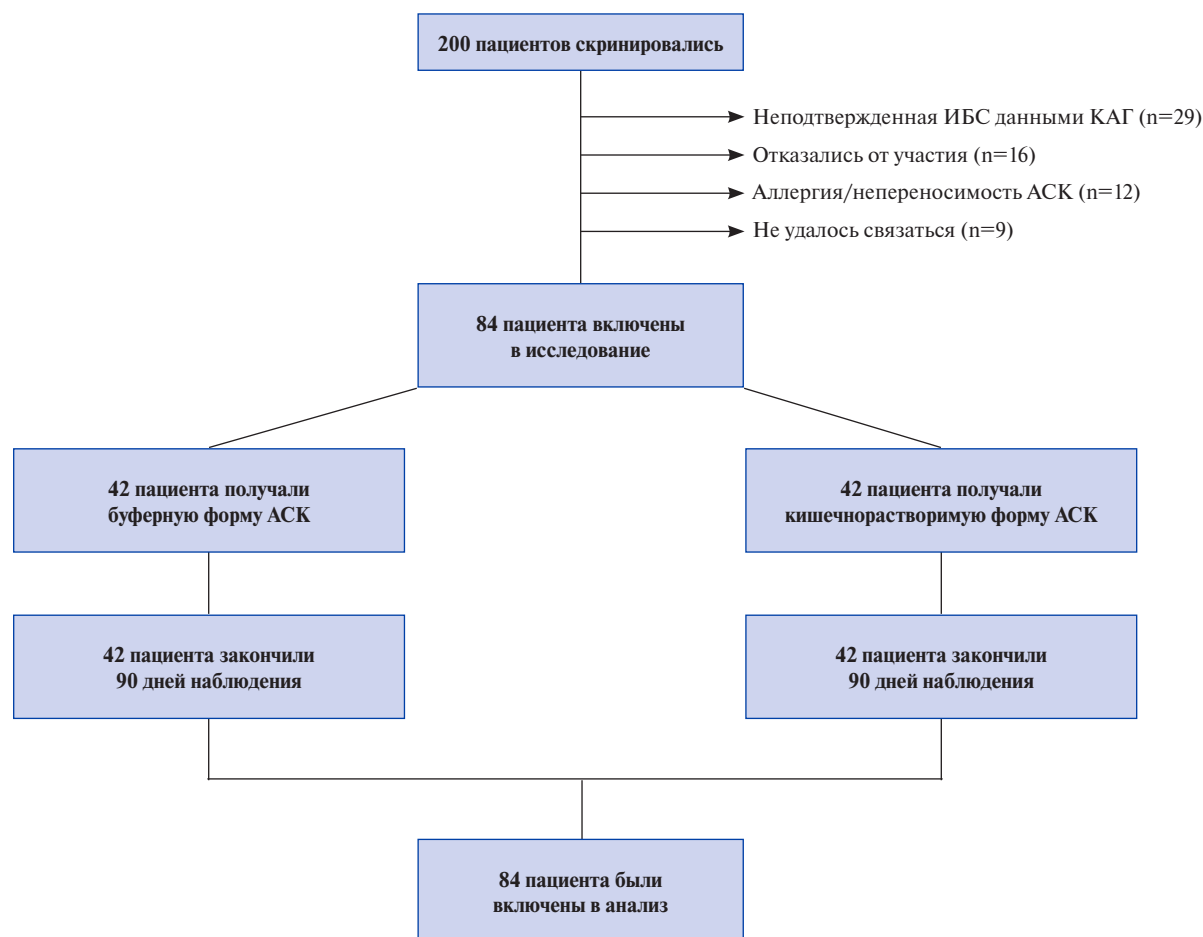


Рис. 1. Профиль исследования.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография.

Для описания количественных переменных использовалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) (для параметрических данных) или медиана (Me) и интерквартильный размах [IQR] (для непараметрических данных). С целью оценки нормальности распределения применялся тест Колмогорова-Смирнова и Skewness тест. Значимость различий между двумя группами по количественным переменным оценивалась при помощи U-критерия Манна-Уитни (для непараметрических данных) и t-теста Стьюдента (для параметрических данных). Качественные переменные описывались абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для определения значимости различий качественных показателей использовались критерии: хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера. Статистическая значимость определялась при значении двустороннего $p < 0,05$. Все переменные, для которых была продемонстрирована значимость межгрупповых различий, были включены в многофакторный регрессионный анализ, где при помощи логистической регрессии определялось отношение

шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Пороговые значения для количественных предикторов устанавливались на основе соотношения маргинальных вероятностей с выбранным баллом отсеечения. Балл отсеечения был выбран при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности. Корреляционный анализ проведен с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена, последний рассчитывался при переменных, имеющих ненормальное распределение. Корреляционная связь определялась как слабая при $0,01 > r \leq 0,29$, умеренная положительная — при $0,30 > r \leq 0,69$, сильная положительная — при $0,70 > r \leq 1,00$, слабая отрицательная — при $-0,01 > r \leq -0,29$, умеренная отрицательная — при $-0,30 > r \leq -0,69$, сильная отрицательная — при $-0,70 > r \leq -1,00$. Первичным критерием свободы от тромботических событий, госпитализаций, развития ВОРТ на фоне приема АСК и комбинированной конечной точки была установлена кумулятивная свобода от тромботических событий, госпитализаций, развития ВОРТ на фоне приема АСК и комбинированной конечной точки — промежуток между датой начала

Таблица 1

Характеристика пациентов в зависимости от принимаемой формы АСК (n=84)

Демографическая характеристика			
	Группа пациентов, получающих буферную форму АСК (n=42)	Группа пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (n=42)	p
Пол м/ж, n (%)	23/19 (54,8/45,2)	27/15 (64,3/35,7)	0,374
Раса европеоидная/азиатская, n (%)	42/0 (100,0/0,0)	41/1 (97,6/2,4)	0,314
Возраст на момент начала исследования, лет	68,3±10,7, 67,5 [60,0-75,0]	69,6±9,9, 70,0 [64,0-75,0]	0,561
Рост, м	1,7 [1,6-1,8]	1,7 [1,6-1,8]	0,542
Вес, кг	83,0 [70,0-96,0]	85,5 [74,0-96,0]	0,463
ППТ, м ²	2,0±0,3, 2,0 [1,8-2,2]	2,0±0,3, 2,0 [1,8-2,2]	0,591
ИМТ, кг/м ²	30,2±6,3, 30,0 [25,3-34,0]	30,9±7,5, 28,9 [26,5-33,6]	0,621
Курение, n (%)	5 (11,9)	9 (21,4)	0,242
Индекс курения, пачка/лет	34 [25-39]	33 [24-45]	0,947
Сопутствующие заболевания			
Сахарный диабет, n (%)	42 (100,0)	42 (100,0)	
HbA _{1c} , %	8,4 [7,0-9,5]	7,5 [6,2-8,8]	0,130
Без терапии, n (%)	10 (23,8)	8 (19,0)	0,595
Сахароснижающие препараты, n (%)	32 (76,2)	34 (80,9)	0,595
— Метформин, n (%)	10 (23,8)	8 (19,)	0,595
— Ингибиторы ДПП-4, n (%)	3 (7,1)	0 (0,0)	0,078
— Агонисты рецепторов ГПП-1, n (%)	1 (2,4)	0 (0,0)	0,314
— Ингибиторы НГЛТ-2, n (%)	18 (42,8)	26 (61,9)	0,081
Инсулинотерапия, n (%)	22 (52,4)	14 (33,3)	0,078
Гипертоническая болезнь, n (%)	42 (100,0)	42 (100,0)	
Аортальный стеноз, n (%)	1 (2,4)	1 (2,4)	
ХБП, n (%)	15 (35,7)	12 (28,6)	0,483
Дислипидемия, n (%)	42 (100,0)	41 (97,6)	0,314
ХСН, n (%)	11 (26,2)	18 (42,8)	0,108
ЗПА, n (%)	22 (52,4)	22 (52,4)	
Инфаркт головного мозга/ТИА в анамнезе, n (%)	9 (21,4)	7 (16,7)	0,578
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	1 (2,4)	3 (7,1)	0,306
ХОБЛ/бронхиальная астма, n (%)	2 (4,8)	4 (9,5)	0,397
ЯБЖ и/или ДПК, n (%)	1 (2,4)	3 (7,1)	0,306
Кровотечение в анамнезе, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)	0,314
Хроническая анемия, n (%)	6 (14,3)	6 (14,3)	
Индекс Чарльсон, баллы	6,6±2,2, 6,0 [5,0-8,0]	7,4±2,0, 8,0 [6,0-9,0]	0,102
ИБС, n (%)	42 (100,0)	42 (100,0)	
КАГ в анамнезе, n (%)	42 (100,0)	42 (100,0)	
— Обструктивный атеросклероз, n (%)	42 (100,0)	42 (100,0)	
— Однососудистое поражение КА, n (%)	11 (26,2)	14 (33,3)	0,474
— Двухсосудистое поражение КА, n (%)	15 (35,7)	10 (23,8)	0,233
— Трехсосудистое поражение КА, n (%)	16 (38,1)	18 (42,9)	0,657
— Стеноз ствола ЛКА, n (%)	10 (23,8)	12 (28,6)	0,620
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	27 (64,3)	27 (64,3)	
ЧКВ в анамнезе, n (%)	21 (50,0)	18 (42,9)	0,578
БАП без стентирования, n (%)	1 (2,4)	2 (4,8)	0,556
Стентирование, n (%)	20 (47,6)	16 (38,1)	0,364
Голометаллические стенты, n (%)	1 (2,4)	0 (0,0)	0,364
Стенты с лекарственным покрытием, n (%)	19 (45,2)	16 (38,1)	0,364
КШ в анамнезе, n (%)	2 (4,8)	4 (9,5)	0,397
Пациенту показана дальнейшая реваскуляризация КА, n (%)	17 (40,5)	13 (30,9)	0,362
Лекарственная терапия			
иАПФ/БРА, n (%)	33 (78,6)	37 (88,1)	0,242
АРНИ, n (%)	5 (11,9)	6 (14,3)	0,746

Таблица 1. Продолжение

Демографическая характеристика			
	Группа пациентов, получающих буферную форму АСК (n=42)	Группа пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (n=42)	p
ББ, n (%)	39 (92,9)	41 (97,6)	0,306
АМР, n (%)	10 (23,8)	15 (35,7)	0,233
БМКК, n (%)	13 (30,9)	13 (30,9)	
Диуретики, n (%)	9 (21,4)	18 (42,9)	0,035
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), n (%)	40 (95,2)	41 (97,6)	0,557
Эзетимиб, n (%)	4 (9,5)	2 (4,8)	0,397
Ингибиторы PCSK9, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Ингибиторы протонной помпы, n (%)	2 (4,8)	6 (14,3)	0,137
Визит 1			
Лабораторные данные			
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,5±0,5, 4,6 [4,2-4,9]	4,6±0,6, 4,7 [4,0-4,9]	0,856
Гемоглобин, г/л	135,1±17,7, 137,5 [119,0-148,0]	137,6±19,7, 138,0 [123,0-150,0]	0,551
Гематокрит, %	39,7±4,7, 39,9 [36,4-42,9]	40,4±5,7, 40,8 [36,0-44,4]	0,535
Средний объем эритроцита, фл	88,4 [83,2-91,9]	88,7 [85,7-92,1]	0,517
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, г/дл	30,3 [28,3-31,7]	30,4 [29,3-31,3]	0,823
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/дл	343,5 [331-349]	340 [334-247]	0,819
Ширина распределения эритроцитов, %	14,0 [13,1-14,7]	13,8 [13,2-15,0]	0,552
Лейкоциты, $10^9/л$	8,0±1,8, 8,2 [6,4-9,0]	7,8±1,7, 7,7 [6,6-9,1]	0,526
Нейтрофилы, $10^9/л$	5,3±1,4, 5,1 [4,3-6,2]	4,9±0,9, 4,9 [4,3-5,5]	0,124
Лимфоциты, $10^9/л$	1,7 [1,3-2,2]	1,6 [1,2-2,1]	0,428
Моноциты, $10^9/л$	0,49 [0,39-0,60]	0,56 [0,48-0,67]	0,051
Эозинофилы, $10^9/л$	0,11 [0,05-0,20]	0,13 [0,11-0,21]	0,213
Базофилы, $10^9/л$	0,03 [0,02-0,04]	0,03 [0,02-0,04]	0,452
Тромбоциты, $10^9/л$	222±62,9, 225 [176-268]	247,1±67,6, 241 [195-292]	0,082
КФК-МВ, Ед/л	14,6±3,2, 14,4 [12,3-16,3]	15,7±4,9, 15,6 [12,3-19,8]	0,218
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 [3,0-5,7]	3,9 [3,2-4,9]	0,499
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,2-2,2]	1,3 [1,0-1,8]	0,205
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,5 [1,7-3,8]	2,5 [1,9-2,9]	0,613
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9-1,2]	1,0 [0,9-1,3]	0,730
Общий белок, г/л	65,8±6,0, 65,7 [60,9-69,6]	64,3±6,2, 63,5 [60,3-67,4]	0,258
Глюкоза, ммоль/л	9,0 [6,6-11,4]	7,8 [6,2-9,8]	0,229
Мочевина, ммоль/л	6,9 [5,4-7,9]	6,7 [5,9-9,4]	0,361
АЛТ, Ед/л	19,9 [14,0-34,5]	21,2 [16,0-37,8]	0,350
АСТ, Ед/л	19,9 [15,5-33,8]	20,9 [17,3-36,1]	0,359
Общий билирубин, мкмоль/л	10,7 [7,7-13,8]	13,3 [9,5-18,8]	0,065
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,1 [1,4-3,1]	3,2 [2,0-4,5]	0,047
Креатинин, мкмоль/л	97,1 [86,8-122,0]	101,3 [86,3-125,1]	0,573
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	61,9±20,1, 58,3 [46,9-77,3]	60,1±20,7, 59,6 [45,1-69,3]	0,691
Гемодинамические параметры			
САД, мм рт.ст.	134,4±17,6, 136,5 [120,0-152,0]	131,5±15,1, 133,0 [122,0-142,0]	0,416
ДАД, мм рт.ст.	79,6±9,9, 79,0 [72,0-87,0]	77,5±9,3, 78,0 [70,0-84,0]	0,337
ЧСС, уд./мин	72,3±8,0, 70,0 [65,0-78,0]	72,0±8,2, 72,5 [66,0-80,0]	0,883
Визит 2			
Лабораторные данные			
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,5±0,5, 4,6 [4,2-4,9]	4,5±0,7, 4,7 [4,1-4,9]	0,963
Гемоглобин, г/л	133,1±18,5, 134,5 [124,0-143,0]	133,8±15,9, 138,0 [121,0-145,0]	0,850
Гематокрит, %	39,4±5,2, 39,4 [36,4-41,9]	39,9±5,3, 40,8 [35,8-42,9]	0,713
Средний объем эритроцита, фл	86,7±6,6, 87,7 [84,3-91,1]	87,8±4,7, 88,1 [86,1-90,7]	0,645
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, г/дл	30,2 [28,4-31,2]	30,0 [28,9-31,0]	0,865
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/дл	340,0 [332,0-344,0]	338,5 [334,0-345,0]	0,900

Таблица 1. Продолжение

Демографическая характеристика			
	Группа пациентов, получающих буферную форму АСК (n=42)	Группа пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (n=42)	p
Ширина распределения эритроцитов, %	14,0 [13,1-14,7]	13,7 [13,1-15,0]	0,734
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,3±1,5, 7,3 [6,1-8,5]	7,4±1,4, 7,2 [6,1-8,5]	0,947
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	4,6±1,1, 4,9 [3,9-5,2]	4,6±0,9, 4,9 [3,9-5,2]	0,845
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,7 [1,3-2,0]	1,5 [1,2-1,9]	0,188
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,49±0,16, 0,49 [0,37-0,60]	0,58±0,20, 0,56 [0,45-0,74]	0,024
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,13 [0,07-0,22]	0,18 [0,10-0,26]	0,107
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,03 [0,02-0,04]	0,03 [0,02-0,05]	0,084
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	227,8±68,4, 226,5 [189,0-254,0]	245,8±66,9, 244,0 [207,0-284,0]	0,226
КФК-МВ, Ед/л	13,5±2,4, 13,3 [12,2-14,6]	14,9±3,9, 15,5 [12,4-17,8]	0,048
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 [3,0-5,4]	3,9 [3,2-4,9]	0,651
Триглицериды, ммоль/л	1,3 [1,1-2,1]	1,3 [1,0-1,8]	0,413
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,4 [1,8-3,7]	2,4 [1,8-2,8]	0,610
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9-1,3]	1,1 [0,9-1,3]	0,508
Общий белок, г/л	64,9±4,8, 64,3 [61,2-68,6]	64,0±4,5, 62,6 [61,1-65,7]	0,331
Глюкоза, ммоль/л	7,8 [6,2-8,7]	7,1 [6,2-8,3]	0,141
Мочевина, ммоль/л	6,4 [5,4-6,9]	6,5 [5,8-8,6]	0,227
АЛТ, Ед/л	16,6 [12,5-23,4]	18,0 [14,4-26,7]	0,336
АСТ, Ед/л	16,2 [12,6-22,0]	16,5 [12,5-22,0]	0,996
Общий билирубин, мкмоль/л	9,4 [6,9-11,7]	10,8 [8,7-15,5]	0,042
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,8 [1,2-2,7]	2,4 [1,6-3,7]	0,037
Креатинин, мкмоль/л	89,5 [80,0-97,0]	95,2 [85,0-115,0]	0,084
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,8±17,7, 67,2 [55,6-78,0]	63,5±19,6, 63,7 [47,0-77,2]	0,296
Гемодинамические параметры			
САД, мм рт.ст.	131,4±14,9, 133,0 [122,0-142,0]	128,1±13,0, 129,0 [118,0-136,0]	0,274
ДАД, мм рт.ст.	79,6±8,1, 77,0 [75,0-85,0]	77,8±8,6, 78,0 [72,0-84,0]	0,313
ЧСС, уд./мин	71,0±7,8, 70,0 [64,0-78,0]	70,2±7,7, 70,0 [65,0-76,0]	0,615

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АСК — ацетилсалициловая кислота, АСТ — аспартатаминотрансфераза, БАП — баллонная ангиопластика, ББ — бета-адреноблокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, ЗПА — заболевание периферических артерий, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ, КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, ППТ — площадь поверхности тела, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЯБЖ — язвенная болезнь желудка, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9).

приема АСК и датой окончания исследования и промежуток между началом и окончанием исследования. Оценка статистически значимых различий кривых выживаемости проводилась с помощью log-rank-теста. На основании показателей выживаемости по каждому исследованию были построены графические изображения — кривые выживаемости. Также интерес исследователей представляла дополнительная подгруппа — пациенты не ответчики на стандартные низкие дозы АСК по сравнению с пациентами ответчиками на стандартную низкую дозу АСК по данным теста VerifyNow Aspirin Test. Промежуточный анализ выполнялся один раз, после которого было решено

досрочно прекратить исследования из-за выявления значимых межгрупповых различий.

Результаты

В период с 28 февраля 2024г по 17 мая 2024г 200 пациентов прошли скрининг и 84 пациента были успешно включены в исследование, из них 42 получали кишечнорастворимую форму АСК (Тромбо АСС® 100 мг/сут., n=21; Аспирин® Кардио 100 мг/сут., n=21) и 42 получали буферную форму АСК, которая всасывается в желудке (Кардиомагнил 75 мг/сут.), все пациенты находились 90 дней после подписания информированного согласия под наблюдением (рис. 1).

Таблица 2

Характеристика тромбоцитарного звена пациентов в зависимости от принимаемой формы АСК (n=84)

	Группа пациентов, получающих буферную форму АСК (n=42)	Группа пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (n=42)	p
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	222±62,9, 225 [176-268]	247,1±67,6, 241 [195-292]	0,082
Ширина распределения тромбоцитов по объему, %	16,4 [16,2-16,7]	16,2 [15,9-16,4]	0,448
Тромбокрит, %	0,227±0,067, 0,239 [0,179-0,275]	0,247±0,060, 0,241 [0,203-0,285]	0,156
Средний объем тромбоцитов в крови, фл	10,2±1,3, 10,4 [9,5-11,0]	10,0±0,9, 10,0 [9,4-10,5]	0,410
VerifyNow Aspirin Test			
Степень активности тромбоцитов, ARU	412,5 [384,0-467,0]	451,0 [381,0-543,0]	0,182
Частота ВОРТ на фоне приема АСК, n (%)	3 (7,1)	10 (23,8)	0,035

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ВОРТ — высокая остаточная реактивность тромбоцитов, ARU — aspirin reaction units.

Таблица 3

Частота ответа на терапию АСК по данным СТА на агрегометре Solar 2110 при стимуляции арахидоновой кислотой 1 ммоль/л (1 мМ), в зависимости от принимаемой формы АСК (n=84)

	Группа пациентов, получающих буферную форму АСК (n=42)	Группа пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (n=42)	p
Полное отсутствие ответа на терапию АСК, n (%)	7 (17)	12 (29)	0,207
Сниженный ответ на терапию АСК, n (%)	8 (19)	9 (21)	0,786
Отсутствие ответа на терапию АСК + сниженный ответ на терапию АСК, n (%)	15 (36)	21 (50)	0,196
Ожидаемый ответ на терапию АСК, n (%)	27 (64)	21 (50)	0,196

Сокращение: АСК — ацетилсалициловая кислота.

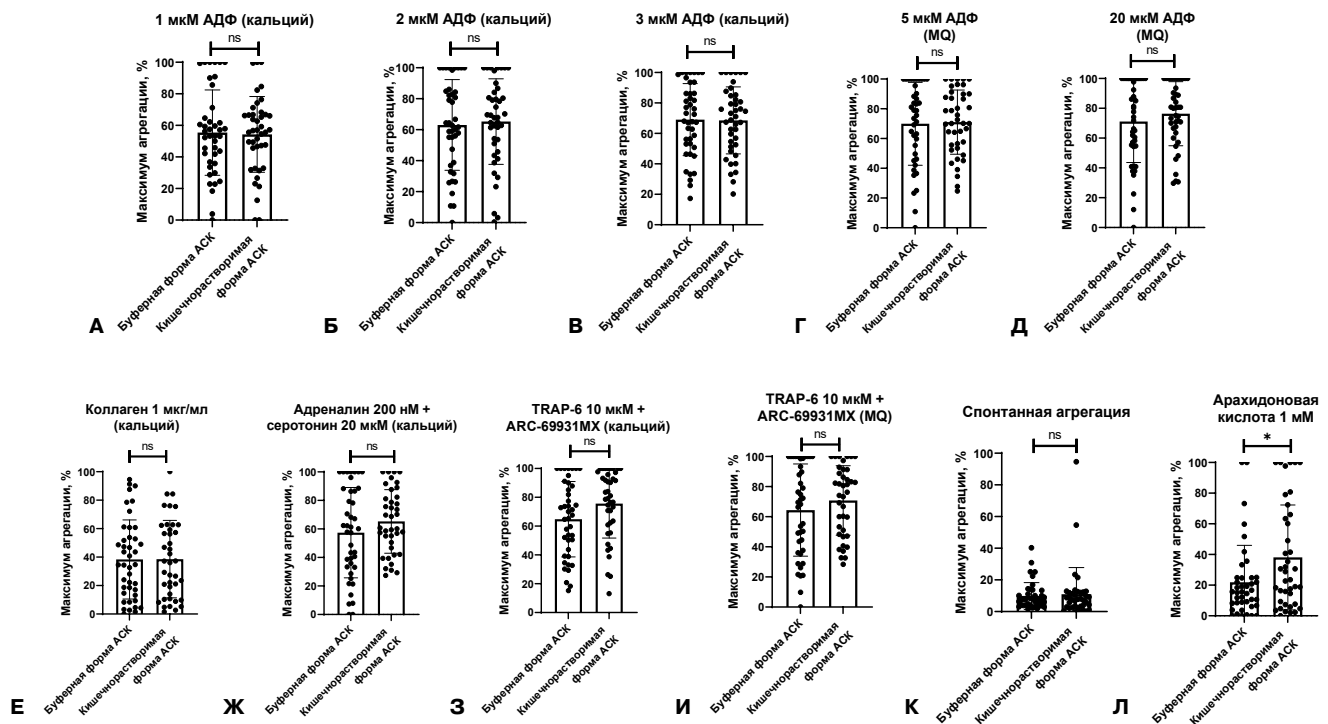


Рис. 2. СТА на агрегометре Solar AP 2110. Максимум агрегации тромбоцитов.

Примечание: в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя максимума агрегации тромбоцитов (измеряется в %) выявил следующие различия: Л — при стимуляции тромбоцитов арахидоновой кислотой в концентрации 1 ммоль/л в присутствии ионов кальция в группе буферной АСК показатель значимо снижен относительно группы кишечнорастворимой АСК.

БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, * — $p < 0,05$.

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

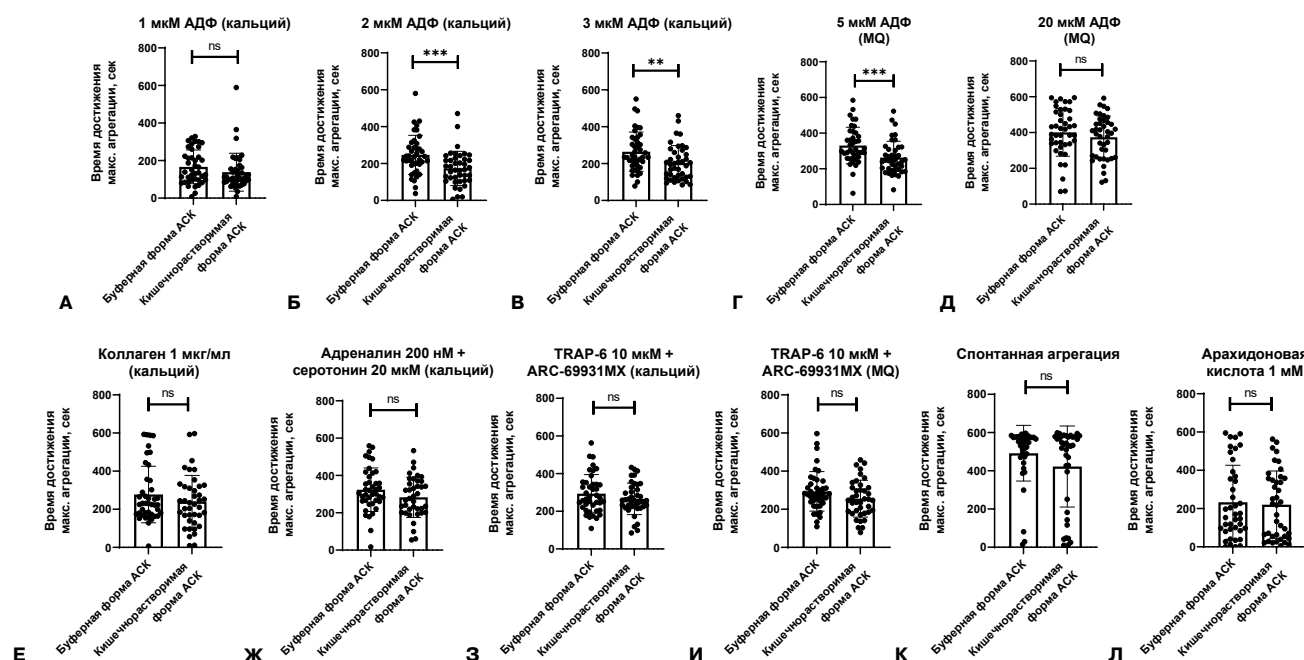


Рис. 3. СТА на агрегометре Solar AP 2110. Время достижения максимума агрегации тромбоцитов.

Примечание: в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя время достижения максимума агрегации тромбоцитов (измеряется в секундах) выявил следующие различия:

Б, В, Г — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрациях 2 мкмоль/л, 3 мкмоль/л в присутствии ионов кальция и 5 мкмоль/л без присутствия ионов кальция группе буферной АСК показатель значимо повышен относительно группы кишечнорастворимой АСК.

БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

Набор в исследование был остановлен 17 мая 2024г в связи с более значительной, чем ожидалось, разницей выявления первичной конечной точки между группами на основании промежуточного анализа.

На момент окончания набора пациентов в исследование заключительный визит не был завершён ни у одного из пациентов. Клинико-демографическая характеристика представлена в таблице 1. Данные обо всей популяции в целом приведены в Приложении, в таблице 3. Всего 84 пациента, средний возраст составил $68,9 \pm 10,2$ лет, 50 (59,5%) мужчин, 34 (40,5%) женщины, 1 пациент (1,2%) был монголоидной расы, остальные 83 пациента — европеоидной (98,8%).

Первичная конечная точка (частота развития ВОРТ на фоне приема АСК) по данным клинического теста VerifyNow Aspirin Test, где было установлено увеличенное светопропускание в единицах ARU > 550 , наблюдалась у 3 пациентов (7%) в группе буферной формы АСК, что было достоверно ниже частоты выявления ВОРТ на фоне АСК в группе, получающей кишечнорастворимую форму АСК, которая наблюдалась у 10 пациентов (24%), ($p = 0,035$), т.е. частота развития ВОРТ на 22% чаще встречалась в группе пациентов, получающих кишечнораствори-

мую форму АСК. Все данные, характеризующие тромбоциты в зависимости от принимаемой формы АСК, представлены в таблице 2.

При дополнительном анализе (логит-регрессия), на основании полученных данных по первичной конечной точке, было выявлено, что факторами, ассоциированными с развитием ВОРТ на фоне АСК, в исследовании были: кишечнорастворимая форма АСК (ОШ 7,02; 95% ДИ: 1,10-2,36; $p = 0,013$), индекс Чарльсон (ОШ 1,54; 95% ДИ: 1,12-2,12; $p = 0,009$) и ширина распределения эритроцитов (ОШ 1,32; 95% ДИ: 1,02-1,72; $p = 0,038$) (для модели из трех предикторов — площадь под кривой 0,8597). При этом пороговое значение для индекса Чарльсон составило 8,7 балла, а для ширины распределения эритроцитов пороговое значение составило 16% (см. Приложение, рис. 2), т.е. выше полученных значений увеличивался шанс развития ВОРТ на фоне АСК. Полная клинико-демографическая характеристика, лекарственная терапия и лабораторные параметры популяции пациентов не ответчиков на стандартные низкие дозы АСК, а также корреляционный анализ взаимосвязей степени активности тромбоцитов на фоне приема АСК представлены в Приложении, в таблицах 3-6.

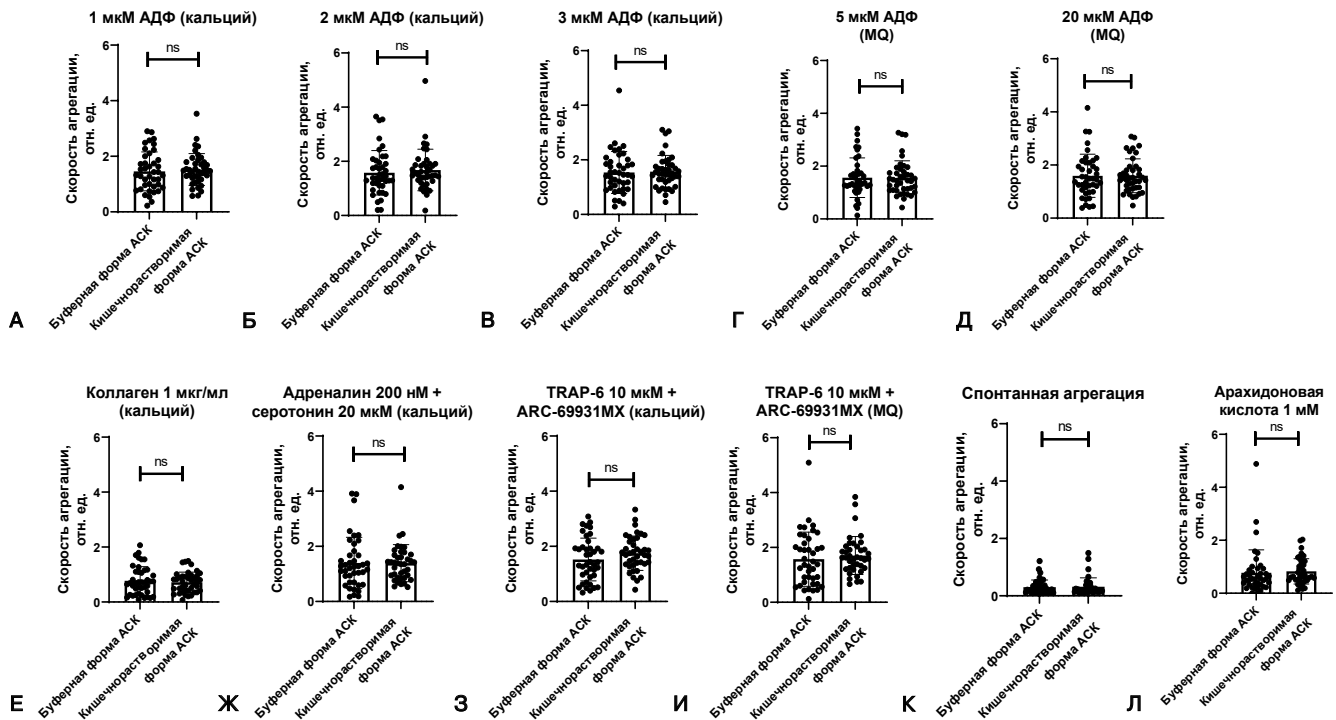


Рис. 4. СТА на агрегометре Solar AP 2110. Скорость агрегации тромбоцитов.

Примечание: в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя скорость агрегации тромбоцитов (измеряется в относительных единицах) не выявил различия между группами.

БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (МГ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие.

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

Результаты по вторичной конечной точке — развитие ВОРТ на фоне приема АСК по данным СТА на агрегометре Solar 2110 по ответу на стимуляцию арахидоновой кислотой (значение максимума агрегации $\geq 20\%$ и необратимый характер агрегационной кривой считалось полным отсутствием ответа на терапию АСК, максимум агрегации от 10 до 20% и обратимый характер агрегационной кривой считался сниженным ответом на терапию АСК) представлены в таблице 3.

По данным СТА при стимуляции арахидоновой кислотой частота отсутствия/сниженного/отсутствия+сниженного ответа на терапию АСК была ниже в группе пациентов, получающих буферную форму АСК (17% vs 29%, 19% vs 21%, 36% vs 50%), однако найденные различия не имели статистической достоверности (табл. 3). По данным СТА было выявлено, что агрегация тромбоцитов в ответ на стимуляцию арахидоновой кислотой у пациентов с кишечнорастворимой формой АСК по показателю максимума агрегации тромбоцитов была достоверно выше, чем в группе пациентов с буферной формой АСК (рис. 2). В ответ на стимуляцию АДФ в концентрациях 2 мкмоль/л (2 мкМ), 3 мкмоль/л (3 мкМ),

5 мкмоль/л (5 мкМ) агрегаты у пациентов с буферной формой АСК формировались медленнее (было выше время образования агрегатов (рис. 3)), при этом скорость агрегации тромбоцитов, рассчитанная как максимальное значение тангенса угла наклона кривой агрегации, значимо между группами не различалась (рис. 4). Агрегаты в ответ на стимуляцию АДФ в концентрациях 2 мкмоль/л (2 мкМ), 3 мкмоль/л (3 мкМ), 5 мкмоль/л (5 мкМ) у пациентов с буферной формой АСК были более стабильны (разваливались к 10-й минуте реже, индекс необратимости в данной группе ближе к единице) (рис. 5). Агрегация тромбоцитов в ответ на стимуляцию TRAP-6 в концентрации 10 мкмоль/л в присутствии ингибитора рецептора к АДФ P2Y₁₂ — ARC-69931MX у пациентов с буферной формой АСК по показателю площадь под кривой была достоверно ниже (рис. 6).

При анализе полученных данных по частоте отсутствия/сниженного/отсутствия+сниженного ответа на терапию АСК по результатам СТА и ее связи с клинико-демографическими данными показано, что во всех группах, не соответствующих ожидаемому ответу на терапию АСК, уровень гликированного гемоглобина был выше и реже назначался метформин,

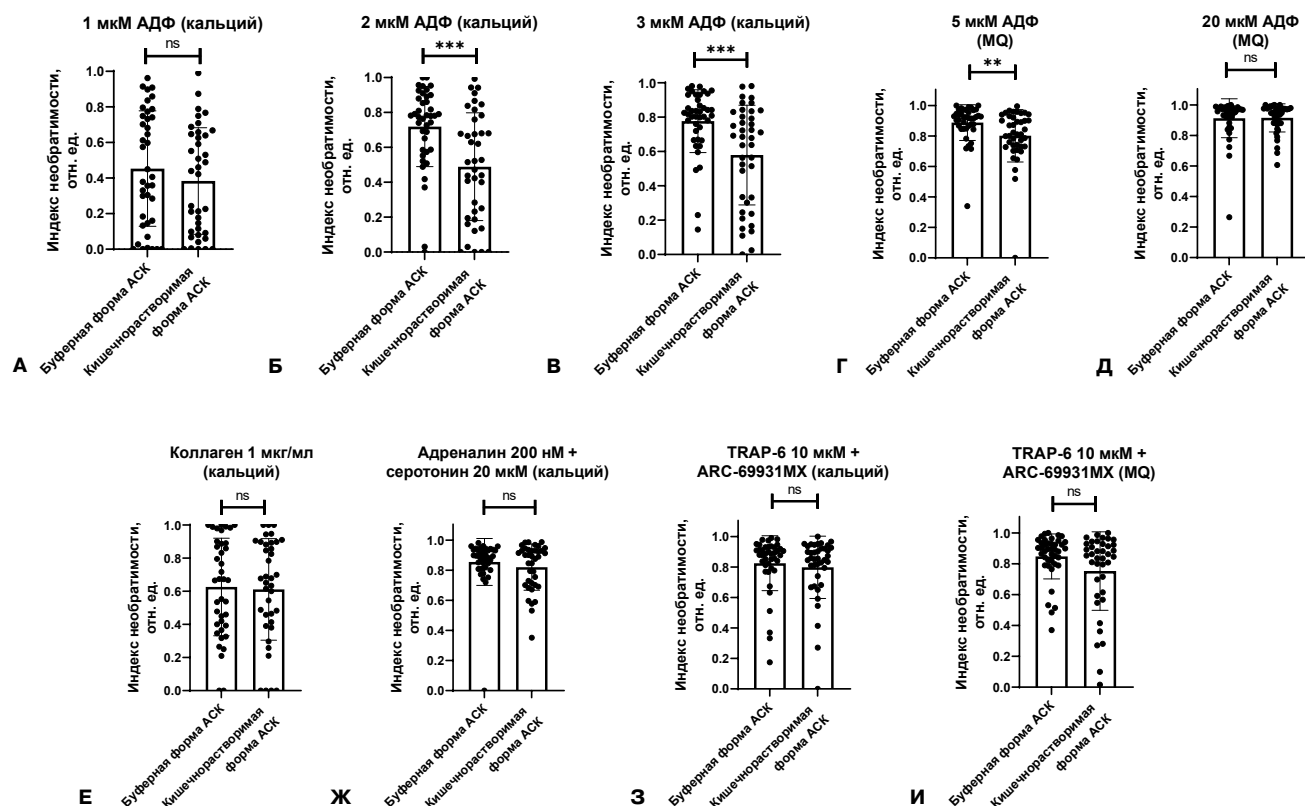


Рис. 5. СТА на агрегометре Solar AP 2110. Индекс необратимости агрегации тромбоцитов.

Примечание: в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя индекс необратимости агрегации тромбоцитов (измеряется в относительных единицах) выявил следующие различия:

Б, В, Г — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрациях 2 ммоль/л, 3 ммоль/л в присутствии ионов кальция и 5 ммоль/л без присутствия ионов кальция группе буферной АСК показатель значимо повышен относительно группы кишечнорастворимой АСК.

Богатая тромбоцитами плазма активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

уровень триглицеридов и общего белка в сыворотке крови в группе отсутствия ответа на терапию АСК был ниже, а уровень лейкоцитов и моноцитов выше, по остальным параметрам группы не различались (Приложение, табл. 7, 9). Полная клинико-демографическая характеристика, лекарственная терапия и лабораторные параметры популяции пациентов, отвечающих и не отвечающих на стандартные низкие дозы АСК, представлены в Приложении, в таблицах 7-9. Анализ параметров агрегометрии в зависимости от ответа на терапию АСК представлен в Приложении на рисунках 3-7.

При анализе данных частоты развития тромбоцических (ишемических) событий любой локализации за период наблюдения 90 дней было получено: у 1 (2,4%) пациента из группы кишечнорастворимой формы АСК было зарегистрировано тромбоцическое (ишемическое) событие (острый тромбоз подколенной артерии с развитием гангрены и последующей

ампутацией), что выше чем в группе буферной формы АСК (тромботические (ишемические) события в данной группе не регистрировались), но различия недостоверны ($p=0,314$). Частота госпитализаций по любому поводу за период наблюдения 90 дней в группе буферной формы АСК составила 7,1% ($n=3$), что ниже, чем в группе кишечнорастворимой формы АСК — 16,7% ($n=7$), но различия недостоверны ($p=0,178$). За 90 дней наблюдения ни в одной группе ни один пациент не умер. Частота комбинированной конечной точки (любое тромбоцическое (ишемическое) событие любой локализации + госпитализация по любой причине + летальный исход) за период наблюдения 90 дней в группе буферной формы АСК составила 7,1% ($n=3$), что ниже, чем в группе кишечнорастворимой формы АСК, — 16,7% ($n=7$), но различия недостоверны ($p=0,178$). Кривые выживаемости Каплана-Мейера представлены на рисунках 7, 8.

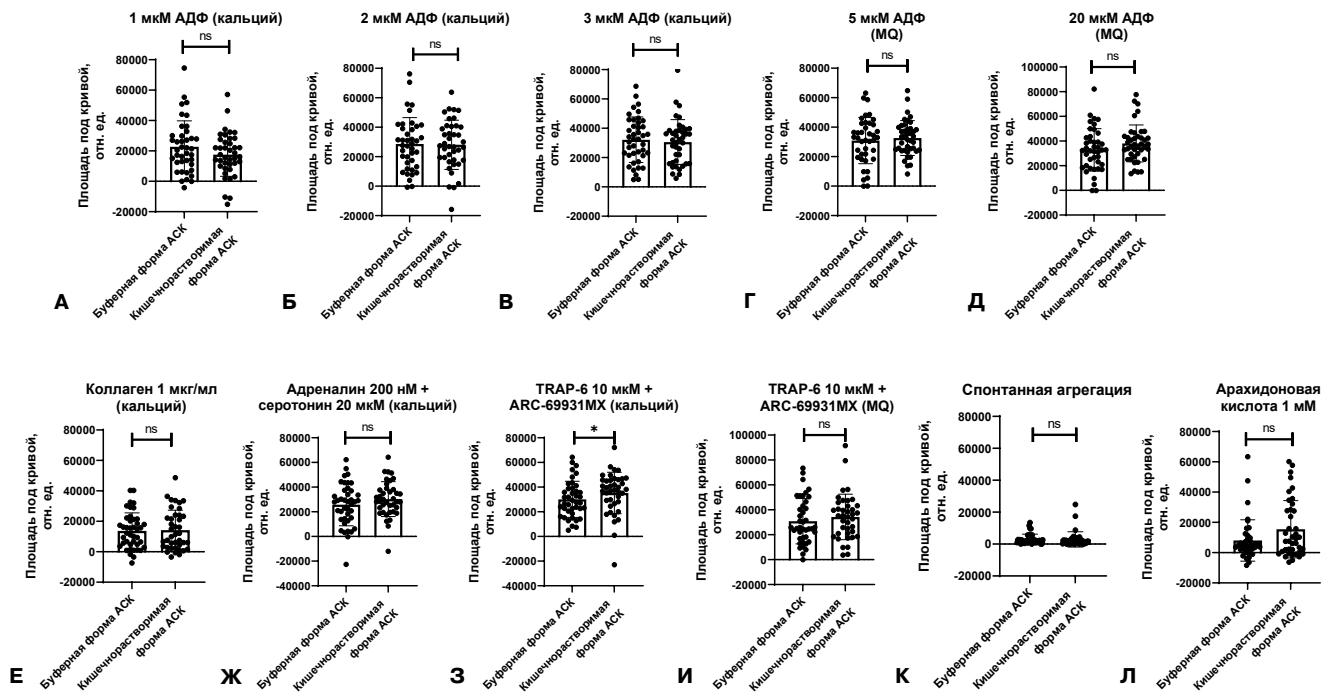


Рисунок 6. СТА на агрегометре Solar AP 2110. Площадь под кривой.

Примечание: в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя площадь под кривой (измеряется в относительных единицах) выявил следующие различия:

З — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 в концентрации 10 мкмоль/л в присутствии ингибитора рецептора к АДФ $P2Y_{12}$ — ARC-69931MX в группе буферной АСК показатель значимо повышен относительно группы кишечнорастворимой АСК.

БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (МГ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, * — $p < 0,05$.

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

При анализе частоты развития тромботических (ишемических) событий любой локализации за период наблюдения 90 дней в зависимости от наличия/отсутствия ответа на терапию АСК было получено: у 1 (7,7%) пациента из группы не ответчиков на АСК было зарегистрировано тромботическое (ишемическое) событие (острый тромбоз подколенной артерии с развитием гангрены и последующей ампутацией), что выше чем в группе ответчиков на АСК (тромботические (ишемические) события в данной группе не регистрировались), различия достоверны ($p=0,019$). Частота госпитализаций по любому поводу за период наблюдения 90 дней в группе не ответчиков на АСК составила 23,1% ($n=3$), что выше, чем в группе ответчиков на АСК — 9,9% ($n=7$), но различия недостоверны ($p=0,176$). За 90 дней наблюдения ни в одной группе ни один пациент не умер. Частота комбинированной конечной точки (любое тромботическое (ишемическое) событие любой локализации + госпитализация по любой причине + летальный исход) за период наблюдения 90 дней в группе не ответчиков на АСК составила 23,1% ($n=3$), что выше, чем в группе ответчиков на АСК — 9,9% ($n=7$), но различия недо-

стоверны ($p=0,176$). Кривые выживаемости Каплана-Мейера представлены в Приложении на рисунке 8.

Частота возникновения НЯ, связанных с лечением той или иной формой АСК, представлена в Приложении в таблице 10. НЯ до 90-го дня наблюдались у 10 (23,8%) пациентов из 42 пациентов в группе буферной формы АСК и у 19 (45,2%) пациентов из 42 пациентов в группе кишечнорастворимой формы АСК (разница между группами была достоверной — $p=0,039$). Наиболее часто наблюдаемыми НЯ были диспепсия у 2 (4,8%), кровоточивость десен у 2 (4,8%), головокружение у 2 (4,8%), декомпенсация хронической сердечной недостаточности у 2 (4,8%) пациентов из 42 пациентов в группе буферной формы АСК и декомпенсация хронической сердечной недостаточности у 3 (7,1%), диспепсия у 2 (4,8%), спонтанные гематомы у 2 (4,8%), шум в ушах у 2 (4,8%) пациентов из 42 пациентов в группе кишечнорастворимой АСК (рис. 9; Приложение, табл. 11). При этом частота развития геморрагических осложнений у пациентов со стабильной ИБС и СД2 при приеме буферной формы АСК и кишечнорастворимой формы АСК составила 3 (7,1%) и 4 (9,5%), соответственно ($p=0,693$). СНЯ

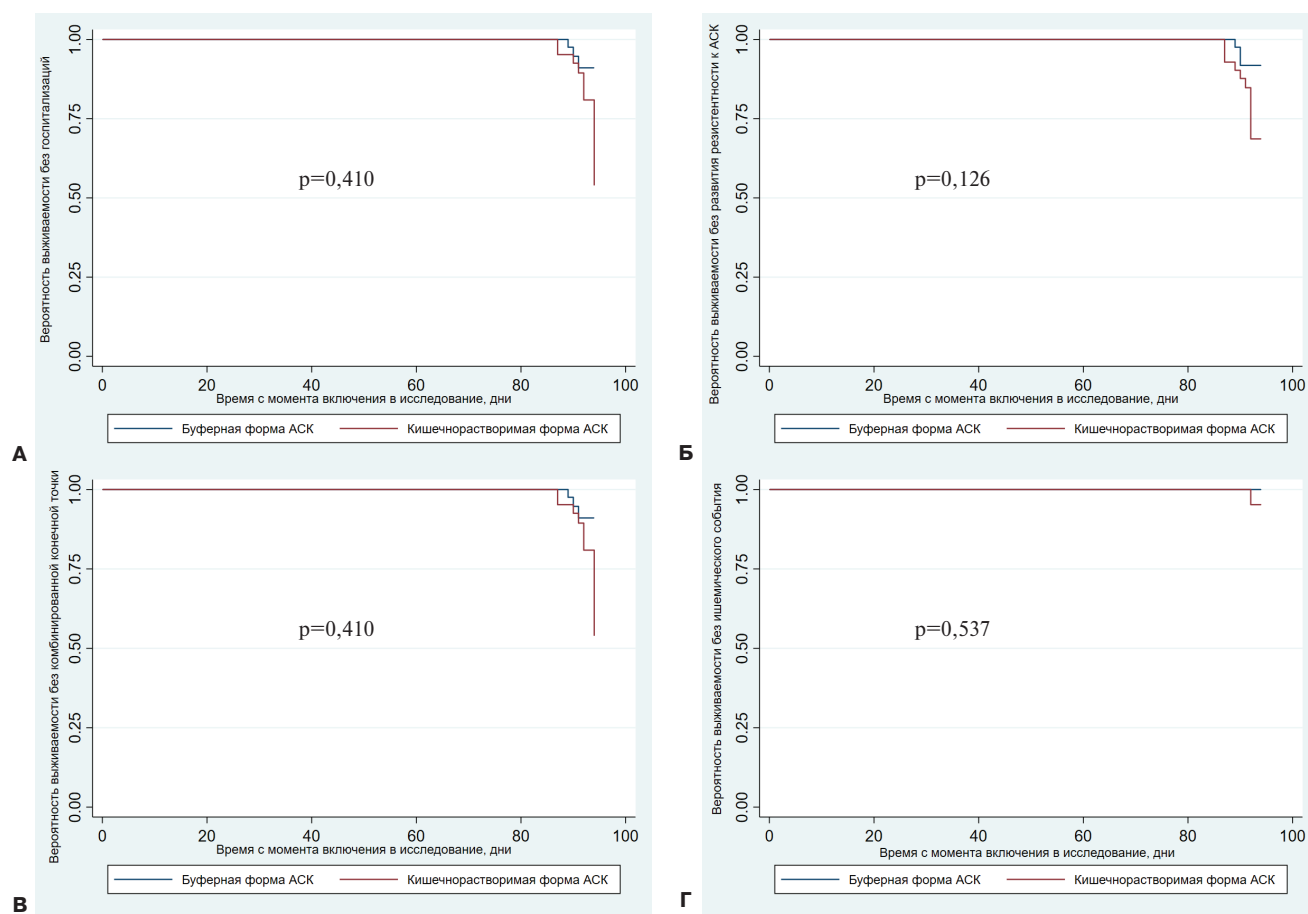


Рис. 7. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной бессобытийной выживаемости для госпитализаций по любому поводу. (А) для отсутствия ответа на терапию АСК, (Б) для развития комбинированной конечной точки (тромботическое (ишемическое) событие + госпитализация по любому поводу + летальность по любому поводу), (В) для развития тромботического (ишемического) события, (Г) от момента включения в исследование до 90-го дня наблюдения.

Сокращение: АСК — ацетилсалициловая кислота.

наблюдались у 3 (7,1%) пациентов в группе буферной формы АСК и у 7 (16,7%) пациентов в группе пациентов с кишечнорастворимой формой АСК (разница между группами недостоверна — $p=0,178$).

Обсуждение

АСК в настоящее время является основным препаратом для профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями и остается самым часто назначаемым антитромбоцитарным препаратом в мире [37]. Несмотря на то, что существуют разные формы АСК (простая желудочная форма, форма в оболочке (кишечнорастворимая), желудочная форма с антацидом (буферная) и липидная форма с модифицированным высвобождением (PL2200)), предпочтительное применение тех или иных форм долгое время не было подтверждено надежными доказательствами. Тем не менее знание о связи АСК с развитием желудочно-кишечных кровотечений и ряд некрупных исследований, проведенных более 20 лет назад [38-46], привели к тому, что в восприятии многих практику-

ющих врачей сложился устойчивый паттерн о наиболее безопасной форме АСК той, которая содержит кишечнорастворимую оболочку. В то же время последние два десятилетия постепенно накапливались данные о явлении "аспиринорезистентности", её возможных причинах, распространенности, прогностическом значении, потенциальных путях преодоления [20, 26, 29, 47-50], хотя некоторые эксперты и считают данный термин некорректным в контексте того, что под лекарственной устойчивостью (резистентностью) обычно понимают потерю эффективности лекарственного препарата даже при увеличении дозы, в случае же с АСК степень реакции на лекарственный препарат может зависеть от формы и дозы АСК и в таком случае более корректным термином был бы термин "препарат с выраженной межиндивидуальной вариабельностью" [51], также иногда данное явление называют "псевдорезистентностью" [52].

Одной из возможных причин отсутствия ответа на низкие дозы АСК, которые применяются для профилактики сердечно-сосудистых событий, обсуждалась в т.ч. сниженная биодоступность кишечнораствори-

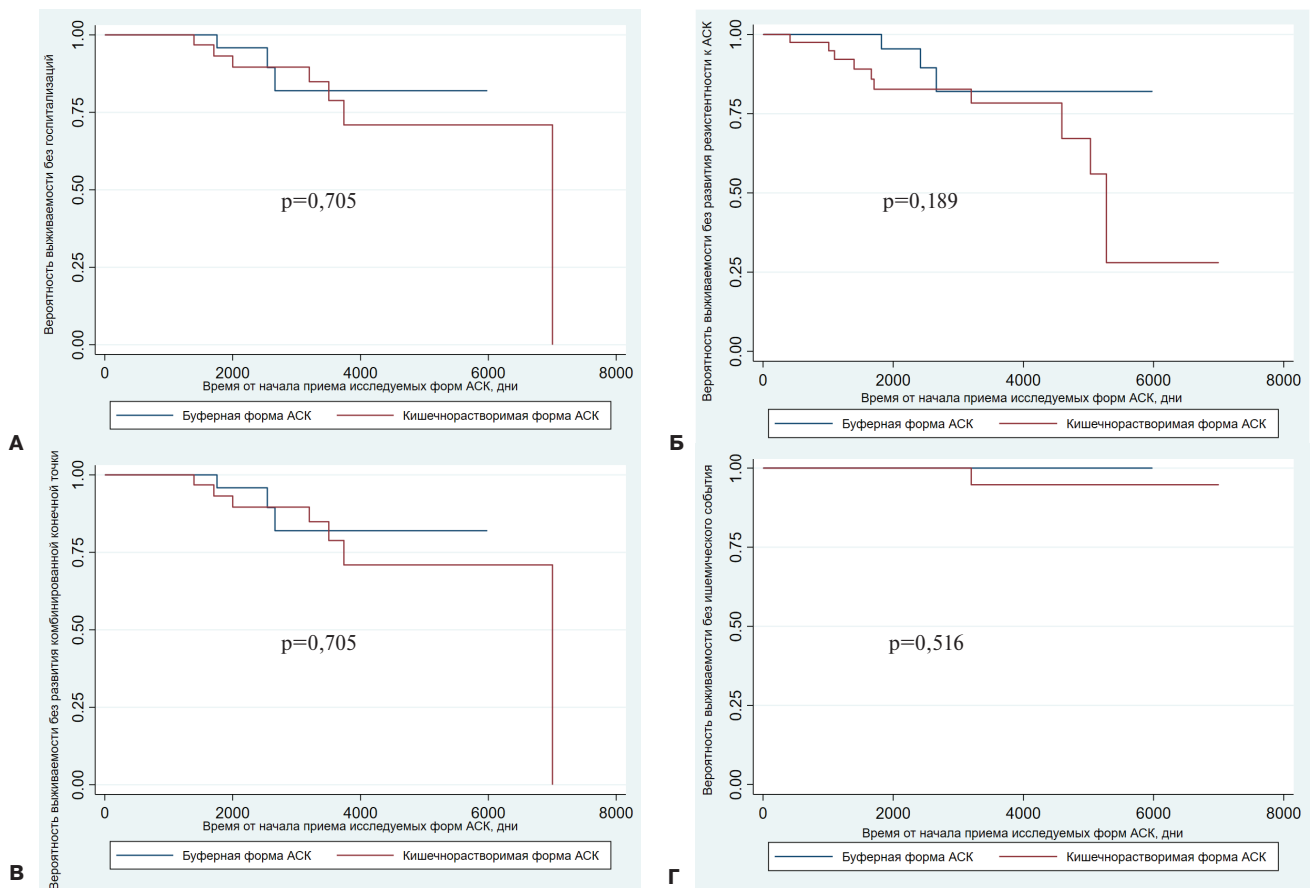


Рис. 8. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной бессобытийной выживаемости для госпитализаций по любому поводу. (А) для отсутствия ответа на терапию АСК, (Б) для развития комбинированной конечной точки (тромботическое (ишемическое) событие + госпитализация по любому поводу + летальность по любому поводу), (В) для развития тромботического (ишемического) события, (Г) от момента начала приема АСК в той форме, которая интересовала врачей-исследователей до 90-го дня наблюдения.

Сокращение: АСК — ацетилсалициловая кислота.

мой формы АСК в определенных группах пациентов, результатом данных обсуждений Европейским обществом кардиологов были 2 документа в 2018 и 2024гг [30, 31], в которых упоминалось, что пациентам с индексом массы тела $>35 \text{ кг/м}^2$ или массой $>120 \text{ кг}$ предпочтительнее назначение АСК без оболочки или смена режима назначения АСК с однократного на двухкратный, в 2024г эта информация также появилась в клинических рекомендациях Минздрава России по стабильной ИБС [53]. Однако в группе пациентов с СД2, которая характеризуется повышенной реактивностью тромбоцитов и известным снижением фармакодинамической реакции на АСК по сравнению с лицами, не страдающими диабетом, таких рекомендаций нет.

Под "резистентностью к АСК" (отсутствием ответа на АСК) понимают или "клиническую резистентность", при которой у пациента, получающего стандартную дозу АСК 75-100 мг в стандартном режиме (однократный прием), развивается сердечно-сосудистое событие [54], или "лабораторную резистентность", при которой у пациента, получающего

стандартную дозу АСК 75-100 мг в стандартном режиме (однократный прием), не получают ожидаемого результата лабораторных тестов: нет увеличения времени кровотечения, снижения синтеза тромбоксана А2 или подавления агрегации тромбоцитов [20, 26, 47-50]. В проведенном исследовании первичной конечной точкой являлась "лабораторная резистентность", выявленная по данным клинического теста VerifyNow Aspirin test. По результатам выполненного исследования, куда были включены взрослые пациенты обоего пола с установленным диагнозом стабильной ИБС и СД2 и которые до включения в исследование получали АСК, было выявлено отсутствие ответа на терапию АСК у 15,5% пациентов (13 из 84 обследованных), что подтверждает высокую частоту данного явления и соответствует литературным источникам, которые публиковали частоту 15-60% [20-24, 55-58].

Исследование КАСКАД было разработано для того, чтобы проверить гипотезу, является ли буферная форма АСК, которая всасывается в желудке, более



Рис. 9. НЯ, которые регистрировались у пациентов, включенных в исследование, с момента подписания информированного согласия до 90-го дня наблюдения.
Сокращение: АСК — ацетилсалициловая кислота.

эффективной у пациентов с СД2 и стабильной ИБС по сравнению с кишечнорастворимой формой по воздействию на агрегацию тромбоцитов, может ли она уменьшить количество пациентов, не отвечающих на стандартную низкую дозу АСК в этой группе, безопасна ли она и может ли оказывать влияние на прогноз. Так, по результатам исследования пациенты с ИБС и СД на 22% чаще отвечали на терапию Кардиомагнилом 75 мг по сравнению с кишечнорастворимой формой аспирина 100 мг (Тромбо АСС®/Аспирин® Кардио). Однако, т.к. исследование было запланировано наблюдательное, а не интервенционное с перекрестной сменой формы АСК у одного и того же пациента, у которого было выявлено отсутствие ответа на стандартную низкую дозу АСК, то на основании полученных данных можно констатировать, что не ответчики на стандартную низкую дозу АСК были выявлены в обеих группах с любой формой АСК, однако в группе с кишечнорастворимой формой АСК достоверно чаще (10 (23,8%) vs 3 (7,1%) пациентов, $p=0,035$). По данным исследования Bhatt DL, et al. [59], частота не ответчиков на стандартные низкие дозы АСК составила 15,8% для простой желудочной формы АСК, 8,1% для липидной формы АСК (PL2200) и 52,8% для кишечнорастворимой формы АСК ($p<0,001$ для обоих сравнений по сравнению с кишечнорастворимой АСК; $p=0,30$ для сравнения между простой желудочной формой АСК и PL2200). Таким образом, в группе пациентов, получающих АСК в кишечнорастворимой оболочке, частота отсутствия лабораторного ответа на АСК самая высокая по сравнению с другими формами АСК, что

подтверждается и данными выполненного исследования. А при проведении регрессионного анализа было получено, что наличие кишечнорастворимой оболочки увеличивает шанс развития нечувствительности к стандартной низкой дозе АСК.

Отсутствие лабораторного ответа на терапию АСК может определяться двумя основными методами: оценкой агрегации тромбоцитов и оценкой синтеза тромбосана A2. В настоящий момент ни один тест для определения оценки эффективности ответа на АСК не является "золотым стандартом" и каждый тест имеет как преимущества, так и серьезные ограничения к применению и по данным литературы результаты различных тестов могут не совпадать между собой [52]. Несмотря на это, по мнению некоторых авторитетных экспертов (Clerici B, et al. [60]), наиболее точным методом изучения ответа на АСК является измерение степени снижения синтеза тромбосана A2 путем определения его стабильного метаболита тромбосана B2 в сыворотке крови в специальных контролируемых условиях. В то же время, по мнению других авторитетных экспертов (Cofer LB, et al. [4]), тесты, оценивающие агрегацию тромбоцитов, более доступны и накопили более длительный опыт применения в клинической практике, а их модификации даже рекомендованы экспертами для мониторинга антитромбоцитарной терапии [61]. Авторы исследования при выборе методологии учитывали доступность лабораторных методов в исследовательском центре, опыт команды и опирались на рекомендации экспертов по мониторингу антитромбоцитарной терапии. Результат клинического теста VerifyNow

Aspirin test, учитывая его простоту и быстроту выполнения, а также однозначную интерпретацию полученных значений, был выбран в качестве первичной конечной точки исследования. В дополнение к клиническому тесту VerifyNow Aspirin test, в т.ч. для контроля полученных результатов, было решено вторичной конечной точкой оценивать результаты классической СТА на агрегометре Solar 2110. При проведении СТА было получено, что у пациентов выявляется разная степень ответа на терапию АСК: ответ на терапию АСК мог полностью отсутствовать или быть сниженным, при этом любой ответ, не соответствующий ожидаемому при приеме АСК, был выявлен в обеих группах с любой формой АСК, но чаще в группе пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (50% (n=21) vs 36% (n=15) пациентов, $p=0,196$), но без достоверных различий. Таким образом, оба теста выявляли не ответчиков на терапию АСК, при этом классическая СТА с активацией тромбоцитов арахидоновой кислотой выявила их большее количество и мощности исследования не хватило, чтобы получить достоверные различия. Кроме того, протокол агрегометрии с различными индукторами позволил глубже разобраться в состоянии популяции тромбоцитов и подавления их функции в зависимости от формы АСК: у пациентов, которые получали буферную форму АСК, агрегаты образовывались медленнее по параметру времени достижения максимальной агрегации тромбоцитов, однако данный эффект не был замечен по параметру скорости образования агрегатов. Это может быть связано с методологией расчета, заложенной в формулу скорости образования агрегатов тромбоцитов: она высчитывается как максимум всех мгновенных скоростей на кривой агрегации. Таким образом, несмотря на отсутствие значительных различий в максимальных мгновенных скоростях между группами с разными формами терапии АСК, эффект замедления формирования агрегатов в ответ на АДФ в группе, получавшей буферную форму АСК, был зафиксирован в лабораторных условиях благодаря оценке времени агрегации.

Также было отмечено, что по показателю индекса необратимости агрегаты у пациентов, которые получали буферную форму АСК, были более стабильны при стимуляции разными концентрациями АДФ. Однако, учитывая методику расчета данного параметра, можно заключить, что это свидетельствует лишь о более стабильном состоянии агрегатов на 10-й минуте теста. Связывая этот результат с более медленным формированием агрегатов в ответ на те же индукторы, мы можем предположить, что времени проведения теста могло быть недостаточно для регистрации распада агрегатов, как это было зафиксировано в группе пациентов, получавших кишечнорастворимую форму АСК.

Однако судить о сопоставимости данных обоих тестов и их диагностической ценности сложно и не входило в задачи данного исследования, что, однако, безусловно необходимо сделать в будущих исследованиях.

Помимо "лабораторного ответа на терапию АСК", ключевым результатом подобных исследований должен быть "клинический ответ на терапию АСК" и развитие новых сердечно-сосудистых событий у пациентов, получающих АСК, т.к. известно, что отсутствие ответа на терапию АСК увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий почти в 3 раза в различных популяциях (значительное увеличение риска развития инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых событий и смерти) [28, 29], поэтому клинические исходы также представляли интерес исследователей. Учитывая непродолжительный период исследования (3 мес. наблюдения), стабильный характер пациентов (стабильная ИБС), небольшую популяцию пациентов (один исследовательский центр) — исследователи не ожидали развития большого количества клинических конечных точек, поэтому решено было в качестве вторичной конечной точки оценивать комбинированный показатель, который включал в себя летальность от всех причин, госпитализацию по любой причине; тромботические (ишемические) события любой локализации. Так, было получено, что у пациентов, получающих буферную форму АСК, на 57,5% частота развития комбинированной конечной точки была ниже по сравнению с пациентами, получающими АСК в кишечнорастворимой форме, однако без статистической значимости ($p=0,178$). Несмотря на то, что за 3 мес. наблюдения не ожидалось развития тромботических событий и тромботические события изолированно не планировались конечными точками исследования, у одного пациента с отсутствием ответа на терапию АСК было зафиксировано одно такое событие (ишемия нижней конечности, потребовавшая экстренной госпитализации и последующей ампутации), что оказалось достоверно чаще по сравнению с пациентами, отвечающими на терапию АСК (1 (7,7%) vs 0 (0,0%), $p=0,017$), и данный пациент получал кишечнорастворимую форму АСК.

Кроме эффективности исследуемых препаратов в проведенном исследовании оценивалась также безопасность и переносимость различных форм АСК. Было получено, что на фоне лечения Кардиомагнилом НЯ встречались на 47,3% реже по сравнению с группой, получающей кишечнорастворимую форму аспирина ($p=0,039$), при этом частота СНЯ между группами не различалась.

Ограничения исследования. Главным ограничением исследования стал его неинтервенционный характер и отсутствие перекрестного дизайна, что значительно ослабило значение полученных результатов, однако исследование КАСКАД планировалось

как первый этап изучения данной проблемы и при положительном результате может быть продолжено. Следующим важным ограничением был одноцентровой характер, что ставит под сомнение воспроизводимость полученных результатов, однако полученные данные совпадали с отчетами, которые публикуют авторитетные лаборатории, имеющие опыт как проведения клинических исследований, так и интерпретации значений тестирования функции тромбоцитов, что все таки склоняет исследовательскую команду думать о достаточно верных полученных результатах и также может быть подтверждено/опровергнуто дальнейшими многоцентровыми исследованиями. Проблемы выбора метода исследования функции тромбоцитов, его достоинства и недостатки обсуждались ранее, тем не менее, возможно, в будущих исследованиях для контроля стоит применять не только другой метод оценки агрегации тромбоцитов, но и синтеза тромбосана А2. Еще одним важным пунктом обсуждений исследовательской командой было сравнение разных не только форм АСК, но и доз (75 мг против 100 мг), однако учитывая сложившуюся практику и рекомендательные документы, исследователи посчитали, что "стандартными низкими дозами АСК" может быть выбранный диапазон от 75 до 100 мг. Кроме ограничений дизайна исследования и методологии его выполнения следует отметить, что возможно концептуально следует идти другим путем: вместо изучения эффективности различных форм

АСК, стоит изучать индивидуальные режимы дозирования АСК, учитывая, что основной побочный эффект в виде повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечных кровотечений обусловлен в большей степени системными эффектами, а не местными. Тем не менее проблема биодоступности кишечнорастворимых форм обсуждается достаточно длительное время, а в Российской Федерации кроме буферной формы и кишечнорастворимой формы не зарегистрировано других стандартных низкодозированных (75-100 мг) форм АСК, поэтому в контексте существующей клинической практики данное исследование является актуальным.

Заключение

Исследование КАСКАД показало, что назначение буферной формы АСК, которая всасывается в желудке, в группе пациентов с СД2 может позволить снизить количество пациентов, не отвечающих на АСК в стандартной низкой дозе, что в дальнейшем может привести и к снижению количества значимых клинических событий без потерь в безопасности. Данное утверждение требует подтверждения в проведении интервенционных исследований с перекрестным дизайном.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "Нижфарм". Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Литература/References

1. Stark B, Johnson C, Roth G. Global prevalence of coronary artery: an update from the global burden of disease study. *JACC*. 2024;83(13, Supplement):2320.
2. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021;42(1):113-31. doi:10.1093/eurheartj/ehaa099.
3. Kobalava ZhD, Pisaryuk AS, Filkova AA, et al. Platelet phenotypes and practical aspects of platelet function testing in cardiology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):614-28. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С., Филькова А. А. и др. Фенотипы тромбоцитов и практические аспекты методов тестирования функции тромбоцитов в кардиологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):614-28. doi:10.20996/1819-6446-2023-2981.
4. Cofer LB, Barrett TJ, Berger JS. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Time for a Platelet-Guided Approach. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(10):1207-16. doi:10.1161/ATVBAHA.122.318020.
5. Haastrup PF, Grønlykke T, Jarbøl DE. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(3):212-5. doi:10.1111/bcpt.12362.
6. Boytsov SA, Pogossova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С. А., Порогова Н. В., Аншелес А. А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
7. Valgimigli M, Aboyans V, Angiolillo D, et al. Antithrombotic treatment strategies in patients with established coronary atherosclerotic disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023;9(5):462-96. doi:10.1093/ehjcvp/pvad032.
8. Gurbel PA, Antonino MJ, Bliden KP, et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. *Platelets*. 2008;19(8):595-604. doi:10.1080/09537100802351065.
9. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008;29(8):992-1000. doi:10.1093/eurheartj/ehn046.
10. Frere C, Cuisset T, Quilici J, et al. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):838-43.
11. Blindt R, Stellbrink K, de Taeye A, et al. The significance of vasodilator-stimulated phosphoprotein for risk stratification of stent thrombosis. *Thromb Haemost*. 2007;98(6):1329-34.
12. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2007;97(2):282-7.
13. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation*. 2009;119(2):237-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812636.
14. Sibbing D, Braun S, Morath T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(10):849-56. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.030.
15. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Predictive values of post-treatment adenosine diphosphate-induced aggregation and vasodilator-stimulated phosphoprotein index for stent thrombosis after acute coronary syndrome in clopidogrel-treated patients. *Am J Cardiol*. 2009;104(8):1078-82. doi:10.1016/j.amjcard.2009.06.007.
16. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010;303(8):754-62. doi:10.1001/jama.2010.181.
17. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
18. Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
19. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524-34. doi:10.1056/NEJMoa1908973.

20. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost.* 2003;1(8):1710-3. doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00284.x.
21. Schwartz KA. Aspirin resistance: a clinical review focused on the most common cause, noncompliance. *Neurohospitalist.* 2011;1(2):94-103. doi:10.1177/1941875210395776.
22. Clavijo LC, Al-Asady N, Dhillon A, et al. Prevalence of high on-treatment (aspirin and clopidogrel) platelet reactivity in patients with critical limb ischemia. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018;19(5 Pt A):516-20. doi:10.1016/j.carrev.2017.10.013.
23. Guirgis M, Thompson P, Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2017;66(5):1576-86. doi:10.1016/j.jvs.2017.07.065.
24. Pasala T, Hoo JS, Lockhart MK, et al. Aspirin Resistance Predicts Adverse Cardiovascular Events in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Tex Heart Inst J.* 2016;43(6):482-7. doi:10.14503/THIJ-14-4986.
25. Kasmeridis C, Apostolakis S, Lip GY. Aspirin and aspirin resistance in coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(2):242-50. doi:10.1016/j.coph.2012.12.004.
26. Khan H, Zamzam A, Gallant RC, et al. Aspirin nonsensitivity in patients with vascular disease: Assessment by light transmission aggregometry (aspirin nonsensitivity in vascular patients). *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(8):e12618. doi:10.1002/rth2.12618.
27. Wang CW, Su LL, Hua QJ, et al. Aspirin resistance predicts unfavorable functional outcome in acute ischemic stroke patients. *Brain Res Bull.* 2018;142:176-82. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.07.004.
28. Chen WH, Cheng X, Lee PY, et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med.* 2007;120(7):631-5. doi:10.1016/j.amjmed.2006.10.021.
29. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336(7637):195-8. doi:10.1136/bmj.39430.529549.BE.
30. Rocca B, Fox KAA, Aijian RA, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2018;39(19):1672-86f. doi:10.1093/eurheartj/ehy066. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019;40(33):2784. doi:10.1093/eurheartj/ehy910.
31. Gigante B, Tamargo J, Agewall S, et al. Update on antithrombotic therapy and body mass: a clinical consensus statement of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2024;10(7):614-45. doi:10.1093/ehjcvp/pvae064.
32. Maiocchi S, Alwis I, Wu MCL, et al. Thromboinflammatory Functions of Platelets in Ischemia-Reperfusion Injury and Its Dysregulation in Diabetes. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(2):102-13. doi:10.1055/s-0037-1613694.
33. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care.* 2009;32(4):531-40. doi:10.2337/dc08-2064.
34. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation.* 2011;123(7):798-813. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913376.
35. Kobalava ZhD, Pisaryuk AS, Filkova AA, et al. Efficacy of buffered and enteric-coated acetylsalicylic acid on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes (CASCADE): rationale and design of a single-center observational comparative study. *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(1):6250. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С., Филькова А. А. и др. Эффективность ацетилсалициловой кислоты с содержанием буфера и ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке по воздействию на агрегацию тромбоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа (КАСКАД): обоснование и дизайн одноцентрового наблюдательного сравнительного исследования. *Российский кардиологический журнал.* 2025;30(1):6250. doi:10.15829/1560-4071-2025-6250.
36. Filkova AA, Pantelev MA, Sveshnikova AN. Reversible platelet aggregation in the presence of calcium ions: mechanisms and potential value. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2019;18(3):120-9. (In Russ.) Филькова А. А., Пантелеев М. А., Свешникова А. Н. Обратимая агрегация тромбоцитов в присутствии ионов кальция: механизмы и потенциальная значимость. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2019;18(3):120-9. doi:10.24287/1726-1708-2019-18-3-120-129.
37. Walker J, Hutchison P, Ge J, et al. Aspirin: 120 years of innovation. A report from the 2017 Scientific Conference of the International Aspirin Foundation, 14 September 2017, Charité, Berlin. *Eccancermedscience.* 2018;12:813. doi:10.3332/ecancer.2018.813.
38. Walker J, Robinson J, Stewart J, Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6(4):519-22. doi:10.1510/icvts.2007.155788.
39. Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(8):1109-14. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00588.x.
40. de Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol.* 2001;1:1. doi:10.1186/1472-6904-1-1.
41. Lanza FL, Royer GL Jr, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med.* 1980;303(3):136-8. doi:10.1056/NEJM198007173030305.
42. Hawthorne AB, Mahida YR, Cole AT, Hawkey CJ. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;32(1):77-83. doi:10.1111/j.1365-2125.1991.tb05616.x.
43. Cole AT, Hudson N, Liew LC, et al. Protection of human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(2):187-93. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00470.x.
44. Blondon H, Barbier JP, Mahé I, et al. Gastroduodenal tolerability of medium dose enteric-coated aspirin: a placebo controlled endoscopic study of a new enteric-coated formulation versus regular formulation in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol.* 2000;14(2):155-7. doi:10.1111/j.1472-8206.2000.tb00404.x.
45. Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. *Clin Ther.* 1993;15(2):314-20.
46. Hoftiezer JW, Silviso GR, Burks M, Ivey KJ. Comparison of the effects of regular and enteric-coated aspirin on gastroduodenal mucosa of man. *Lancet.* 1980;2(8195 pt 1):609-12. doi:10.1016/s0140-6736(80)90282-2.
47. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(15):1593-9. doi:10.1001/archinte.167.15.1593.
48. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet.* 2006;367(9510):606-17. doi:10.1016/S0140-6736(06)68040-9.
49. Mehta JL, Mohandas B. Aspirin resistance: Fact or fiction? A point of view. *World J Cardiol.* 2010;2(9):280-8. doi:10.4330/wjcv.v2.i9.280.
50. Ebrahimi P, Farhadi Z, Behzadifar M, et al. Prevalence rate of laboratory defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2020;11(2):124-34. doi:10.22088/cjim.11.2.124.
51. Walker J, Cattaneo M, Badimon L, et al. Highlights from the 2019 International Aspirin Foundation Scientific Conference, Rome, 28 June 2019: benefits and risks of antithrombotic therapy for cardiovascular disease prevention. *Eccancermedscience.* 2020;14:998. doi:10.3332/ecancer.2020.998.
52. Grosser T, Fries S, Lawson JA, et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation.* 2013;127(3):377-85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283.
53. Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6110. (In Russ.) Барбараш О. Л., Карпов Ю. А., Панов А. В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110.
54. Khan H, Kanny O, Syed MH, Qadara M. Aspirin Resistance in Vascular Disease: A Review Highlighting the Critical Need for Improved Point-of-Care Testing and Personalized Therapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11317. doi:10.3390/ijms231911317.
55. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):986-93. doi:10.1016/j.jacc.2004.08.070.
56. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J.* 2007;153(2):175-81. doi:10.1016/j.ahj.2006.10.040.
57. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost.* 2005;3(6):1309-11. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01351.x.
58. Khan H, Gallant R, Jain S, et al. Ticagrelor as an Alternative Antiplatelet Therapy in Cardiac Patients Non-Sensitive to Aspirin. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(10):519. doi:10.3390/medicina56100519.
59. Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(6):603-12. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.050.
60. Clerici B, Cattaneo M. Pharmacological Efficacy and Gastrointestinal Safety of Different Aspirin Formulations for Cardiovascular Prevention: A Narrative Review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(4):137. doi:10.3390/jcdd10040137.
61. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(16):1521-37. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.034.



препарат АСК первого выбора^{1,2}
для лечения атеросклеротических
сердечно-сосудистых заболеваний*



для пациентов
с повышенной массой тела**



Оригинальная комбинация
АСК и гидроксида магния³



Доза 75 мг внесена
в актуальные рекомендации
Минздрава по стабильной
ИБС⁴



Желудочнорастворимая форма
всасывается на 44% лучше,
чем кишечнорастворимая⁵



АСК — ацетилсалициловая кислота
ИБС — ишемическая болезнь сердца

*при стабильной и нестабильной стенокардии, а также после перенесенного инфаркта миокарда, ишемического инсульта, ТИА

**при индексе массы тела ≥ 40 кг/м² согласно Gigante B. et al. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2024 Nov 6;10(7):614-645

Адаптировано из материалов:

1. Кобалава Ж. Д. и соавт. Российский кардиологический журнал. 2023;28(12):5709. 2. В категории препаратов с МНН АСК (в том числе с магния гидроксидом) АТС-класса B01AC по результатам исследования PrIndex™ «Мониторинг назначения врачей», проведенного ООО «Ипсос Комкон» (16 городов России), на период 2 квартал 2024, врачи 16 специальностей амбулаторно-поликлинической практики. 3. Перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов от 02.08.24: [Электронный ресурс] // ГРПС. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (Дата обращения - 02.12.2024). 4. Барбараш О.Л. и соавт. Российский кардиологический журнал. 2024;29:6110 5. Sagar K. et al. J Pharm Biomed Anal. 1999; 21(2): 383-92

Информационная рассылка подготовлена при поддержке
фармацевтической компании АО «Нижфарм»

За дополнительной информацией обращаться:
АО «Нижфарм», 603105, РФ,
г. Нижний Новгород, ул.Салганская, 7

Декабрь, 2024
POS-20261209-2071

Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00.
Факс: +7 (831) 430-72-13.
E-mail: med@nizhpharm.ru
www.nizhpharm.ru



ИНСТРУКЦИЯ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Приложение

Таблица 1

Критерии включения, невключения и исключения в исследовании КАСКАД

Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
1. Пациенты (мужчины и женщины) в возрасте от 18 лет и старше со стабильной ИБС и СД2	1. Пациенты с состояниями, при которых требуется антикоагулянтная терапия (например, фибрилляция предсердий, механические клапаны сердца и т.д.), или двойная антитромбоцитарная терапия (недавнее чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга и т.д.)	1. Отзыв информированного согласия пациентом
2. Пациент постоянно принимает Кардиомагнил (75 мг/сут.) или Аспирин® Кардио (100 мг/сут.) или Тромбо АСС® (100 мг/сут.)	2. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (креатинин сыворотки >2,5 мг/дл (221 мкмоль/л)) или расчетным клиренсом креатинина <30 мл/мин	2. Ошибочное включение пациента в исследование с нарушением критериев включения/невключения
3. Подписанное информированное согласие	3. Пациенты с внутримозговыми кровоизлияниями в анамнезе	3. По мнению исследователя, продолжение участия субъекта в исследовании не отвечает интересам его здоровья и благополучия (например, развитие СНЯ)
	4. Пациенты с любыми противопоказаниями к ацетилсалициловой кислоте, в т.ч. известная аллергия или гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте, вспомогательным веществам препаратов или другим нестероидным противовоспалительным препаратам	4. Потеря контакта с пациентом и выход из-под наблюдения
	5. Пациенты с бронхиальной астмой, индуцированной приемом салицилатов и нестероидными противовоспалительными препаратами	5. Досрочное прекращение терапии пациентом
	6. Пациенты с эрозивно-язвенным поражением желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения)	
	7. Пациенты с запланированным коронарным шунтированием, чрескожным коронарным вмешательством или любой другой реваскуляризацией, при которой необходимо назначать двойную антитромбоцитарную терапию	
	8. Беременные, кормящие женщины	
	9. Пациенты с продолжающимся кровотечением	
	10. Пациенты с известными коагулопатиями, тромбоцитопатиями, тромбоцитопениями	
	11. Пациенты с активными психиатрическими, инфекционными и онкологическими заболеваниями	
	12. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса Нью-Йоркской ассоциации сердца	
	13. Пациенты, имеющие врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозную мальабсорбцию	
	14. Пациенты, принимающие метотрексат (>15 мг в нед.)	

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СНЯ — серьезное нежелательное явление.

Таблица 2

Индукторы тромбообразования в тесте агрегометрии на приборе Solar AP 2110

1.	АДФ 1 мкмоль/л (1 мкМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl_2 до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
2.	АДФ 2 мкмоль/л (2 мкМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl_2 до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
3.	АДФ 3 мкмоль/л (3 мкМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl_2 до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
4.	АДФ 5 мкмоль/л (5 мкМ)
5.	АДФ 20 мкмоль/л (20 мкМ)
6.	TRAPs 10 мкмоль/л (10 мкМ) + ARC-69931MX. БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl_2 до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
7.	TRAPs 10 мкмоль/л (10 мкМ) + ARC-69931MX
8.	Адреналин 200 нмоль/л (200 нМ) + серотонин 20 мкмоль/л (20 мкМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl_2 до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
9.	Арахидоновая кислота 1 ммоль/л (1 мМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl_2 до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
10.	Коллаген 1 мкг/мл. БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl_2 до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAPs — thrombin receptor activating peptides (пептиды, активирующие рецептор тромбина).

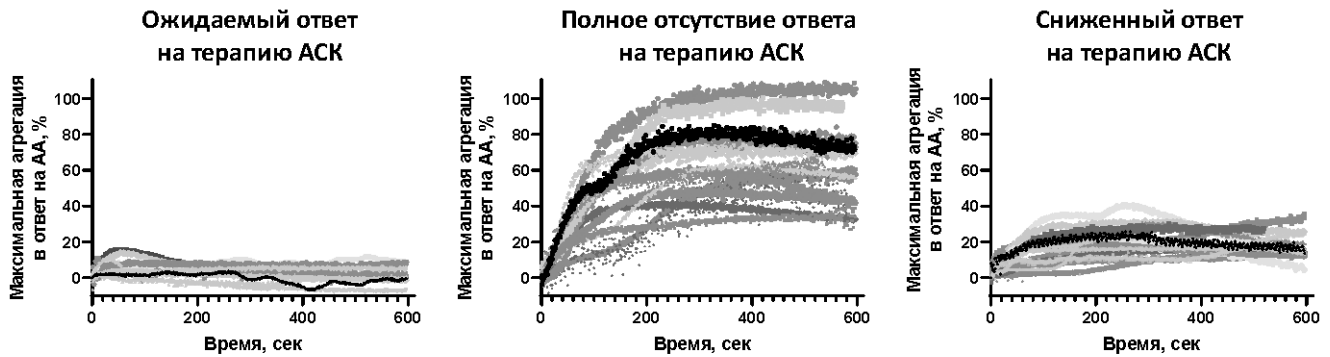


Рис. 1. Агрегационные кривые в ответ на индуцирование агрегации тромбоцитов арахидоновой кислотой 1 ммоль/л.

Сокращения: АА — арахидоновая кислота, АСК — ацетилсалициловая кислота.

Таблица 3

Характеристика пациентов (n=84)

Демографическая характеристика	
Пол м/ж, n (%)	50/34 (59,5/40,5)
Раса европеоидная/азиатская, n (%)	83/1 (98,8/1,2)
Возраст на момент начала исследования, лет	68,9±10,2, 69,0 [61,0-75,0]
Рост, м ²	1,7 [1,6-1,8]
Вес, кг	84,5 [72,5-96,0]
ППТ, м ²	2,0±0,3, 2,0 [1,8-2,2]
ИМТ, кг/м ²	30,5±6,9, 29,1 [25,8-33,9]
Курение, n (%)	14 (16,7)
Индекс курения, пачка/лет	33,5 [25,0-44,0]
Сопутствующие заболевания	
Сахарный диабет, n (%)	84 (100,0)
HbA _{1c} , %	7,8 [6,5-9,3]
Без терапии, n (%)	18 (21,4)
Сахароснижающие препараты, n (%)	66 (78,6)
— Метформин, n (%)	18 (21,4)
— Агонисты рецепторов ГПП-1, n (%)	1 (1,2)
— Ингибиторы ДПП-4, n (%)	3 (3,6)
— Ингибиторы НГЛТ-2, n (%)	44 (52,4)
Инсулинотерапия, n (%)	36 (42,9)
Гипертоническая болезнь, n (%)	84 (100,0)
Аортальный стеноз, n (%)	2 (2,4)
ХБП, n (%)	27 (32,1)
Дислипидемия, n (%)	83 (98,8)
ХСН, n (%)	29 (34,5)
ЗПА, n (%)	44 (52,4)
Инфаркт головного мозга/ТИА в анамнезе, n (%)	16 (19,0)
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	4 (4,8)
ХОБЛ/бронхиальная астма, n (%)	6 (7,1)
ЯБЖ и/или ДПК, n (%)	4 (4,8)
Кровотечение в анамнезе, n (%)	1 (1,2)
Хроническая анемия, n (%)	12 (14,3)
Индекс Чарльсон, баллы	7,0±2,1, 7,0 [5,0-8,5]
ИБС, n (%)	84 (100,0)
КАГ в анамнезе, n (%)	84 (100,0)
— Обструктивный атеросклероз, n (%)	84 (100,0)
— Однососудистое поражение КА, n (%)	25 (29,8)

— Двухсосудистое поражение КА, п (%)	25 (29,8)
— Трехсосудистое поражение КА, п (%)	34 (40,5)
— Стеноз ствола ЛКА, п (%)	22 (26,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе, п (%)	54 (64,3)
ЧКВ в анамнезе, п (%)	39 (47,0)
БАП без стентирования, п (%)	3 (3,7)
Стентирование, п (%)	36 (92,3)
Голометаллические стенты, п (%)	1 (2,8)
Стенты с лекарственным покрытием, п (%)	35 (97,2)
КШ в анамнезе, п (%)	6 (7,1)
Пациенту показана дальнейшая реваскуляризация КА, п (%)	30 (35,7)
Лекарственная терапия	
Ацетилсалициловая кислота, п (%)	84 (100,0)
Аспирин Кардио, п (%)	21 (25,0)
Кардиомагнил, п (%)	42 (50,0)
Тромбо АСС, п (%)	21 (25,0)
иАПФ/БРА, п (%)	70 (83,3)
АРНИ, п (%)	11 (13,1)
ББ, п (%)	80 (95,2)
АМР, п (%)	25 (29,8)
БМКК, п (%)	26 (30,9)
Диуретики, п (%)	27 (32,1)
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), п (%)	81 (96,4)
Эзетимиб, п (%)	6 (7,1)
Ингибиторы PCSK9, п (%)	0 (0,0)
Ингибиторы протонной помпы, п (%)	8 (9,5)
Визит 1	
Лабораторные данные	
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,6 \pm 0,6$, $4,6$ [4,1-4,9]
Гемоглобин, г/л	$136,3 \pm 18,7$, $138,0$ [123,0-149,5]
Гематокрит, %	$40,0 \pm 5,2$, $40,4$ [36,1-43,7]
Средний объем эритроцита, фл	$88,6$ [85,3-92,1]
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, г/дл	$30,4$ [29,1-31,4]
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/дл	$341,5$ [333-348]
Ширина распределения эритроцитов, %	$13,9$ [13,2-14,9]
Лейкоциты, $10^9/л$	$7,9 \pm 1,8$, $7,8$ [6,6-9,1]
Нейтрофилы, $10^9/л$	$5,1 \pm 1,2$, $5,0$ [4,3-5,9]
Лимфоциты, $10^9/л$	$1,7$ [1,3-2,2]
Моноциты, $10^9/л$	$0,5$ [0,4-0,6]
Эозинофилы, $10^9/л$	$0,13$ [0,06-0,20]
Базофилы, $10^9/л$	$0,03$ [0,02-0,04]
Тромбоциты, $10^9/л$	$234,5 \pm 66,1$, $233,5$ [185,5-278,0]
КФК-МВ, Ед/л	$15,2 \pm 4,1$, $15,2$ [12,3-18,1]
Общий холестерин, ммоль/л	$4,1$ [3,1-5,3]
Триглицериды, ммоль/л	$1,4$ [1,1-2,0]
ХС-ЛНП, ммоль/л	$2,5$ [1,8-3,5]
ХС-ЛВП, ммоль/л	$1,1$ [0,9-1,3]
Общий белок, г/л	$65,1 \pm 6,1$, $64,6$ [60,5-68,9]
Глюкоза, ммоль/л	$8,4$ [6,4-11,1]
Мочевина, ммоль/л	$6,8$ [5,7-8,5]
АЛТ, Ед/л	$20,7$ [15,4-37,3]
АСТ, Ед/л	$20,7$ [16,9-33,9]
Общий билирубин, мкмоль/л	$11,9$ [8,2-15,1]
Прямой билирубин, мкмоль/л	$2,5$ [1,5-4]
Креатинин, мкмоль/л	$98,4$ [86,5-123,5]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$61,0 \pm 20,3$, $58,6$ [46,0-76,8]

Гемодинамические параметры	
САД, мм рт.ст.	133,0±16,4, 134,5 [121,0-143,0]
ДАД, мм рт.ст.	78,6±9,6, 78,0 [71,0-85,0]
ЧСС, уд./мин	72,2±8,1, 71 [65-79]
Визит 2	
Лабораторные данные	
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,5±0,6, 4,6 [4,1-4,9]
Гемоглобин, г/л	133,4±17,2, 136,5 [121,5-144,0]
Гематокрит, %	39,7±5,2, 40,2 [35,9-42,4]
Средний объем эритроцита, фл	87,7 [85,2-91,0]
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, г/дл	30,2 [28,7-31,2]
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/дл	339,5 [332,0-345,0]
Ширина распределения эритроцитов, %	13,8 [13,1-14,9]
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,3±1,4, 7,3 [6,1-8,5]
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	4,6±1,0, 4,9 [3,9-5,2]
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,6 [1,3-2,0]
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,54±0,19, 0,52 [0,40-0,66]
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,15 [0,08-0,24]
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,03 [0,02-0,04]
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	236,8±67,9, 233,5 [193,5-275,0]
КФК-МВ, Ед/л	14,2±3,3, 14,1 [12,3-16,5]
Общий холестерин, ммоль/л	4,1 [3,1-5,2]
Триглицериды, ммоль/л	1,3 [1,1-2,1]
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,4 [1,8-3,3]
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9-1,3]
Общий белок, г/л	64,5±4,6, 63,4 [61,2-68,1]
Глюкоза, ммоль/л	7,5 [6,2-8,4]
Мочевина, ммоль/л	6,4 [5,6-7,8]
АЛТ, Ед/л	17,0 [13,2-24,8]
АСТ, Ед/л	16,5 [12,5-22,0]
Общий билирубин, мкмоль/л	9,8 [7,3-13,4]
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,1 [1,3-3,2]
Креатинин, мкмоль/л	93,0 [81,5-106,2]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	65,6±18,7, 65,0 [52,8-77,7]
Гемодинамические параметры	
САД, мм рт.ст.	129,8±14,0, 132,0 [120,5-138,0]
ДАД, мм рт.ст.	78,7±8,4, 78,0 [74,0-85,0]
ЧСС, уд./мин	70,6±7,7, 70,0 [64,5-77,0]

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АСК — ацетилсалициловая кислота, АСТ — аспаратаминотрансфераза, БАП — баллонная ангиопластика, ББ — бета-адреноблокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, ЗПА — заболевание периферических артерий, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронарная ангиография, КА — коронарная артерия, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ, КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, ППТ — площадь поверхности тела, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЯБЖ — язвенная болезнь желудка, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9).

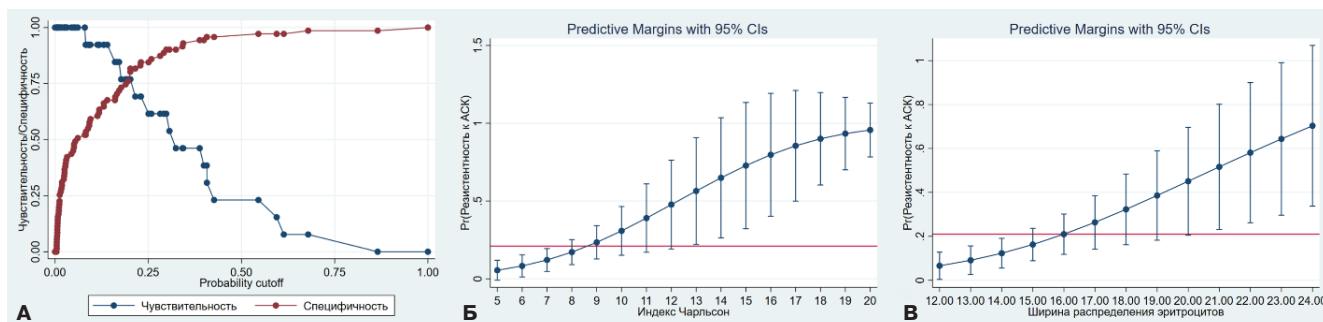


Рис. 2. Пороговые значения для предикторов отсутствия ответа на терапию АСК. **А** — балл отсечения 0,21; **Б** — пороговое значение для индекса Чарльсон (>8,7 баллов); **В** — пороговое значение для ширины распределения эритроцитов (>16%).

Сокращение: АСК — ацетилсалициловая кислота.

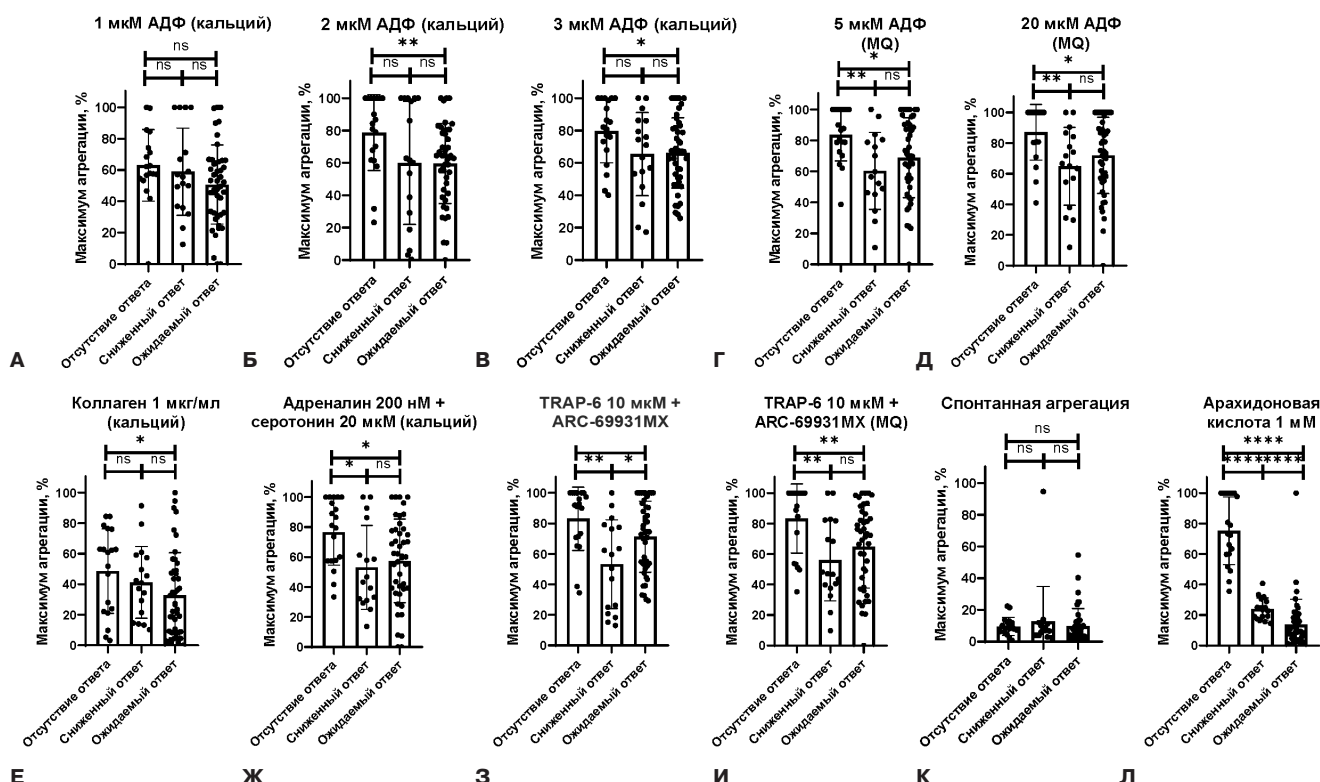


Рис. 3. СТА на агрегометре Solar AP 2110. Максимум агрегации тромбоцитов.

Примечание: в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя максимума агрегации тромбоцитов (измеряется в %) выявил следующие различия:

Б, В — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрациях 2, 3 мкмоль/л в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **Г, Д** — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрациях 5 мкмоль/л, 20 мкмоль/л без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК и относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **Е** — при стимуляции тромбоцитов коллагеном в концентрации 1 мкг/л, в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **Ж** — при стимуляции тромбоцитов адреналином и серотонином в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК и относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **З** — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК и в группе ожидаемого ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **И** — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК и сниженного ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **Л** — при стимуляции тромбоцитов арахидоновой кислотой в группе отсутствия ответа на терапию АСК и сниженного ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК.

БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, **** — $p < 0,001$.

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

Таблица 4

**Лекарственная терапия у пациентов с СД2 и стабильной ИБС в зависимости
от наличия/отсутствия ответа на терапию АСК по данным VerifyNow Aspirin test (n=84)**

	С отсутствием ответа на терапию АСК (n=13)	С ответом на терапию АСК (n=71)	p
иАПФ/БРА, n (%)	10 (76,9)	60 (84,5)	0,500
АРНИ, n (%)	2 (15,4)	9 (12,7)	0,790
ББ, n (%)	12 (92,3)	68 (95,8)	0,589
АМР, n (%)	6 (46,1)	19 (26,8)	0,160
БМКК, n (%)	4 (30,8)	22 (31,0)	0,988
Диуретики, n (%)	6 (46,1)	21 (29,6)	0,239
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), n (%)	12 (92,3)	69 (97,2)	0,384
Эзетимиб, n (%)	0 (0,0)	6 (8,4)	0,277
Ингибиторы PCSK9, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Ингибиторы протонной помпы, n (%)	3 (23,1)	5 (7,0)	0,070
АСК в буферной форме, n (%)	3 (23,1)	39 (54,9)	0,035
АСК в кишечнорастворимой форме, n (%)	10 (76,9)	32 (45,1)	0,035

Сокращения: АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АСК — ацетилсалициловая кислота, ББ — бета-адреноблокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9).

Таблица 5

**Средние значения клеточного состава крови и биохимических показателей
в зависимости от наличия/отсутствия ответа на терапию АСК по данным VerifyNow Aspirin test**

	С отсутствием ответа на терапию АСК (n=13)	С ответом на терапию АСК (n=71)	p
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,4 \pm 0,7$, 4,2 [3,9-4,9]	$4,6 \pm 0,6$, 4,6 [4,2-4,9]	0,438
Гемоглобин, г/л	$128,1 \pm 18,9$, 130,0 [118,0-142,0]	$134,4 \pm 16,8$, 138,0 [125,0-144]	0,230
Гематокрит, %	$38,3 \pm 5,5$, 37,8 [34,6-43,0]	$39,9 \pm 5,2$, 40,5 [36,5-42,3]	0,313
Средний объем эритроцита, фл	88,8 [82,2-92,3]	87,7 [85,5-90,5]	0,612
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, г/дл	30,2 [28,6-31,2]	30,2 [28,8-31,2]	0,911
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/дл	338,0 [328,0-341,0]	340,0 [333,0-345,0]	0,216
Ширина распределения эритроцитов, %	14,9 [14,0-17,1]	13,7 [13,1-14,5]	0,023
Лейкоциты, $10^9/л$	$7,7 \pm 1,7$, 7,2 [6,5-8,9]	$7,3 \pm 1,4$, 7,3 [6,1-8,5]	0,396
Нейтрофилы, $10^9/л$	$4,7 \pm 1,1$, 5,2 [3,8-5,3]	$4,6 \pm 1,0$, 4,9 [3,9-5,2]	0,784
Лимфоциты, $10^9/л$	1,4 [1,2-1,6]	1,7 [1,3-2,0]	0,078
Моноциты, $10^9/л$	$0,62 \pm 0,19$, 0,53 [0,50-0,74]	$0,52 \pm 0,18$, 0,51 [0,39-0,65]	0,084
Эозинофилы, $10^9/л$	0,13 [0,04-0,27]	0,15 [0,09-0,24]	0,599
Базофилы, $10^9/л$	0,03 [0,02-0,04]	0,03 [0,02-0,05]	0,529
Тромбоциты, $10^9/л$	$237,2 \pm 79,8$, 231,0 [219,0-277,0]	$236,7 \pm 66,1$, 234,0 [192,0-273,0]	0,981
Ширина распределения тромбоцитов по объему, %	16,0 [15,8-16,4]	16,2 [15,9-16,4]	0,547
Тромбокрит, %	$0,245 \pm 0,081$, 0,252 [0,199-0,288]	$0,239 \pm 0,063$, 0,234 [0,198-0,271]	0,748
Средний объем тромбоцитов в крови, фл	$10,3 \pm 1,2$, 10,2 [9,5-11,0]	$10,0 \pm 1,1$, 10,2 [9,4-10,8]	0,433
КФК-МВ, Ед/л	$14,8 \pm 4,7$, 14,3 [12,3-17,6]	$14,1 \pm 3,0$, 14,1 [12,3-16,5]	0,542
Общий холестерин, ммоль/л	3,2 [2,7-4,3]	4,1 [3,2-5,3]	0,035
Триглицериды, ммоль/л	1,0 [0,9-1,3]	1,3 [1,1-2,1]	0,016
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,0 [1,7-2,6]	2,4 [1,9-3,5]	0,108
ХС-ЛВП, ммоль/л	0,9 [0,8-1,2]	1,1 [0,9-1,3]	0,162
Общий белок, г/л	$63,3 \pm 3,1$, 62,8 [61,4-64,5]	$64,7 \pm 4,9$, 63,4 [61,1-68,7]	0,339
Глюкоза, ммоль/л	6,3 [5,8-7,9]	7,5 [6,5-8,5]	0,125
Мочевина, ммоль/л	8,3 [6,0-9,3]	6,3 [5,4-7,2]	0,040
АЛТ, Ед/л	14,5 [11,5-18,9]	17,4 [13,4-25,6]	0,198
АСТ, Ед/л	12,3 [11,5-14,5]	16,8 [13,3-22,1]	0,006

	С отсутствием ответа на терапию АСК (n=13)	С ответом на терапию АСК (n=71)	p
Общий билирубин, мкмоль/л	11,6 [9,3-11,8]	9,8 [7,0-14,3]	0,496
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,6 [1,9-3,1]	2,0 [1,2-3,2]	0,319
Креатинин, мкмоль/л	105,0 [92,0-116,0]	91,0 [80,3-104,2]	0,091
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	54,4±12,7, 54,8 [49,0-61,2]	67,7±18,9, 68,2 [55,6-81,2]	0,018

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСК — ацетилсалициловая кислота, АСТ — аспартатаминотрансфераза, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

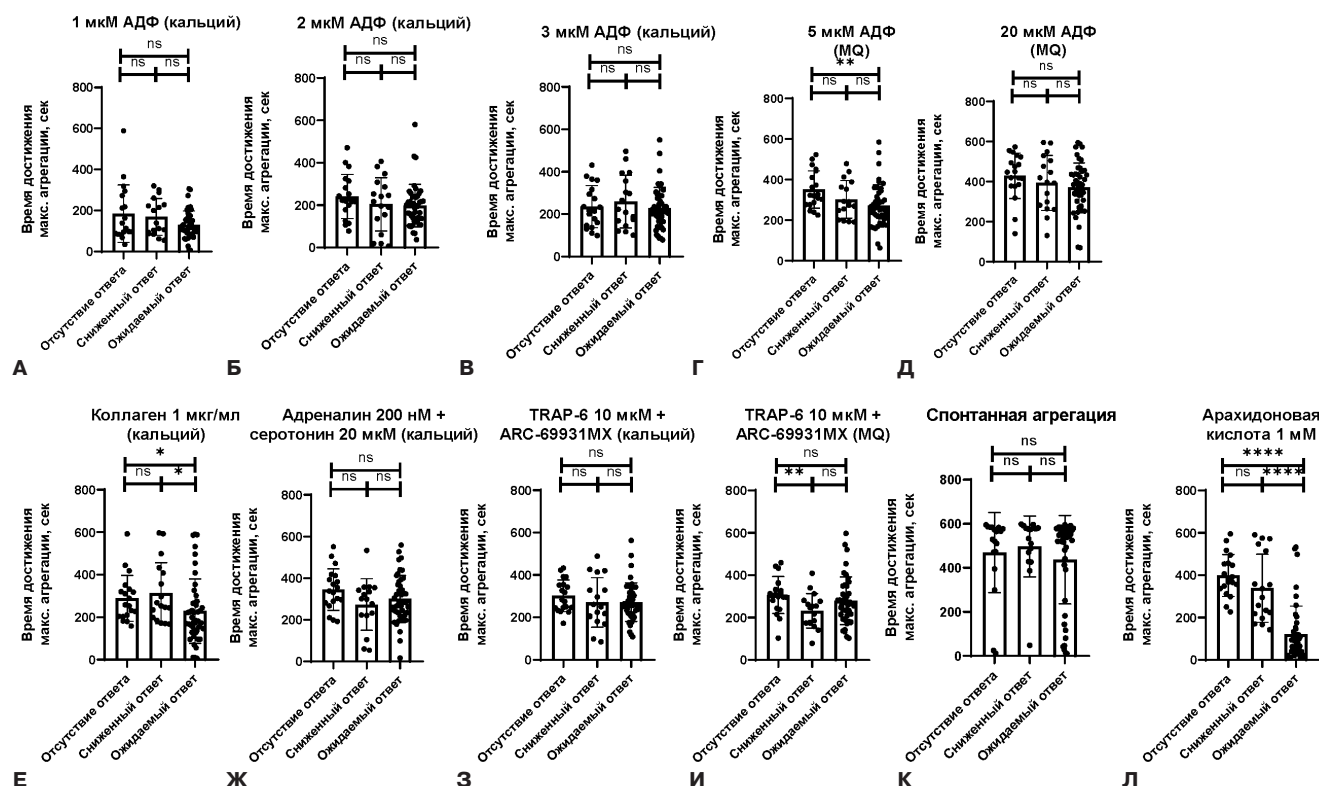


Рис. 4. СТА на агрегометре Solar AP 2110. Время достижения максимума агрегации тромбоцитов.

Примечание: в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя время достижения максимума агрегации тромбоцитов (измеряется в секундах) выявил следующие различия:

Г — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрации 5 мкмоль/л без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **Е** — при стимуляции тромбоцитов коллагеном в концентрации 1 мкг/л, в присутствии ионов кальция в группе сниженного ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы отсутствия ответа на терапию АСК и ожидаемого ответа на терапию АСК. **И** — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **Л** — при стимуляции тромбоцитов арахидоновой кислотой в группе отсутствия ответа на терапию АСК и сниженного ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК.

БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, **** — $p < 0,001$.

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

Таблица 6

Корреляционный анализ взаимосвязей степени активности тромбоцитов по данным теста VerifyNowASA (n=84)

	Степень активности тромбоцитов по данным теста VerifyNowASA, ARU	p
Возраст на момент начала исследования, лет	r=0,193	0,078
Рост, м ²	r=0,210	0,281
Вес, кг	r=-0,119	0,179
ППТ, м ²	r=-0,095	0,390
ИМТ, кг/м ²	r=-0,108	0,327
Индекс курения, пачка/лет	r=0,114	0,698
Гликированный гемоглобин (HbA _{1c}), %	r=-0,014	0,900
Индекс Чарльсон, баллы	r=0,450*	0,004
Визит 2		
Эритроциты, 10 ¹² /л	r=-0,049	0,658
Гемоглобин, г/л	r=-0,102	0,356
Гематокрит, %	r=-0,090	0,414
Средний объем эритроцита, фл	r=-0,010	0,367
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), г/дл	r=-0,128	0,242
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), г/дл	r=-0,115	0,296
Ширина распределения эритроцитов, %	r=0,125	0,256
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	r=0,068	0,537
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	r=0,090	0,417
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	r=-0,127	0,248
Моноциты, 10 ⁹ /л	r=0,116	0,293
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	r=0,092	0,403
Базофилы, 10 ⁹ /л	r=-0,038	0,734
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	r=0,081	0,463
Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), %	r=-0,062	0,572
Тромбокрит (PCT), %	r=0,078	0,479
Средний объем тромбоцитов в крови (MPV), фл	r=0,035	0,748
КФК-МВ, Ед/л	r=0,063	0,570
Общий холестерин, ммоль/л	r=-0,175	0,110
Триглицериды, ммоль/л	r=-0,167	0,128
ХС-ЛНП, ммоль/л	r=-0,156	0,157
ХС-ЛВП, ммоль/л	r=-0,209	0,056
Общий белок, г/л	r=-0,175	0,111
Глюкоза, ммоль/л	r=-0,088	0,428
Мочевина, ммоль/л	r=0,188	0,087
АЛТ, Ед/л	r=-0,086	0,435
АСТ, Ед/л	r=-0,144	0,192
Общий билирубин, мкмоль/л	r=-0,081	0,463
Прямой билирубин, мкмоль/л	r=-0,087	0,432
Креатинин, мкмоль/л	r=0,232*	0,016
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	r=-0,242*	0,026
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	r=-0,063	0,569
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	r=0,086	0,436
Частота сердечных сокращений, уд./мин	r=-0,009	0,937

Примечание: * — p<0,05.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСК — ацетилсалициловая кислота, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИМТ — индекс массы тела, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ППТ — площадь поверхности тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ARU — aspirin reaction units.

Таблица 7

Характеристика факторов риска и сопутствующей патологии у пациентов с сахарным диабетом и стабильной ИБС в зависимости от наличия/отсутствия ответа на терапию АСК по данным СТА (n=84)

	Полное отсутствие ответа на терапию АСК (n=19)	Сниженный ответ на терапию АСК (n=17)	Полное отсутствие + сниженный ответ на терапию АСК (n=36)	Ожидаемый ответ на терапию АСК (n=48)
Пол м/ж, n (%)	12/7 (63,2/36,8)	9/8 (52,9/47,1)	21/15 (58,3/41,7)	29/19 (60,4/39,6)
Раса европеоидная/азиатская, n (%)	19/0 (100,0/0,0)	17/0 (100,0/0,0)	36/0 (100,0/0,0)	47/1 (97,9/2,1)
Возраст на момент начала исследования, лет	71,1±9,7, 69,0 [65,0-78,0]	66,6±10,4, 67,0 [57,0-70,0]	66,0±6,1, 69,0 [59,0-70,0]	69,1±10,7, 71,0 [62,0-75,0]
Рост, м ²	1,70 [1,59-1,76]	1,68 [1,56-1,78]	1,70 [1,58-1,78]	1,70 [1,62-1,75]
Вес, кг	78,0 [71,0-92,0]	83,0 [79,0-92,0]	81,5 [73,7-92,5]	86,0 [72,0-100,0]
ППТ, м ²	2,00±0,25, 1,94 [1,81-2,12]	2,05±0,27, 1,99 [1,85-2,13]	2,02±0,26, 1,96 [1,84-2,16]	2,01±0,28, 2,03 [1,81-2,17]
ИМТ, кг/м ²	29,3±7,6, 27,7 [24,2-32,1]	32,9±7,6, 30,3 [28,3-34,2]	31,0±7,7, 29,7 [25,9-32,9]	30,3±6,2, 29,0 [26,4-33,9]
Курение, n (%)	2 (10,5)	4 (23,5)	6 (16,7)	8 (16,7)
Индекс курения, пачка/лет	25,0 [20,5-29,5]	34,0 [28,7-54,5]	32,0 [26,2-37,0]	33,0 [24,5-42]
Сахарный диабет, n (%)	19 (100,0)	17 (100,0)	36 (100,0)	48 (100,0)
Гликированный гемоглобин (HbA _{1c}), %	7,9 [6,7-9,3]	9,0 [7,5-10,8]**	8,3 [7,0-9,8]*	7,4 [6,2-8,6]
Без терапии, n (%)	4 (21,0)	4 (23,5)	8 (22,2)	10 (20,8)
Сахароснижающие препараты, n (%)	15 (78,9)	13 (76,4)	28 (77,8)	38 (79,2)
Метформин, n (%)	2 (10,5)*	2 (11,8)	4 (11,1)	14 (29,2)
Ингибиторы ДПП-4, n (%)	1 (5,3)	1 (5,9)	2 (5,5)	1 (2,1)
Агонисты рецепторов ГПП-1, n (%)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (2,8)	0 (0,0)
Ингибиторы НГЛТ-2, n (%)	12 (63,1)	9 (52,9)	21 (58,3)	23 (47,9)
Инсулинотерапия, n (%)	9 (47,4)	8 (47,1)	17 (47,2)	19 (39,6)
Гипертоническая болезнь, n (%)	19 (100,0)	17 (100,0)	36 (100,0)	48 (100,0)
Аортальный стеноз, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,2)
ХБП, n (%)	5 (26,3)	7 (41,2)	12 (33,3)	15 (31,2)
Дислипидемия, n (%)	19 (100,0)	16 (94,1)	35 (97,2)	48 (100,0)
ХСН, n (%)	7 (36,8)	4 (23,5)	11 (30,5)	18 (37,5)
Заболевание периферических артерий, n (%)	8 (42,1)	12 (70,6)	20 (55,5)	24 (50,0)
Инфаркт головного мозга/ТИА в анамнезе, n (%)	2 (10,5)	6 (35,3)	8 (22,2)	8 (16,7)
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	0 (0,0)	2 (11,8)	2 (5,5)	2 (4,2)
ХОБЛ/бронхиальная астма, n (%)	0 (0,0)	3 (17,6)	3 (8,3)	3 (6,2)
Язвенная болезнь желудка и/или ДПК, n (%)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (2,8)	3 (6,2)
Кровотечение в анамнезе, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)
Хроническая анемия, n (%)	2 (10,5)	3 (17,6)	5 (13,9)	7 (14,6)
Индекс Чарльсон, баллы	7,1±1,7, 7,0 [6,0-8,0]	6,6±2,2, 7,0 [5,0-8,0]	6,9±1,9, 7,0 [5,0-8,0]	7,1±2,3, 7,0 [5,0-9,0]
ИБС, n (%)	19 (100,0)	17 (100,0)	36 (100,0)	48 (100,0)
КАГ в анамнезе, n (%)	19 (100,0)	17 (100,0)	36 (100,0)	48 (100,0)
Обструктивный атеросклероз по данным КАГ, n (%)	19 (100,0)	17 (100,0)	36 (100,0)	48 (100,0)
Однососудистое поражение КА по данным КАГ, n (%)	3 (15,8)	5 (29,4)	8 (22,2)	17 (35,4)
Двухсосудистое поражение КА по данным КАГ, n (%)	3 (15,8)	8 (47,1)	11 (30,5)	14 (29,2)
Трехсосудистое поражение КА по данным КАГ, n (%)	13 (68,4)**	4 (23,5)	17 (47,2)	17 (35,4)
Стеноз ствола ЛКА по данным КАГ, n (%)	7 (36,8)	3 (17,6)	10 (27,8)	12 (25,0)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	11 (57,9)	11 (64,7)	22 (61,1)	32 (66,7)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	7 (36,8)	7 (41,1)	14 (38,9)	25 (52,1)
БАП без стентирования, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,2)
Стентирование, n (%)	7 (36,8)	7 (41,1)	14 (38,9)	22 (45,8)
Голометаллические стенты, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)
Стенты с лекарственным покрытием, n (%)	7 (36,8)	7 (41,1)	14 (38,9)	21 (43,7)
КШ в анамнезе, n (%)	2 (10,5)	1 (5,9)	3 (8,3)	3 (6,2)

	Полное отсутствие ответа на терапию АСК (n=19)	Сниженный ответ на терапию АСК (n=17)	Полное отсутствие + сниженный ответ на терапию АСК (n=36)	Ожидаемый ответ на терапию АСК (n=48)
Пациенту показана дальнейшая реваскуляризация КА, n (%)	9 (47,4)	6 (35,3)	15 (41,7)	15 (31,2)

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, БАП — баллонная ангиопластика, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, ППТ — площадь поверхности тела, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

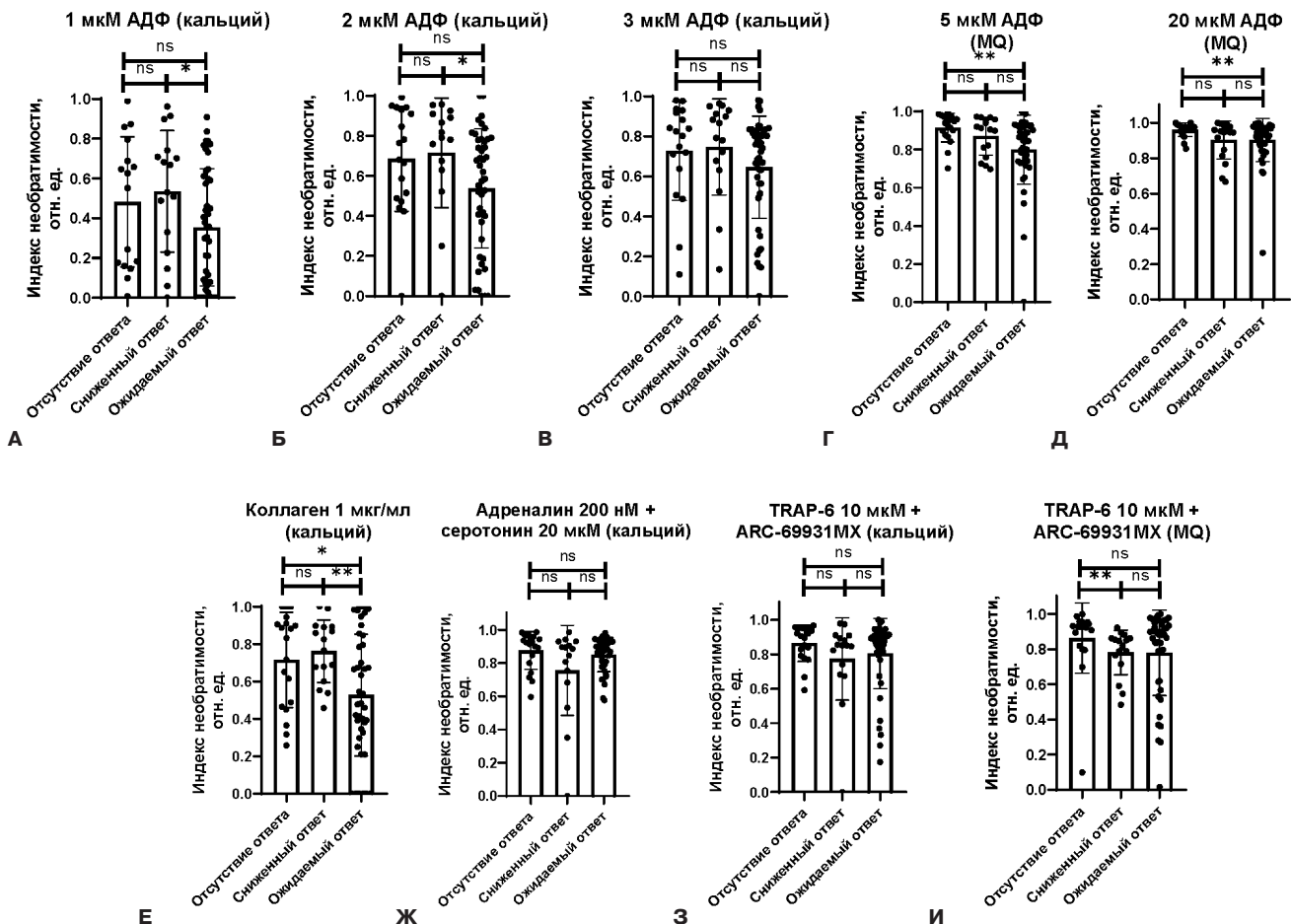


Рис. 5. СТА на агрегометре Solar AP 2110. Индекс необратимости агрегации тромбоцитов.

Примечание: в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя индекс необратимости агрегации тромбоцитов (измеряется в относительных единицах) выявил следующие различия:

Г — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрации 5 мкмоль/л без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **Е** — при стимуляции тромбоцитов коллагеном в концентрации 1 мкг/л, в присутствии ионов кальция в группе сниженного ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы отсутствия ответа на терапию АСК и ожидаемого ответа на терапию АСК. **Ж** — при стимуляции тромбоцитов адреналином и серотонином в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК и относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **И** — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК.

БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (МГ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

Таблица 8

Лекарственная терапия у пациентов с сахарным диабетом и стабильной ИБС в зависимости от наличия/отсутствия ответа на терапию АСК по данным СТА (n=84)

	Полное отсутствие ответа на терапию АСК (n=19)	Сниженный ответ на терапию АСК (n=17)	Полное отсутствие + сниженный ответ на терапию АСК (n=36)	Ожидаемый ответ на терапию АСК (n=48)
иАПФ/БРА, n (%)	17 (89,5)	14 (82,3)	31 (86,1)	39 (81,2)
АРНИ, n (%)	1 (5,3)	3 (17,6)	4 (11,1)	7 (14,6)
ББ, n (%)	19 (100,0)	16 (94,1)	35 (97,2)	45 (93,7)
АМР, n (%)	7 (36,8)	4 (23,5)	11 (30,5)	14 (29,2)
БМКК, n (%)	6 (31,6)	8 (47,1)	14 (38,9)	12 (25,0)
Диуретики, n (%)	7 (36,8)	4 (23,5)	11 (30,5)	16 (33,3)
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), n (%)	17 (89,5)	17 (100,0)	34 (94,4)	47 (97,9)
Эзетимиб, n (%)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (2,8)	5 (10,4)
Ингибиторы PCSK9, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ингибиторы протонной помпы, n (%)	3 (15,8)	1 (5,9)	4 (11,1)	4 (8,3)
АСК в буферной форме, n (%)	7 (36,8)	8 (47,1)	15 (41,7)	27 (56,2)
АСК в кишечнорастворимой форме, n (%)	12 (63,1)	9 (52,9)	21 (58,3)	21 (43,7)

Сокращения: АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АСК — ацетилсалициловая кислота, ББ — бета-адреноблокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексина типа 9).

Таблица 9

Средние значения клеточного состава крови и биохимических показателей в зависимости от наличия/отсутствия ответа на терапию АСК по данным СТА (n=84)

	Полное отсутствие ответа на терапию АСК (n=19)	Сниженный ответ на терапию АСК (n=17)	Полное отсутствие + сниженный ответ на терапию АСК (n=36)	Ожидаемый ответ на терапию АСК (n=48)
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,6±0,6, 4,7 [4,2-4,9]	4,4±0,5, 4,4 [4,0-4,8]	4,5±0,6, 4,6 [4,1-4,8]	4,6±0,6, 4,6 [4,2-4,9]
Гемоглобин, г/л	137,0±18,5, 139,0 [123,0-149,0]	129,6±14,6, 125,0 [121,0-142,0]	133,5±17,0, 136,5 [121,0-144,5]	132,6±17,7, 135,0 [122,0-144,0]
Гематокрит, %	41,0±6,4, 40,6 [36,1-44,3]	38,2±4,0, 37,6 [35,5-41,9]	39,7±5,5, 40,0 [35,7-42,3]	39,4±5,2, 39,7 [36,7-42,3]
Средний объем эритроцита, фл	88,5 [86,0-90,8]	88,7 [82,2-90,3]	88,6 [85,7-90,8]	87,5 [84,9-90,5]
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), г/дл	30,2 [29,2-31,1]	30,0 [28,0-31,4]	30,1 [28,7-31,2]	30,2 [28,8-30,6]
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС), г/дл	341,0 [336,0-345,5]	334,0 [330,0-349,0]	340,5 [332,0-346,5]	338,0 [332,0-344,0]
Ширина распределения эритроцитов, %	13,7 [12,8-14,4]	13,8 [13,1-14,5]	13,7 [12,9-14,5]	14,1 [13,2-15,2]
Лейкоциты, $10^9/л$	8,0±1,5, 7,8 [6,9-9,1]*	7,1±1,3, 6,6 [5,9-8,3]	7,6±1,5, 7,5 [6,3-8,8]	7,2±1,4, 7,3 [5,9-8,2]
Нейтрофилы, $10^9/л$	4,8±1,0, 5,1 [4,5-5,2]	4,4±0,7, 4,5 [4,0-5,0]	4,6±0,9, 4,9 [4,1-5,2]	4,5±1,1, 4,8 [3,8-5,2]
Лимфоциты, $10^9/л$	1,7 [1,3-2,3]	1,5 [1,2-1,9]	1,6 [1,2-2,0]	1,6 [1,3-2,0]
Моноциты, $10^9/л$	0,62±0,18, 0,59 [0,50-0,74]*	0,50±0,19, 0,50 [0,42-0,60]	0,57±0,19, 0,54 [0,44-0,70]	0,51±0,18, 0,50 [0,39-0,60]
Эозинофилы, $10^9/л$	0,15 [0,11-0,26]	0,16 [0,10-0,21]	0,16 [0,10-0,24]	0,14 [0,08-0,25]
Базофилы, $10^9/л$	0,03 [0,02-0,04]	0,02 [0,02-0,04]	0,03 [0,02-0,04]	0,03 [0,02-0,05]
Тромбоциты, $10^9/л$	230,5±69,8, 230,0 [195,5-268,5]	223,7±53,0, 223,0 [207,0-250,0]	227,3±61,7, 226,5 [196,0-256,2]	249,4±70,8, 245,0 [205,0-284,0]
Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), %	16,2 [16,0-16,6]	16,1 [15,9-16,4]	16,2 [16,0-16,4]	16,2 [15,8-16,4]
Тромбокрит (PCT), %	0,24±0,06, 0,25 [0,20-0,27]	0,23±0,06, 0,23 [0,20-0,25]	0,23±0,06, 0,23 [0,20-0,27]	0,25±0,07, 0,24 [0,22-0,28]
Средний объем тромбоцитов в крови (MPV), фл	10,4±1,1, 10,4 [9,8-11,1]	9,7±1,1, 9,6 [9,4-10,2]	10,1±1,2, 9,9 [9,5-10,9]	10,0±1,0, 10,2 [9,2-10,7]
КФК-МВ, Ед/л	15,0±4,2, 13,4 [11,9-18,4]	14,2±2,5, 14,3 [12,4-16,0]	14,6±3,5, 14,2 [12,3-16,6]	13,8±3,1, 13,8 [12,3-15,7]
Общий холестерин, ммоль/л	3,8 [3,1-5,4]	4,3 [2,9-5,0]	3,9 [3,1-5,3]	4,1 [3,1-5,1]
Триглицериды, ммоль/л	1,2 [1,0-1,5]*	1,3 [1,1-3,3]	1,2 [1,0-1,7]	1,3 [1,1-2,1]
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,4 [2,1-3,6]	2,4 [1,7-3,4]	2,4 [1,9-3,6]	2,4 [1,6-3,0]
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,8-1,3]	0,9 [0,8-1,2]*	1,0 [0,8-1,2]	1,1 [0,9-1,3]
Общий белок, г/л	62,1±3,6, 61,5 [60,1-63,1]**	63,8±4,8, 61,3 [61,2-65,3]	62,9±4,2, 61,4 [60,2-64,4]**	65,7±4,8, 64,5 [61,8-69,8]

	Полное отсутствие ответа на терапию АСК (n=19)	Сниженный ответ на терапию АСК (n=17)	Полное отсутствие + сниженный ответ на терапию АСК (n=36)	Ожидаемый ответ на терапию АСК (n=48)
Глюкоза, ммоль/л	7,6 [7,0-8,5]	7,9 [6,7-8,7]	7,7 [6,8-8,7]	7,4 [6,1-8,3]
Мочевина, ммоль/л	6,5 [5,5-7,7]	6,7 [5,6-8,5]	6,6 [5,6-8,4]	6,3 [5,7-7,2]
АЛТ, Ед/л	16,7 [12,9-30,8]	16,4 [13,2-25,6]	16,5 [13,0-28,0]	18,5 [14,3-23,4]
АСТ, Ед/л	15,5 [12,3-22,2]	17,9 [14,6-22,1]	16,5 [12,6-22,2]	16,5 [12,6-21,7]
Общий билирубин, мкмоль/л	11,7 [10,8-14,5]	8,6 [6,9-9,6]	10,8 [7,4-13,3]	9,8 [7,6-14,3]
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,6 [1,9-3,0]	1,6 [1,1-3,2]	2,1 [1,3-3,2]	2,0 [1,3-3,4]
Креатинин, мкмоль/л	93,0 [80,5-103,5]	88,8 [84,0-104,25]	92,0 [83,7-104,7]	93,2 [81,0-106,0]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	66,8±17,7, 68,5 [54,9-72,2]	65,8±19,8, 67,0 [54,8-77,2]	66,3±18,5, 67,3 [54,7-77,0]	64,8±18,8, 65,0 [51,0-78,0]
Степень активности тромбоцитов на фоне АСК по данным теста VerifyNow Aspirin test, ARU	475,0±92,5, 443,0 [386,5-561,0]	464,3±76,5, 467,0 [402,0-514,0]	470,0±84,3, 457,5 [398,5-545,2]	436,9±70,5, 411,0 [379,0-468,0]

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСК — ацетилсалициловая кислота, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИМТ — индекс массы тела, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ППТ — площадь поверхности тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ARU — Aspirin Reactive Units.

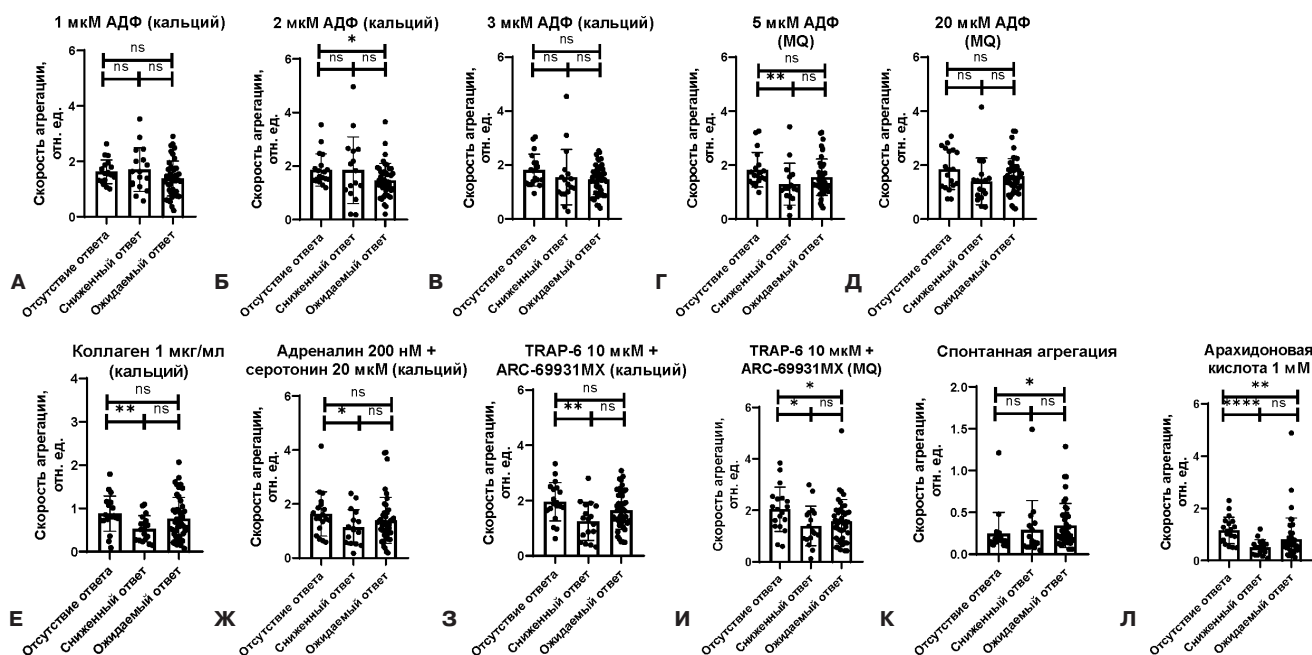


Рис. 6. СТА на агрегометре Solar AP 2110. Скорость агрегации тромбоцитов.

Примечание: в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя время достижения максимума агрегации тромбоцитов (измеряется в секундах) выявил следующие различия:

Б — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрации 2 мкмоль/л в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **Г** — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрации 5 мкмоль/л без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **Е** — при стимуляции тромбоцитов коллагеном в концентрации 1 мкг/л, в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **Ж** — при стимуляции тромбоцитов адреналином и серотонином в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **З** — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **И** — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы сниженного ответа на терапию АСК и группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **К** — при стимуляции тромбоцитов арахидоновой кислотой в группе ожидаемого ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы отсутствия ответа на терапию АСК. **Л** — при стимуляции тромбоцитов арахидоновой кислотой в группе отсутствия ответа на терапию АСК и сниженного ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

Таблица 10

Различия в исходах в зависимости от принимаемой формы АСК (n=84)

	Группа пациентов, получающих буферную форму АСК (n=42)	Группа пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (n=42)	p
НЯ, n (%)	10 (23,8)	19 (45,2)	0,039
Легкое НЯ, n (%)	7 (16,7)	12 (28,6)	
Средней тяжести НЯ, n (%)	2 (4,8)	6 (14,3)	
Тяжелое НЯ, n (%)	1 (2,4)	1 (2,4)	
НЯ, сохраняющиеся к моменту окончания исследования, n (%)	1 (2,4)	4 (9,5)	0,454
Действия, предпринятые для лечения НЯ:	n=10	n=19	0,715
Никаких действий не предпринималось, n (%)	6 (60,0)	14 (73,7)	
Назначение ЛП (сопутствующая терапия), n (%)	2 (20,0)	2 (10,5)	
Другое лечение, n (%)	2 (20,0)	3 (15,8)	
Действия по отношению к подозреваемому препарату:	n=10	n=19	
Изменения отсутствуют, n (%)	10 (100,0)	19 (100,0)	
Отмена, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Снижение дозы, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Увеличение дозы, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Приостановка терапии, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Действия неизвестны, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Количество и частота (%) и тип любых НР у пациентов, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Количество и доля (%) пациентов, прекративших прием (самостоятельно или по рекомендации врача) с информацией у скольких пациентов произошло НЯ/НР, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Серьезные НЯ, n (%)	3 (7,1)	7 (16,7)	0,178
Представляющие угрозу для жизни, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)	0,460
Требующие госпитализации, n (%)	3 (7,1)	7 (16,7)	0,178
Приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Приводит к врожденным аномалиям или порокам развития, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Считается значимым медицинским событием, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
НЯ, связанные с препаратом АСК:			0,507
Связь определенная, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Связь вероятная, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Связь возможная, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Связь сомнительная, n (%)	2 (4,8)	6 (14,3)	
Связь неопределенная, n (%)	8 (19,0)	13 (30,9)	0,546
Исход НЯ:			
Явление не разрешилось, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)	
Состояние ухудшается, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Явление разрешилось, пациент выздоровел, n (%)	9 (21,4)	14 (33,3)	
Явление улучшается, пациент выздоравливает, n (%)	1 (2,4)	4 (9,5)	
Явление разрешилось, пациент выздоровел с осложнениями, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Летальный исход, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Исход неизвестен, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,693
Геморрагические события, n (%)	3 (7,1)	4 (9,5)	
Классификация кровотечений BARC:			0,693
Тип 0, n (%)	39 (92,9)	38 (90,5)	
Тип 1, n (%)	3 (7,1)	4 (9,5)	
Тип 2 (малые), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Тип 3 (большие), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Тип 3а, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Тип 3б, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Тип 3с, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Тип 4 (связанные с КШ), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Тип 5 (фатальные), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Госпитализация по любому поводу, n (%)	3 (7,1)	7 (16,7)	0,178
Госпитализация по поводу тромботического события, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)	0,314
Комбинированная конечная точка (любое тромботическое (ишемическое) событие + госпитализация по любому поводу + летальность от всех причин), n (%)	3 (7,1)	7 (16,7)	0,590

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, КШ — коронарное шунтирование, ЛП — лекарственные препараты, НР — нежелательная реакция, НЯ — нежелательное явление, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

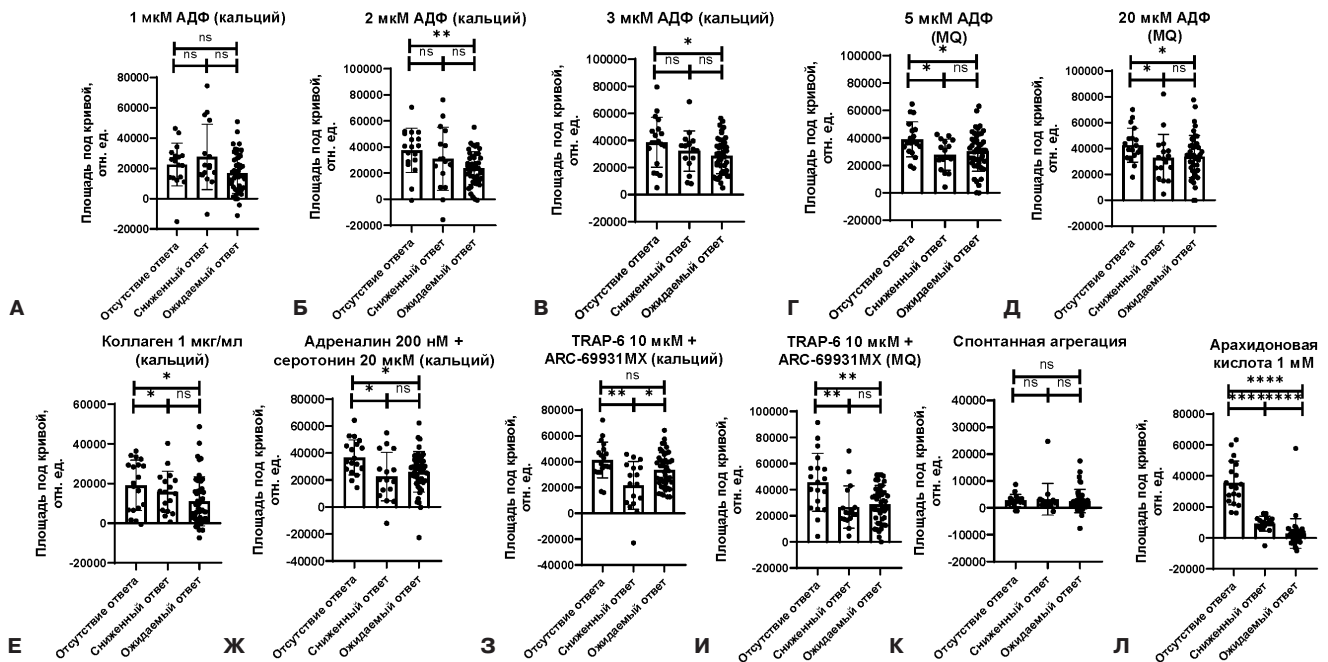


Рис. 7. СТА на агрегометре Solar AP 2110. Площадь под кривой.

Примечание: в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя площадь под кривой (измеряется в относительных единицах) выявил следующие различия:

Б, В — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрациях 2, 3 мкмоль/л в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **Г, Д** — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрациях 5 мкмоль/л, 20 мкмоль/л без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК и относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **Е** — при стимуляции тромбоцитов коллагеном в концентрации 1 мкг/л, в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы сниженного ответа на терапию АСК и группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **Ж** — при стимуляции тромбоцитов адреналином и серотонином в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК и относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **З** — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК и в группе ожидаемого ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы со сниженным ответом на терапию АСК. **И** — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы с ожидаемым ответом на терапию АСК и со сниженным ответом на терапию АСК. **Л** — при стимуляции тромбоцитов арахидоновой кислотой в группе отсутствия ответа на терапию АСК и сниженного ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы с ожидаемым ответом на терапию АСК.

БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, **** — $p < 0,001$.

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

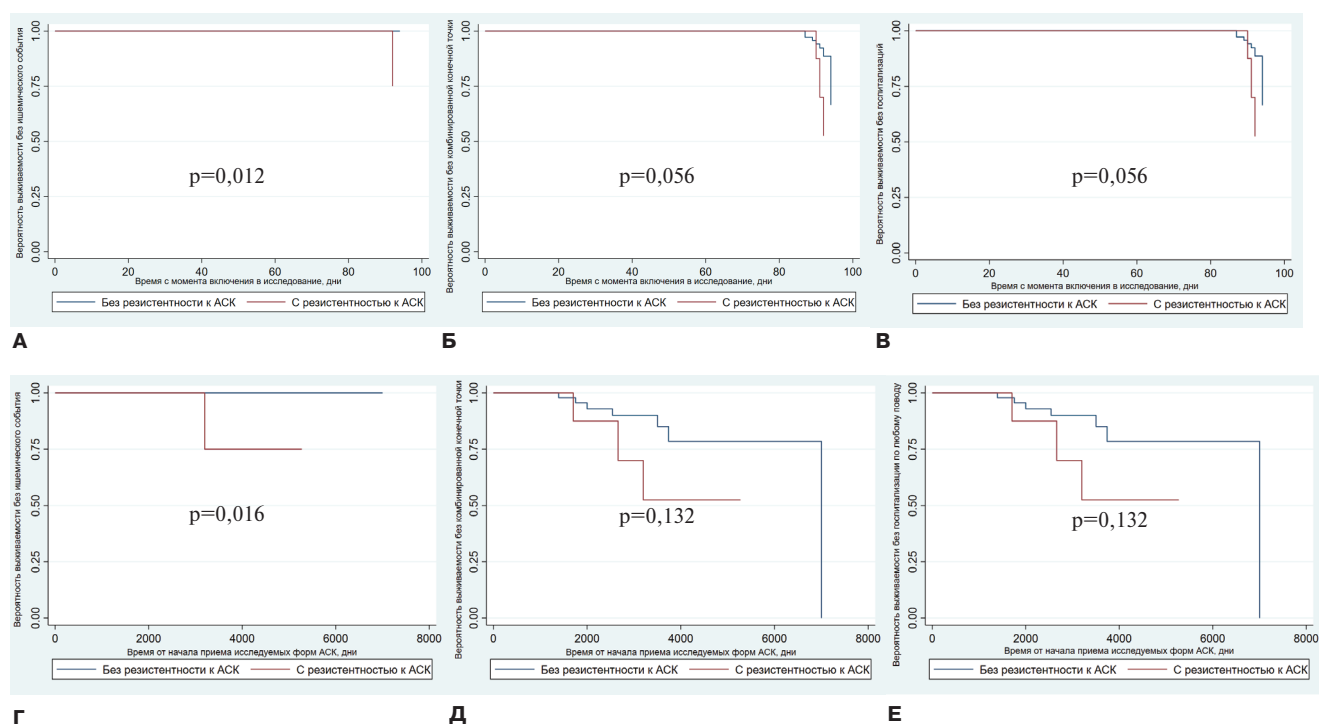


Рис. 8. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной бессобытийной выживаемости для развития тромботического (ишемического) события. (А) для развития комбинированной конечной точки (тромботическое (ишемическое) событие + госпитализация по любому поводу + летальность по любому поводу), (Б) для госпитализации по любому поводу, (В) от момента включения в исследование до 90-го дня наблюдения; для развития тромботического (ишемического) события, (Г) для развития комбинированной конечной точки (тромботическое (ишемическое) событие + госпитализация по любому поводу + летальность по любому поводу), (Д) для госпитализации по любому поводу, (Е) от момента начала приема АСК в той форме, которая интересовала врачей-исследователей до 90-го дня наблюдения.

Сокращение: АСК — ацетилсалициловая кислота.

Таблица 11

НЯ в зависимости от принимаемой формы АСК (n=84)

	Группа пациентов, получающих буферную форму АСК (n=42)	Группа пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (n=42)
Аллергический ринит, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Геморрагический цистит, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Головокружение, n (%)	2 (4,8)	0 (0,0)
Декомпенсация сахарного диабета, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Декомпенсация хронической сердечной недостаточности, n (%)	2 (4,8)	3 (7,1)
Диспепсия, n (%)	2 (4,8)	2 (4,8)
Инфицированная рана в области правого локтевого сустава, n (%)	1 (2,4)	0 (0,0)
Ишемия нижней конечности, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Кровоточивость десен, n (%)	2 (4,8)	1 (2,4)
Медикаментозная гипотония, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Опухоль общего печеночного протока, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Острый эпидидимоорхит справа, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Повышение цифр артериального давления, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Ринит, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Спонтанные гематомы, n (%)	0 (0,0)	2 (4,8)
Хронический геморрой, обострение, n (%)	1 (2,4)	0 (0,0)
Шум в ушах, n (%)	0 (0,0)	2 (4,8)

Сокращение: АСК — ацетилсалициловая кислота.

Дифференциальная диагностика перикардита. Часть I: Анатомо-физиологические особенности перикарда, болевой синдром в грудной клетке и перикардальный выпот

Мячикова В. Ю.^{1,2}, Моисеева О. М.¹

Воспалительное поражение перикарда (от выпота в его полости до утолщения его стенок) в сочетании или без болевого синдрома в грудной клетке является не только трудным в верификации и подборе терапии, но и в обследовании, в связи с тем, что причины поражения перикарда многообразны.

В статье рассматриваются современные подходы к диагностике и лечению пациентов с выпотом в полости перикарда и перикардитом, как проявляющимся болевым синдромом, так и протекающим бессимптомно. Описаны анатомические и физиологические особенности перикарда, механизмы формирования выпота и синдрома тампонады. Представлены алгоритмы диагностики болевого синдрома в грудной клетке, типичного для перикардита, и бессимптомного выпота. Включены рекомендации по дифференциальной диагностике причин воспаления перикарда, анализ рисков осложнений, а также показания к применению противовоспалительной терапии и интервенционных вмешательств. Основное внимание уделено оптимизации подхода к ведению пациентов на основе стратификации рисков и клинических проявлений.

Ключевые слова: перикардит, гидроперикард, выпот в полость перикарда.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²СПбГБУЗ Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия.

Мячикова В. Ю.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии с клиникой института медицинского образования; врач-ревматолог, ORCID: 0000-

0002-7590-742X, Моисеева О. М. — д.м.н., профессор, врач-кардиолог, директор Института сердца и сосудов, руководитель научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

v.myachikova@gmail.com

ИМ — инфаркт миокарда, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ПЭТ-КТ с 18-ФДС — позитронно-эмиссионная томография — компьютерная томография с 18-фтордезоксиглюкозой, ФГДС — фиброгастродуоденоскопия, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 23.12.2024

Рецензия получена 07.01.2025

Принята к публикации 22.01.2025



Для цитирования: Мячикова В. Ю., Моисеева О. М. Дифференциальная диагностика перикардита. Часть I: Анатомо-физиологические особенности перикарда, болевой синдром в грудной клетке и перикардальный выпот. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):6230. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6230. EDN DXZIUX

Differential diagnosis of pericarditis. Part I: Anatomical and physiological characteristics of the pericardium, chest pain syndrome, and pericardial effusion

Myachikova V. Yu.^{1,2}, Moiseeva O. M.¹

Inflammatory involvement of the pericardium (ranging from effusion to wall thickening), whether accompanied by chest pain or not, presents challenges not only in diagnosis and therapy, but also in examination, due to the diverse etiologies of pericardial disease.

This article reviews current approaches to the diagnosis and treatment of patients with pericardial effusion and pericarditis, which may manifest as chest pain or proceed asymptotically. Anatomical and physiological characteristics of the pericardium, mechanisms of effusion development and tamponade are described. Diagnostic algorithms for chest pain syndrome typical for pericarditis and asymptomatic effusion are provided. The article includes recommendations for differential diagnosis of pericardial inflammation causes, an analysis of complication risks, and indications for anti-inflammatory therapy and interventional procedures. Emphasis is placed on optimizing patient management through risk stratification and clinical performance.

Keywords: pericarditis, hydropericardium, pericardial effusion.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, St. Petersburg, Russia.

Myachikova V. Yu.* ORCID: 0000-0002-7590-742X, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author: v.myachikova@gmail.com

Received: 23.12.2024 **Revision Received:** 07.01.2025 **Accepted:** 22.01.2025

For citation: Myachikova V. Yu., Moiseeva O. M. Differential diagnosis of pericarditis. Part I: Anatomical and physiological characteristics of the pericardium, chest pain syndrome, and pericardial effusion. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):6230. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6230. EDN DXZIUX

Перикард представляет собой фиброзно-серозную оболочку, окружающую сердце и корень магистральных сосудов. Внутренняя оболочка называется серозным перикардом, а внешняя — фиброзным перикардом. Серозный перикард, гистологически представляющий собой однослойный мезотелий, также

состоит из двух слоев: внутренний (висцеральный перикард или эпикард) примыкает к эпикардиальному жиру и сердечной мышце, внешний (париетальный перикард) соприкасается с фиброзным перикардом. Париетальный и висцеральный листки являются продолжением друг друга, заворачиваясь на уровне

Таблица 1

Причины возникновения избыточного количества жидкости в полости перикарда с примерами

Причина	Характер выпотной жидкости	Примеры
Воспалительный процесс в перикарде	экссудат	избыточное количество жидкости продуцируется мезотелием перикарда (инфекции, ревматическое заболевание, злокачественное образование перикарда, миокарда, сосудов, метастазы в перикард/миокард), гнойный перикардит (всегда генерализованная бактериальная инфекция)
Травматическое повреждение перикарда	экссудат	постперикардиотомный синдром, открытая травма
Внутриперикардальное кровоизлияние	гемоперикард	повреждение сосуда, диссекция аорты, метастатическое поражение с эрозией сосуда
Повышенное гидростатическое давление	транссудат	сердечная недостаточность, легочная гипертензия, терминальная почечная недостаточность, неадекватное проведение гемодиализа
Снижение коллоидно-осмотического давления при нарушениях, вызывающих гипоальбуминемию	транссудат	цирроз печени, кахексия, нефротический синдром, белок-теряющая энтеропатия, сепсис
Нарушение местного лимфатического дренажа	транссудат	наследственная лимфедема, висцеральная форма лимфедемы, онкологическое заболевание с распространением на лимфатические коллекторы перикарда
Повреждение грудного протока со сбросом хилуса в полость перикарда	хилоперикард	травма грудного протока, лимфопролиферативное заболевание

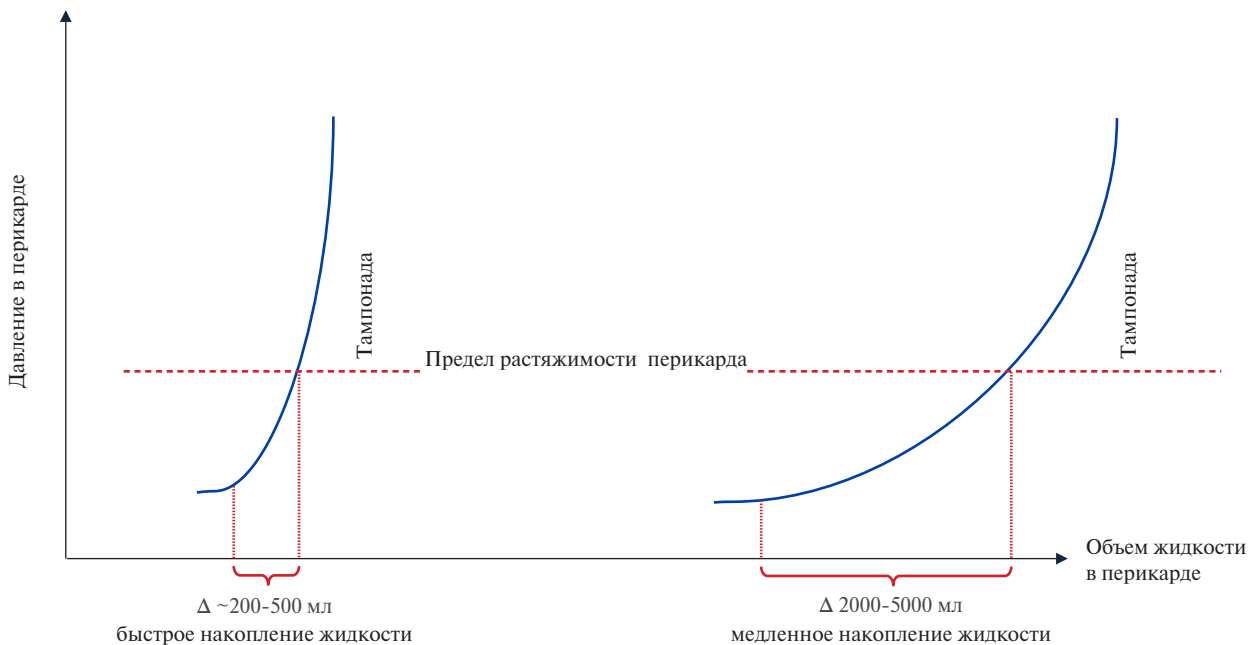


Рис. 1. Тампонада перикарда. Кривая объем-давление.

Примечание: диаграмма "давление-объем" демонстрирует, как скорость накопления жидкости в перикарде влияет на внутриперикардальное давление и появление симптомов тампонады. При быстром накоплении небольшого количества жидкости перикард быстро достигает предела растяжения, что приводит к резкому увеличению давления и раннему развитию симптоматической тампонады. Напротив, медленное накопление жидкости позволяет перикарду постепенно адаптироваться и расширяться со временем, что задерживает момент резкого повышения давления. Предел растяжения перикарда является критическим фактором, определяющим момент появления симптомов, т.к. он определяет, сколько жидкости перикардальная сумка может накопить до того, как внутриперикардальное давление начнет влиять на функцию сердца.

магистральных сосудов. Между ними находится пространство, содержащее 10-50 мл жидкости — ультрафилтрат плазмы. Нормальная толщина перикарда колеблется от 0,7 до 3 мм в зависимости от используемого метода визуализации для измерения [1].

Количество перикардальной жидкости зависит от баланса гидростатического и коллоид-осмотического давления между висцеральным перикардом и полостью перикарда. В нормальных условиях давление

от висцерального перикарда к полости перикарда составляет примерно 2-10 мм рт.ст. [2]. Дренаж жидкости осуществляется через лимфатическую систему перикарда в передний и задний медиастинальные, перибронхиальные и трахеобронхиальные лимфатические узлы.

Объем перикардального выпота может увеличиваться при ряде состояний, представленных в таблице 1.

Перикард как эластическая структура имеет предел растяжимости. Таким образом, избыточная продукция жидкости в первую очередь уравнивает-

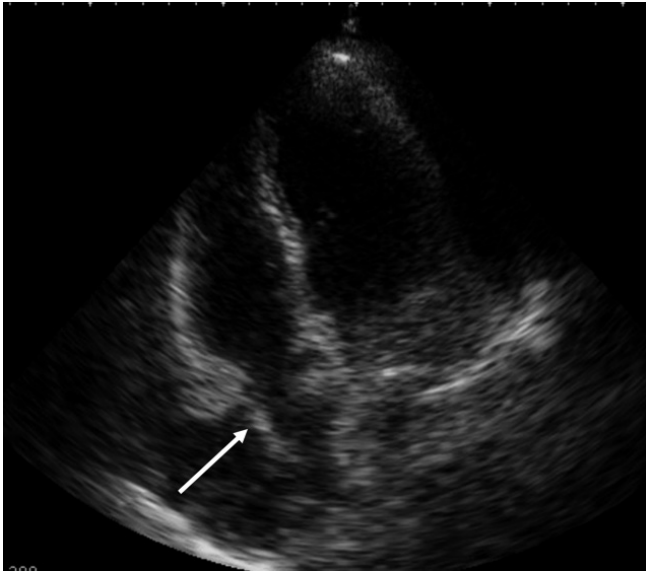


Рис. 2. Случай из реальной клинической практики. ЭхоКГ с тампонадой сердца и коллапсом правого предсердия (стрелка).

Примечание: ЭхоКГ признаки тампонады включают следующие характеристики: 1) ранний диастолический коллапс свободной стенки правого желудочка, 2) поздний диастолический коллапс правого предсердия (на рисунке 2), 3) качающиеся движения сердца в перикардиальной сумке, 4) расширенная нижняя полая вена с минимальным или отсутствующим спадением при вдохе, 5) относительное увеличение потока крови через трикуспидальный клапан более чем на 40% во время вдоха, 6) относительное снижение потока крови через митральный клапан более чем на 25% во время вдоха, 7) отскок перегородки в левый желудочек во время вдоха.

ся растяжением перикарда. Однако существует критическая точка, когда перерастянутый перикард не может больше растягиваться и накапливать дополнительное количество жидкости. В последнем случае дополнительное накопление жидкости осуществляется за счет компрессии камер сердца. Камеры правых отделов сердца первыми подвергаются давлению из-за их меньшей толщины — развивается тампонада перикарда [3] (рис. 1). Однако в некоторых клинических сценариях, таких как трикуспидальная регургитация и легочная гипертензия, требуется больший объем перикардиального выпота для коллапса правых камер и, соответственно, тампонады сердца из-за повышения диастолического давления правого желудочка в этих условиях (рис. 2).

Таким образом, тампонада включает в себя коллапс камер правых отделов сердца, снижение преднагрузки левого желудочка, уменьшение ударного объема и синдром низкого сердечного выброса [4].

Причин развития как перикардита, так и гидроперикарда множество. В случае отсутствия данных в пользу конкретной нозологии, которая смогла бы объяснить генез поражения перикарда и/или выпота в нем, после всех необходимых исследований, перикардит/гидроперикард трактуются как идиопатические.

Перикардит — это синдром, обусловленный воспалением листков перикарда, и характеризующийся наличием характерных жалоб пациента и изменений в перикарде, диагностированных с помощью лучевых методов исследования. В свою очередь перикардит подразделяют по типу вовлечения листков перикарда на экссудативный (рис. 3 А), экссудативно-

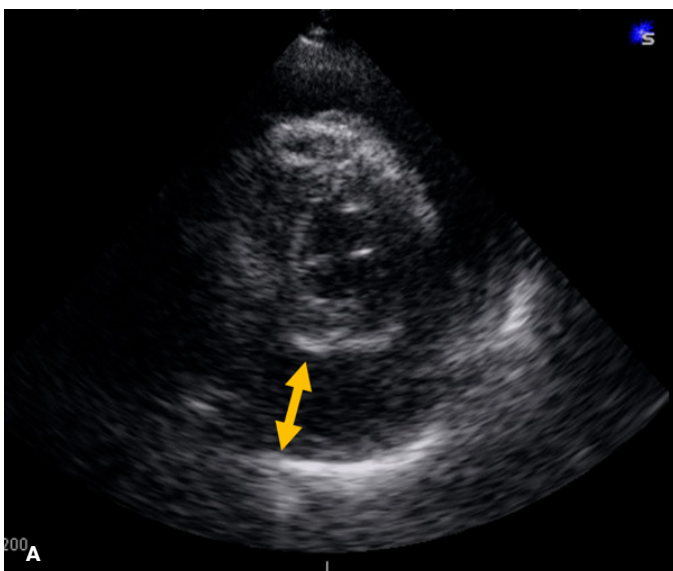


Рис. 3. Экссудативный и констриктивный перикардит.

Примечание: А) большой циркулярный перикардиальный выпот в парастеральной позиции по длинной оси на эхокардиограмме (желтая стрелка), Б) констриктивный перикардит с участками кальцификации перикарда (белые стрелки) по данным компьютерной томографии (случай из реальной клинической практики). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

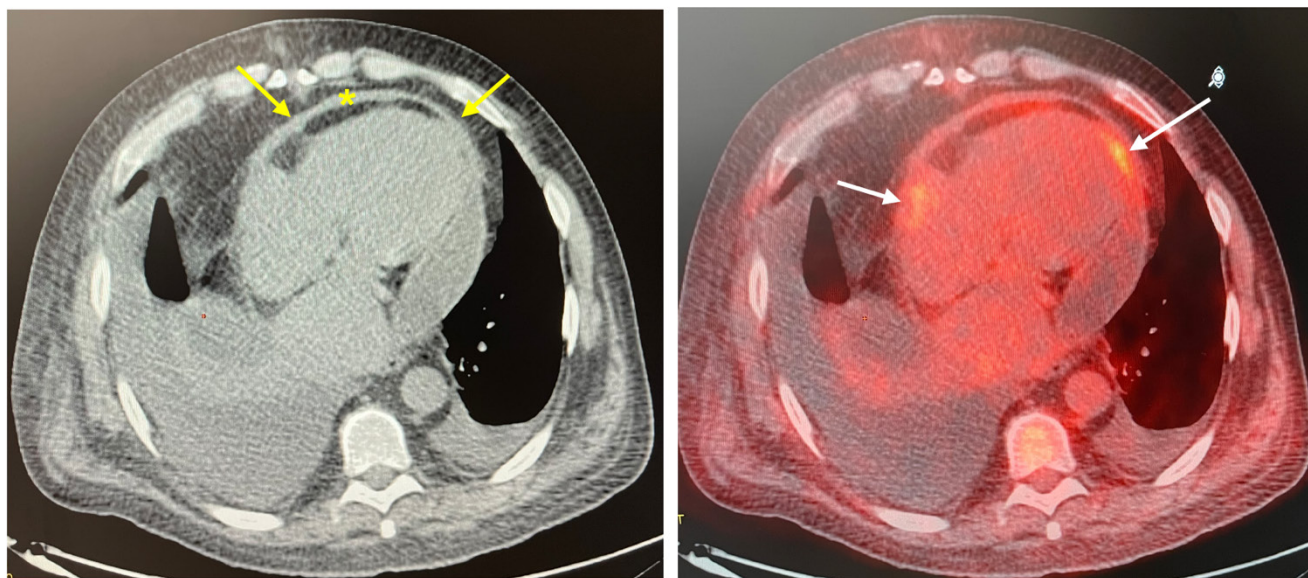


Рис. 4. Экссудативно-констриктивный перикардит.

Примечание: на МСКТ (слева) видно утолщение перикарда (звездочка), спайки между висцеральным и париетальным листками перикарда (белые стрелки); на том же срезе ПЭТ-КТ с 18-ФДГ (справа) обнаружено высокое накопление радиофармпрепарата в области спаек, что указывает на наличие активного воспалительного процесса (желтая стрелка) (случай из реальной клинической практики). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

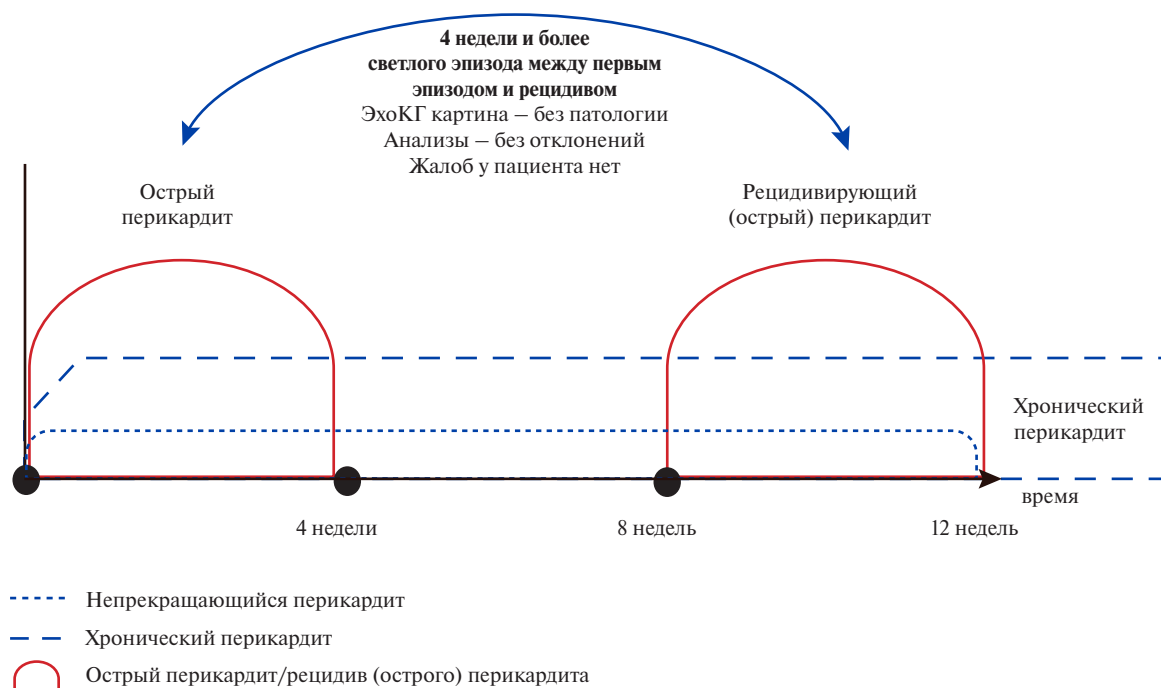


Рис. 5. Графическое изображение перикардита по длительности воспалительного процесса.

Примечание: явления острого перикардита купируются в сроки до 4-6 нед. (обычно раньше в силу широкой доступности нестероидных противовоспалительных препаратов), в случае повторного появления идентичных симптомов после четкого светлого промежутка детектируют рецидивирующий перикардит. При купировании острого процесса в сроки более 6 нед., но менее 12 нед. говорят о непрекращающемся ("подостром") перикардите. При отсутствии регресса перикардита >12 нед. говорят о хроническом перикардите.

Сокращение: ЭхоКГ — эхокардиография.

констриктивный (рис. 4) [5] и констриктивный (рис. 3 Б) [6]. Последний может быть как следствием экссудативного перикардита, так и самостоятельной формой. По длительности течения воспалительно-

го процесса в перикарде [7] выделяют острый, рецидивирующий, хронический перикардит, а также продолжающийся (синонимы "непрекращающийся" либо "подострый") (рис. 5). Необходимо разграничи-

Таблица 2

Перечень заболеваний, вызывающих гидроперикард, их характеристики и диагностические тесты

Заболевание	Характеристики	Диагностические тесты
Застойная сердечная недостаточность	повышенное давление в яремной вене, периферические отеки	эхокардиография, уровень NT-proBNP
Почечная недостаточность (уремия)	задержка жидкости, уремические симптомы (тошнота, рвота), повышенный уровень креатинина	концентрация в сыворотке мочевины, креатинина, электролитов
Гипотиреоз	увеличение массы тела, непереносимость холода, усталость, брадикардия, микседема	лабораторные тесты для оценки функции щитовидной железы, физикальные данные
Цирроз печени	асцит, плеврит, желтуха, телангиоэктазии, гипоальбуминемия	лабораторные тесты для оценки функции печени, содержание альбумина в сыворотке крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ФГДС
Нефротический синдром	протеинурия, гипоальбуминемия, отеки	общий анализ мочи (протеинурия), уровень сывороточного альбумина, лабораторные тесты с оценкой функции почек
Злокачественные новообразования (например, рак легких, рак груди, лимфома)	переменные симптомы в зависимости от типа рака; могут включать потерю веса, ночную потливость (В-симптомы), лимфаденопатию	визуализация (КТ, МРТ), биопсия
Легочная гипертензия	одышка, гипотензия, признаки правосторонней сердечной недостаточности	эхокардиография, катетеризация правых отделов сердца, рентген грудной клетки/МСКТ, уровень NT-proBNP
Энтеропатия с потерей белка	диарея, отеки, гипоальбуминемия	фекальный альфа-1 антитрипсин, уровень сывороточного альбумина, ФКС
Лучевая терапия	история облучения грудной клетки	история болезни, рентген грудной клетки/МСКТ, эхокардиография
Тяжелая анемия	Бледность, усталость, тахикардия, сидеропенический синдром	КАК, подсчет ретикулоцитов, ферритин, фолиевая кислота, витамин В ₁₂ , ФГДС, ФКС
Синдром верхней полой вены	отек лица, расширенные шейные вены, одышка	МСКТ органов грудной клетки с контрастом, УЗДГ
Первичный лимфедема	хронические отеки конечностей (верхние, нижние, а также висцеральная форма лимфедемы)	лимфосцинтиграфия с верификацией гипоплазии лимфатических коллекторов, физикальное обследование
Вторичный лимфедема	отеки конечностей, история рака или лечения рака	визуализация (КТ, МРТ), биопсия лимфатических узлов, история лечения рака

Сокращения: КАК — клинический анализ крови, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ФГДС — фиброгастродуоденоскопия, ФКС — фиброколоноскопия, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

вать понятие перикардита от гидроперикарда и перикардального жира.

В отличие от перикардита, гидроперикард подразумевает под собой избыточное скопление жидкости в полости перикарда без воспалительного процесса в самих листках перикарда. Причины возникновения избыточного количества жидкости кроются не в инфильтрации воспалительными клетками перикардиальных листков, а в нарушении дренажа (оттока) жидкости из перикардиального пространства. Особенностью данного синдрома является его бессимптомное начало. В большом проценте случаев — это случайная находка при рутинном прохождении ежегодного медицинского осмотра или обследовании по иной причине. Листки перикарда при этом не изменяются, рисков констрикции нет. При накоплении массивного выпота в полости перикарда у пациента появляются жалобы, более характерные для сердечной недостаточности: постепенное снижение толерантности к физической нагрузке, жалобы со стороны симптомов в грудной клетке пациенты описывают скорее как "тяжесть", дискомфорт, нежели как болевые ощущения. Массивный выпот в по-

лости перикарда может стать причиной хронической тампонады. По характеру выпотной жидкости гидроперикард является транссудатом, т.е. ультрафильтратом плазмы. Причины гидроперикарда представлены в таблице 2.

Накопление эпикардиальной жировой ткани часто связано с повышенным индексом массы тела и ассоциировано с развитием сердечно-сосудистых событий [8]. При эхокардиографии (ЭхоКГ) данные изменения могут ложно интерпретироваться как локализованный выпот в полости перикарда с наложением "фибрина" на висцеральном листке либо как утолщение перикарда. Подтвердить факт наличия эпикардиального жира позволяют мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца (рис. 6).

Для верификации перикардита как синдрома мало распознать расхождение листков перикарда (выпот в его полости), необходимо наличие как минимум одного симптома из трех [7]: 1) наличие типичного "плевритного" болевого синдрома (в анамнезе, накануне или в период выпотного процесса), 2) характерные изменения на электрокардиограмме

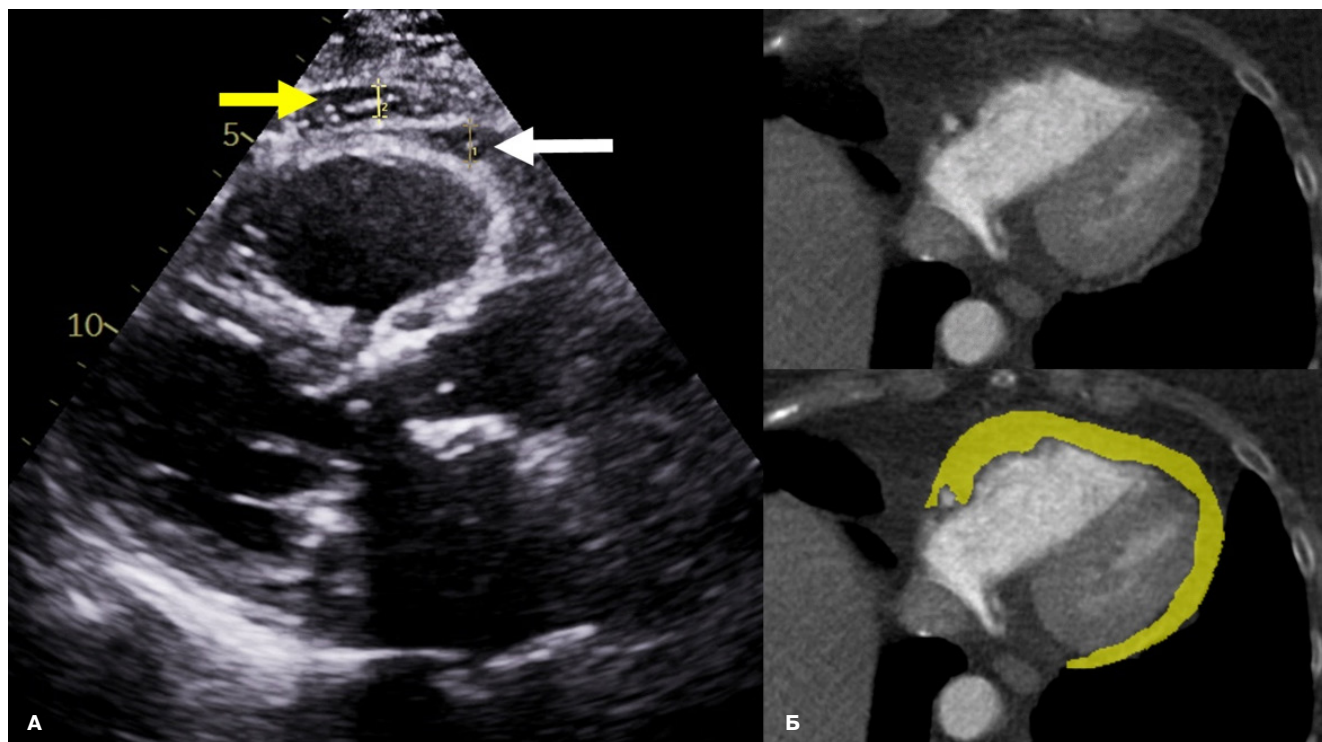


Рис. 6. Перикардиальный жир.

Примечание: (А) ЭхоКГ: парастеральная проекция по длинной оси, белая стрелка — эпикардиальный жир толщиной 6 мм, желтая стрелка — перикардиальный жир. (Б) Компьютерная томография: желтая область детектирует количество эпикардиального жира [8]. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

(ЭКГ)¹ [9, 10], 3) шум трения перикарда; в сочетании с дополнительными отклонениями, такими как повышение температуры тела, повышение концентрации белков острой фазы (С-реактивный белок и другие), нейтрофильный лейкоцитоз. В отсутствие вышеперечисленных изменений диагноз перикардит маловероятен, необходимо проведение дифференциального диагноза с гидроперикардом (табл. 2).

Электрокардиографические изменения при остром перикардите

Характерные ЭКГ проявления острого перикардита включают диффузный косо-восходящий подъем сегмента ST практически во всех отведениях за исключением депрессии сегмента ST в aVR, симптом Сподика (рис. 7) [11]. Однако такие изменения можно увидеть лишь у четверти пациентов с перикардитом [12], при этом на прогноз данные изменения не влияют, как было продемонстрировано в исследовании Imazio M, et al. Эволюция изменений ЭКГ претерпевает 4 стадии, при этом все 4 стадии можно увидеть менее чем у 50% пациентов.

Дифференциальный диагноз ЭКГ изменений проводят с острым инфарктом миокарда (ИМ) и синдромом ранней реполяризации. Сводная характеристика трех состояний представлена в таблице 3 [10].

Болевой синдром в грудной клетке при перикардите

Более чем в 95% случаев у пациентов с острым перикардитом возникает острая загрудинная "плевритная" боль различной степени выраженности. Боль может иррадиировать в шею, челюсть или плечи, как при ИМ. В отличие от боли при ишемии миокарда, боль в груди при остром перикардите усиливается в положении лежа на спине, при кашле и на вдохе. Боль обычно уменьшается в положении сидя или при наклоне вперед, что снижает давление на париетальный перикард, но не облегчается нитратами.

Тупая, давящая боль в груди, иррадирующая в трапециевидные мышцы или плечи, также может возникать при остром перикардите, что затрудняет дифференциальную диагностику с другими распространенными или опасными для жизни причинами боли в грудной клетке, такими как ИМ или тромбоэмболия легочной артерии [13]. Различия между болевым синдромом в грудной клетке на фоне острого перикардита, ИМ и тромбоэмболии легочной артерии представлены в таблице 4 [14]. Алгоритм обследования пациента с болевым синдромом в грудной клетке представлен на рисунке 6.

При уремическом перикардите и перикардите, связанным с ревматологическими заболеваниями, болевого синдрома может не быть. И наоборот, перикардит с "плевритной" болью в груди может быть

¹ <https://litfl.com/pericarditis-ecg-library>.

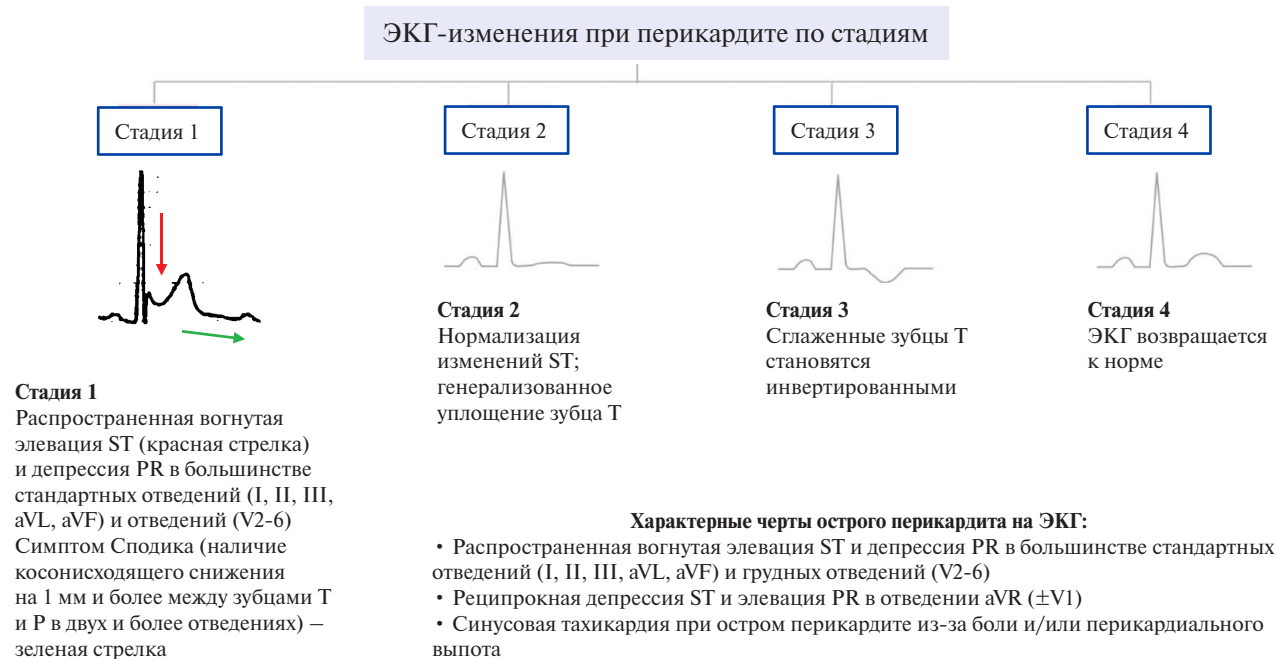


Рис. 7. ЭКГ изменения при остром перикардите по стадиям.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица 3

Сравнение изменений на ЭКГ, связанных с острым перикардитом, ИМ и ранней реполяризацией

ЭКГ	Острый перикардит	Инфаркт миокарда	Синдром ранней реполяризации
Форма сегмента ST	вогнутый вверх	выпуклый вверх	вогнутый вверх
Q зубец	отсутствуют	присутствуют	отсутствуют
Взаимные изменения сегмента ST	отсутствуют; депрессия в aVR	присутствуют	отсутствуют
Локализация подъема сегмента ST	I, II, aVL, aVF, V2-6	в области пораженной артерии	в прекардиальных отведениях
Соотношение ST/T в отведении V6	>0,25	Н/П	<0,25
Потеря амплитуды зубца R	отсутствует	присутствует	отсутствует
Депрессия сегмента PR	присутствует	отсутствует	отсутствует

Сокращения: ЭКГ — электрокардиограмма, Н/П — не применимо.

Таблица 4

Особенности, которые отличают острый перикардит от ишемии/ИМ и тромбоэмболии легочной артерии

Боль в грудной клетке	Острый перикардит	Ишемия или инфаркт миокарда	Тромбоэмболия легочной артерии
Локализация	за грудиной	за грудиной	передняя, задняя или боковая часть груди
Продолжительность	часы, дни	минуты (ишемия); часы (инфаркт)	часы, дни
Характер	острая, колющая, иногда тупая	давящая, тяжелая, сжимающая	острая, колющая
Изменение при положении	ухудшение в положении лежа на спине, улучшение при наклоне вперед	нет	нет
Изменение при дыхании	усиливается при вдохе	нет	синхронизировано с дыханием (отсутствует при апноэ)
Иррадиация	челюсть, шея, плечо, верхние конечности, область трапецевидной мышцы	челюсть, шея, плечо, одна или обе руки	плечо
Реакция на нитроглицерин	без изменений	улучшение	без изменений

первым проявлением системного ревматического заболевания.

Алгоритм обследования пациента с "плевритной" болью в грудной клетке

При предъявлении пациентом жалоб на "плевритный" болевой синдром в грудной клетке, важным начальным шагом является сбор анамнеза, физикальное обследование пациента, проведение стандартных анализов крови, включающих клинический анализ

крови, исследование белков острой фазы воспаления, коагулограмму, маркеров повреждения миокарда, а также стандартные биохимические параметры, включающие оценку функции печени и почек, белковых фракций; выполнение ЭКГ и ЭхоКГ.

В случае наличия у пациента характерных изменений на ЭКГ и/или ЭхоКГ в дополнение к "типичному" болевому синдрому, устанавливается диагноз "перикардит". В зависимости от продолжительности симптомов выделяют три основные формы: острый перикардит, рецидивирующий перикардит и хронический перикардит. Для оценки риска осложнений мы предлагаем использовать шкалу неблагоприятного прогноза (тампонада/констрикция) 2021г (the Torino pericarditis score), представленную в таблице 5 [15]. В зависимости от тяжести симптомов и уровня риска, дальнейшее ведение пациента проводится либо амбулаторно, либо госпитально.

В качестве первой линии терапии у пациентов с перикардитом (вне зависимости от причин его появления) до проведения дообследования, назначается колхицин в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [7].

Таблица 5

Риск неблагоприятного исхода перикардита (the Torino pericarditis score)

Женский пол	18 баллов
Лихорадка >38 °C	20 баллов
Эхокардиографические признаки констрикции	16 баллов
Использование глюкокортикостероидов	21 балл
Неприменение колхицина	22 балла

Примечание: риск неблагоприятного исхода перикардита оценивается как низкий (≤20 баллов), промежуточный (20-40 баллов) и высокий (>40 баллов).

Таблица 6

Противопоказания для использования колхицина и коррекция доз

Категория	Противопоказания для назначения колхицина	Коррекция дозировки при СКФ 30-50 мл/мин
Противопоказания	- тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин) без коррекции дозировки - тяжелая печеночная недостаточность - совместное применение с сильными ингибиторами CYP3A4 у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью (например, кларитромицин)	избегать назначения препарата
Назначение с осторожностью	- СКФ 30-50 мл/мин - пожилые пациенты (возраст ≥70 лет) - тяжелая нейропатия - активный миозит - нейтропения 2-3 степени - совместное применение с умеренными ингибиторами CYP3A4 или ингибиторами Р-гликопротеина (например, верапамил, дилтиазем) - пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта	уменьшить стандартную дозу на 25-50%. Избегать высоких начальных доз, титровать дозировку с минимальных до стандартных доз под контролем анализов и самочувствия пациента

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 7

Алгоритм назначения НПВП

Риск осложнений со стороны ЖКТ	ССР низкий	ССР умеренный-высокий	ССР очень высокий*
Низкий	любые НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (<1200 мг/сут.)	избегать назначения любых НПВП
Умеренный	н-НПВП + ИПП, с-НПВП	напроксен + ИПП или целекоксиб	
Высокий	целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	целекоксиб + ИПП	

Примечание: * — инфаркт миокарда или ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа с поражением органов-"мишеней", хроническая сердечная недостаточность >2 NYHA.

Сокращения: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, н-НПВП — неселективные НПВП, с-НПВП — селективные НПВП, ССР — сердечно-сосудистый риск.

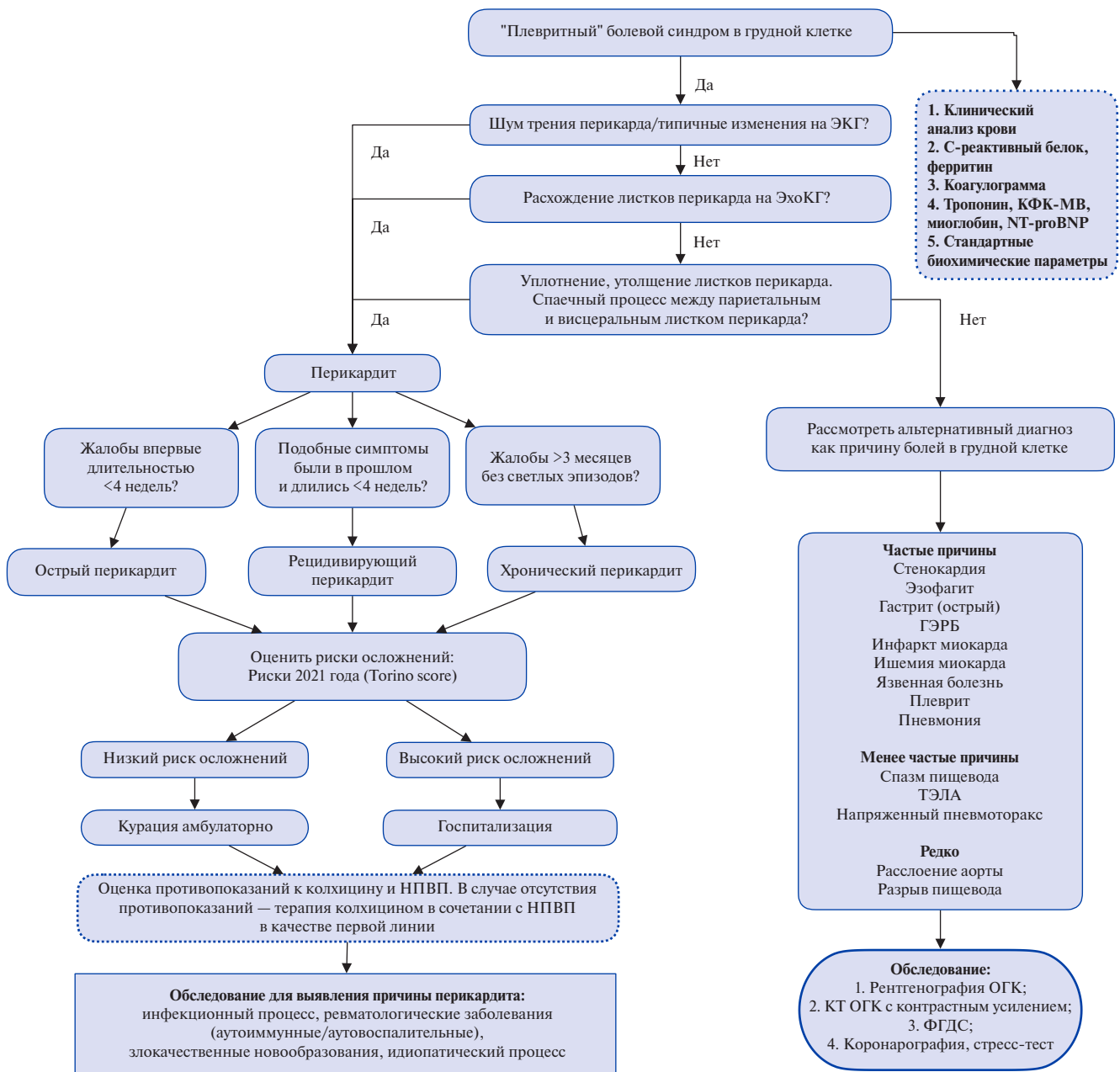


Рис. 8. Алгоритм обследования пациента с болью в грудной клетке, выявление перикардита и тактика.

Сокращения: ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, КТ — компьютерная томография, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОГК — органы грудной клетки, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФГДС — фиброгастродуоденоскопия, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Противопоказания к терапии колхицином [16] и алгоритм назначения НПВП [17] представлены в таблицах 6 и 7. Длительность терапии колхицином в случае первого эпизода перикардита должна быть не менее 3 мес., в случае повторного эпизода (рецидива) не менее 6 мес. Диапазон доз колхицина варьирует от 1 до 3 мг в сут. в зависимости от переносимости и эффективности терапии. Такой подход используется в терапии семейной средиземноморской лихорадки и применим к пациентам с перикар-

дитом². НПВП должны назначаться в "терапевтическом окне" в зависимости от выбранного препарата не менее 1 мес. с дальнейшим постепенным снижением дозы (каждые 2 нед.) до полной отмены.

В дополнение к этому рекомендуется провести обследование для уточнения причин развития перикардита: инфекционные причины, ревматологиче-

² Peet C, et al. The safety and feasibility of colchicine uptitration in the management of idiopathic recurrent pericarditis. Eur Heart J. 2024;45(Suppl 1).

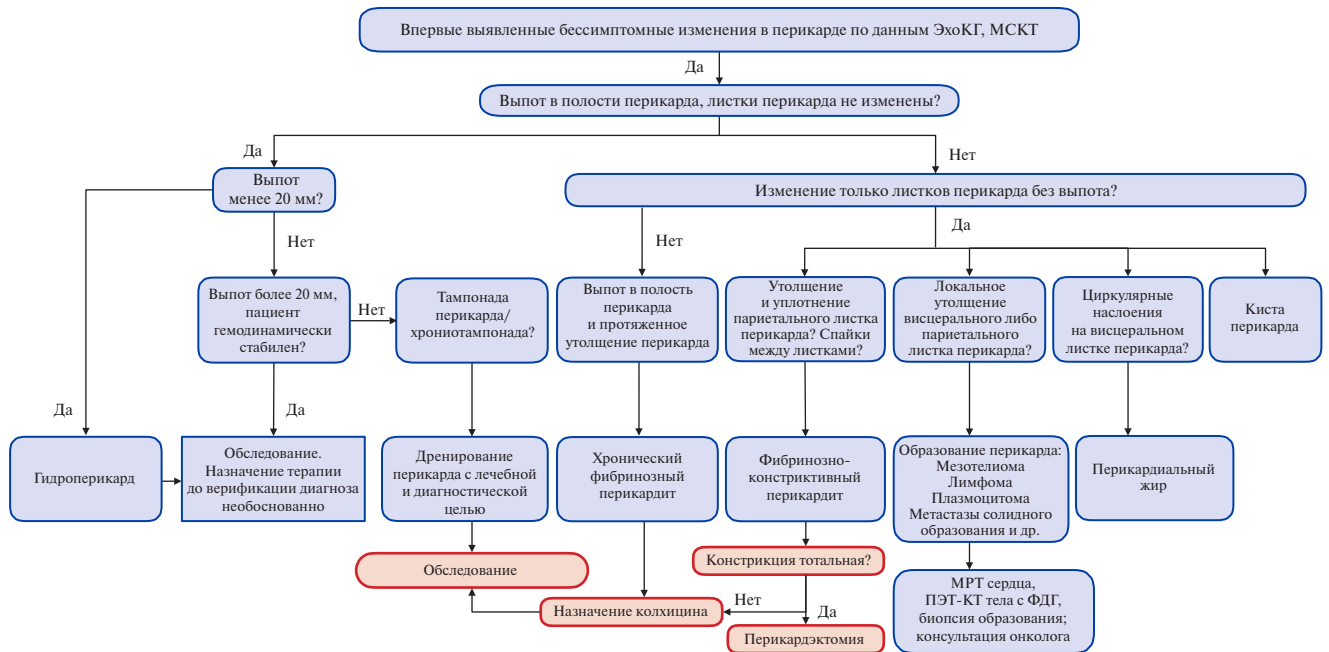


Рис. 9. Алгоритм ведения пациента с бессимптомным поражением перикарда с выпотным процессом или без него.

Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПЭТ-КТ с ФДГ — позитронно-эмиссионная томография, совмещённая с компьютерной томографией, с 18-фтордезоксиглюкозой, ЭхоКГ — эхокардиография.

ские заболевания (аутоиммунные и аутовоспалительные, включая как моногенные, так и полигенные заболевания; другие системные заболевания (IgG4-ассоциированное заболевание, саркоидоз и др.)), клональные доброкачественные заболевания (например, гистиоцитоз Эрдгейм-Честера и др.), злокачественные новообразования. В случае отсутствия данных в пользу вышеперечисленных заболеваний перикардит может трактоваться как идиопатический [7].

Если признаки перикардита отсутствуют, следует рассмотреть альтернативные диагнозы, которые могут вызывать боль в грудной клетке, такие как стенокардия, эзофагит, гастрит, рефлюкс-эзофагит, ИМ, плеврит и другие (рис. 8). Обследования, необходимые для исключения альтернативных причин болевого синдрома в грудной клетке, включают рентгенографию органов грудной клетки, МСКТ органов грудной клетки с контрастированием, фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), коронарографию и стресс-тесты.

Алгоритм ведения пациентов с асимптомным перикардиальным выпотом или изменениями перикарда

Перикардиальный выпот и/или изменения перикарда, выявленные случайно при таких исследованиях, как ЭхоКГ или МСКТ, требуют систематического подхода для определения необходимости дальнейшего обследования или лечения (рис. 9). Когда находки бессимптомны, клинический путь фокусируется на оценке характеристик выпота и изменений перикарда,

стабильности гемодинамики и наличия признаков констрикции.

В случае наличия выпота <20 мм без изменений толщины самих листков перикарда у пациента без системных проявлений и признаков воспаления (как клинически, так и лабораторно), необходимо в первую очередь исключить состояния, которые связаны с формированием гидроперикарда (табл. 2). Терапия до верификации причин, приведших к увеличению объема жидкости в полости перикарда, не требуется. Если выпот превышает 20 мм, пациент при этом гемодинамически стабилен, назначение терапии до подтверждения диагноза, как правило, также не требуется. В этом случае можно рассмотреть проведение диагностического перикардиоцентеза. Пациенты с признаками тампонады или хронической тампонады должны рассматриваться в качестве кандидатов для перикардиоцентеза с лечебной и диагностической целью. Подбор консервативной терапии в случае массивного выпота будет определять основной диагноз, лежащий в основе формирования выпота.

Если выявлено утолщение перикарда в сочетании или без выпотного процесса, необходимо оценить объем поражения перикарда. В случае тотальной констрикции противовоспалительная терапия неэффективна, единственной лечебной опцией в настоящее время остается перикардэктомия. В случае же частичного фибрирования, наличия спаечного процесса без кальцификации, противовоспалительная терапия должна рассматриваться как терапия первой линии с последующим проведением дообсле-

дования для верификации заболевания, которое привело к поражению перикарда. Для подтверждения текущего воспалительного процесса в перикарде могут использоваться как МРТ сердца, так и позитронно-эмиссионная томография — компьютерная томография с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-КТ с 18-ФДС) (рис. 4).

Пациенты с локализованным утолщением или объемными образованиями перикарда нуждаются в исключении доброкачественных и злокачественных новообразований. Для дифференциальной диагностики может потребоваться проведение МРТ, МСКТ или ПЭТ-КТ с 18-ФДГ, биопсия образования с последующей консультацией онколога.

Невоспалительные находки, такие как перикардиальный жир или простые кисты, обычно не требуют вмешательства.

Заключение

Диагностика и лечение перикардиального выпота, утолщения перикарда и перикардита, независимо от наличия или отсутствия симптомов, требуют комплексного подхода. Применение диагностических

алгоритмов, представленных в статье, позволяет более эффективно выявлять случаи перикардита и бессимптомного выпота, определять необходимость дополнительных исследований и терапии, а также минимизировать риски осложнений. Использование шкалы риска осложнений перикардита способствует стратификации риска и выбору оптимальной тактики ведения, что особенно важно при наличии болевого синдрома в грудной клетке. Благодаря этим подходам можно улучшить качество диагностики и обеспечить персонализированное лечение пациентов, что снижает риск развития рецидивов и осложнений, таких как тампонада или формирование констрикции.

В следующей статье (часть 2) будет более подробно рассмотрено обследование, тактика ведения пациентов с уже подтвержденным диагнозом "перикардит", а также распознавание специфических причин его возникновения.

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

Литература/References

- Hoit BD. Anatomy and Physiology of the Pericardium. *Cardiol Clin.* 2017;35(4):481-90. doi:10.1016/j.ccl.2017.07.002.
- Lazarou E, Vlachopoulos C, Antonopoulos A, et al. Asymptomatic Chronic Large Pericardial Effusions: To Drain or to Observe? *J Clin Med.* 2024;13(13):3887. doi:10.3390/jcm13133887.
- Jensen JK, Poulsen SH, Møgaard H. Cardiac tamponade: a clinical challenge. *e-Journal of Cardiology Practice.* 2017;15(17).
- Adler Y, Ristić AD, Imazio M, et al. Cardiac tamponade. *Nat. Rev. Dis. Primer.* 2023;9:36. doi:10.1038/s41572-023-00446-1.
- Kim KH, Miranda WR, Sinak LJ, et al. Effusive-Constrictive Pericarditis After Pericardiocentesis: Incidence, Associated Findings, and Natural History. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(4):534-41. doi:10.1016/j.jcmg.2017.06.017.
- Hasnie AA, Miller NJ, Davies J, Von Mering G. Constrictive Pericarditis Presenting as Isolated Ascites. *Radiol Case Rep.* 2021;17(1):259-64. doi:10.1016/j.radcr.2021.10.047.
- Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal.* 2015;36(42):2921-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
- Wang TKM, Klein AL. Multi-Modality Cardiac Imaging for Pericardial Diseases: A Contemporary Review. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(10):336. doi:10.31083/j.rcm2310336.
- Marinella MA. Electrocardiographic manifestations and differential diagnosis of acute pericarditis. *Am Fam Physician.* 1998;57(4):699-704.
- Witting MD, Hu KM, Westreich AA, et al. Evaluation of Spodick's Sign and Other Electrocardiographic Findings as Indicators of STEMI and Pericarditis. *J Emerg Med.* 2020;58(4):562-9. doi:10.1016/j.jemermed.2020.01.017.
- Wilcox SR, Brown DFM. Chapter 12. In: *A Visual Guide to ECG Interpretation.* 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2025:411.
- Imazio M, Squarotti GB, Andreis A, et al. Diagnostic and prognostic role of the electrocardiogram in patients with pericarditis. *Heart.* 2022;108(18):1474-8. doi:10.1136/heartjnl-2021-320443.
- Snyder MJ, Bepko J, White M. Acute pericarditis: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2014;89(7):553-60.
- Klein AL, Wang TKM, Cremer PC, et al. Pericardial Diseases: International Position Statement on New Concepts and Advances in Multimodality Cardiac Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2024;17(8):937-88. doi:10.1016/j.jcmg.2024.04.010.
- Imazio M, Andreis A, Lubian M, et al. The Torino Pericarditis Score: a new-risk stratification tool to predict complicated pericarditis. *Internal and Emergency Medicine.* 2021;16(7):1921-6.
- Stamp LK, Horsley C, Te Karu L, et al. Colchicine: the good, the bad, the ugly and how to minimize the risks. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(4):936-44. doi:10.1093/rheumatology/kead625.
- Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines "Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):4-23. (In Russ.) Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н. др. Клинические рекомендации "Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике". *Современная ревматология.* 2015;9(1):4-23. doi:10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.



Выполнение стандартной трансторакальной эхокардиографии. Методические рекомендации 2024

Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии: МНОИ МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва), ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России (Москва), ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России (Москва), ГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России (Санкт-Петербург), ФГБУ НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава России (Новосибирск), НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН (Томск), Тюменский кардиологический научный центр Томского НИМЦ РАН (Тюмень), ФГБОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы (Москва), КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань), ФГБУ ФЦССХ Минздрава России (Хабаровск)

Председатель Рабочей группы: Мацкеплишвили С.Т., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва).

Рабочая группа: Саидова М.А., профессор, д.м.н. (Москва), Мироненко М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва), Сафарова А.Ф., профессор, д.м.н. (Москва), Павлюкова Е.Н., профессор, д.м.н. (Новосибирск), Бощенко А.А., доцент, д.м.н. (Томск), Ярославская Е.И., профессор, д.м.н. (Тюмень), Ахунова С.Ю., к.м.н. (Казань), Скидан В.И., к.м.н. (Хабаровск), Иртыга О.Б., доцент, д.м.н. (Санкт-Петербург), Козленок А.В.* , к.м.н. (Санкт-Петербург), Федорова Д.Н. (Санкт-Петербург).

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

Ключевые слова: трансторакальная эхокардиография, эхокардиография, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистые заболевания.

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

Рукопись получена 20.12.2024
Принята к публикации 09.01.2025



Для цитирования: Мацкеплишвили С.Т., Саидова М.А., Мироненко М.Ю., Сафарова А.Ф., Павлюкова Е.Н., Бощенко А.А., Ярославская Е.И., Ахунова С.Ю., Скидан В.И., Иртыга О.Б., Козленок А.В., Федорова Д.Н. Выполнение стандартной трансторакальной эхокардиографии. Методические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):6271. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6271. EDN TNLDFN

Standard transthoracic echocardiography. Guidelines 2024

Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation of: Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University (Moscow), Chazov National Medical Research Center of Cardiology (Moscow), Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery (Moscow), Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg), Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk), Cardiology Research Institute of Tomsk National Medical Research Center (Tomsk), Tyumen Cardiology Research Center of Tomsk National Medical Research Center (Tyumen), Peoples' Friendship University of Russia (Moscow), Kazan State Medical Academy (Kazan), Federal Center for Cardiovascular Surgery (Khabarovsk)

Chairman of the Task Force: Matskeplishvili S. T. (Moscow).

Task Force: Saidova M. A. (Moscow), Mironenko M. Yu. (Moscow), Safarova A. F. (Moscow), Pavlyukova E. N. (Novosibirsk), Boshchenko A. A. (Tomsk), Yaroslavskaya E. I. (Tyumen), Akhunova S. Yu. (Kazan), Skidan V. I. (Khabarovsk), Irtyuga O. B. (St. Petersburg), Kozlenok A. V.* (St. Petersburg), Fedorova D. N. (St. Petersburg).

Task Force members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the working group was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: transthoracic echocardiography, echocardiography, cardiovascular risk, cardiovascular diseases.

*Corresponding author: avkozenok@yandex.ru

Received: 20.12.2024 Accepted: 09.01.2025

For citation: Matskeplishvili S. T., Saidova M. A., Mironenko M. Yu., Safarova A. F., Pavlyukova E. N., Boshchenko A. A., Yaroslavskaya E. I., Akhunova S. Yu., Skidan V. I., Irtyuga O. B., Kozlenok A. V., Fedorova D. N. Standard transthoracic echocardiography. Guidelines 2024. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):6271. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6271. EDN TNLDFN

Оглавление

Список сокращений	143
1. Введение.....	144
2. Условия выполнения трансторакальной эхокардиографии	144
3. Ультразвуковые сканеры и их классификация.....	144
4. Получение изображений	146
4.1. Стандартные сечения и доступы	146
4.2. Оптимизация получаемых изображений.....	147
5. Требования к записи изображений	150
6. Требования к выполнению измерений	150
6.1. Морфометрия в 2D- и М-режиме.....	150
6.2. Измерения в доплеровских режимах	152
6.3. Оценка систолической и диастолической функции.....	158
7. Формирование протокола исследования.....	163
8. Передача, хранение и обработка данных	166
9. Перспективы развития	166
10. Заключение	167
Приложение 1. Состав рабочей группы по разработке методических рекомендаций	168
Приложение 2. Печатная форма СЭМД "Протокол ТТ-ЭхоКГ расширенный"	169
Приложение 3. Нормы и степени отклонения от нормы показателей стандартной ТТ-ЭхоКГ.....	173
Приложение 4. Классификация степени нарушения функции клапанов сердца	176

Список сокращений

АК — аортальный клапан
Восх Ао — восходящий отдел аорты
ВПВ — верхняя полая вена
ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка
ВТПЖ — выносящий тракт правого желудочка
ГПД — глобальная продольная деформация
ДФ — диастолическая функция
ЗС — задняя стенка
ИВД — режим импульсно-волнового доплера
ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
КДО — конечно-диастолический объем
КДР — конечно-диастолический размер
КС — коронарный синус
КСО — конечно-систолический объем
КСР — конечно-систолический размер
ЛА — легочная артерия
ЛЖ — левый желудочек
ЛП — левое предсердие
МЖП — межжелудочковая перегородка
МК — митральный клапан
МПП — межпредсердная перегородка
Нисх Ао — нисходящий отдел аорты
НПВ — нижняя полая вена
ОЛП — объем левого предсердия
ПВД — режим постоянно-волнового доплера
ПЖ — правый желудочек
ПЗР — переднезадний размер
ПК — пульмональный клапан
ПМ папиллярные мышцы
ПП — правое предсердие
ППТ — площадь поверхности тела
СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
СТС Ао — синотубулярное соединение аорты
СЭМД — структурированный электронный медицинский документ
ТК — трикуспидальный клапан
ТМД — режим тканевого миокардиального доплера
ФИП — фракция изменения площади
ЦДК — режим цветового доплеровского картирования
ЭКГ — электрокардиограмма
А2С — двухкамерное апикальное сечение
А3С — трехкамерное апикальное сечение
А4С — четырехкамерное апикальное сечение
А5С — пятикамерное апикальное сечение

DT — Deceleration time (время замедления потока)
EACVI — European Association of Cardiovascular Imaging (Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации)
PHT — Pressure half time (период полуспада градиента давления)
PLAX — продольное парастеральное сечение
PSAX — короткое парастеральное сечение
SC 4C — субкостальное четырехкамерное сечение
SC — субкостальное сечение
SSN — Дуга Ао супрастеральное сечение
TAPSE Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion — систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана
TASV Tricuspid Annular Systolic Velocity — систолическая скорость латерального сегмента кольца трикуспидального клапана
VTI Velocity time integral — интеграл линейной скорости потока

1. Введение

Эхокардиография (ЭхоКГ) — один из ключевых методов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, оценки эффективности лечения, прогнозирования течения заболеваний и развития осложнений [1, 2]. Особая ценность ЭхоКГ обусловлена наличием стандартов выполнения исследования и интерпретации результатов в норме и при различных патологиях. Неукоснительное соблюдение этих стандартов обеспечивает максимально объективную оценку состояния сердца.

Методические рекомендации, изложенные в данном документе, отражают современную международную практику в отношении стандартного протокола трансторакальной ЭхоКГ (ТТ-ЭхоКГ), с учетом правовой базы Российской Федерации, и представляют собой консенсус экспертов, согласующийся с мнением зарубежных профессиональных сообществ [1, 3, 4].

Цель методических рекомендаций — определение требований к технике сканирования, выполнения измерений и формированию протокола исследования при рутинной ТТ-ЭхоКГ, а также к хранению и обмену данными и возможности обеспечения совместной работы медицинских организаций и междисциплинарных команд специалистов.

Освещение вопросов трехмерной (3D), чреспищеводной, в том числе интраоперационной ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ, а также особенностей протоколов при отдельных состояниях являются предметом других методических рекомендаций.

2. Условия выполнения трансторакальной эхокардиографии

Правила организации деятельности кабинета или отделения ультразвуковой диагностики регламентированы Приказом Минздрава России от 8 июня 2020 г. № 557н "Об утверждении Правил проведения ультразвуковых исследований"¹.

Требования к состоянию помещений и условиям труда, в том числе эргономике рабочего места специалиста, выполняющего ЭхоКГ, изложены в "Гигиенических требованиях к условиям труда медицинских работников, выполняющих ультразвуковые исследования. Руководство Р 2.2.4/2.2.9.2266-07 (утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 10.08.2007)"².

Временные нормативы трудозатрат на выполнение ЭхоКГ в настоящее время юридически не закреплены и остаются на усмотрение руководителей медицинских организаций. В утратившем силу Приказе Минздрава РСФСР N 132 от 2 августа 1991 г. "О совершенствовании службы лучевой диагностики"³, а также в необязательном к исполнению "При-

ложении 8 к приказу Минздрава РФ от 30.11.93 № 283 "О совершенствовании службы функциональной диагностики в учреждениях здравоохранения Российской Федерации"⁴, рекомендованная продолжительность ЭхоКГ составляет 60 мин. Такой же продолжительности исследования придерживаются рабочие группы профильных ассоциаций Российская ассоциация ультразвуковой диагностики в медицине и Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики [5].

Развитие технологий и повышение мобильности ультразвуковых сканеров, внедрение систем передачи, обработки и хранения данных, а также систем поддержки принятия врачебных решений привело к возможности выполнения ЭхоКГ в разных условиях — от операционной до места оказания первой медицинской помощи.

3. Ультразвуковые сканеры и их классификация

Обязательным требованием к ультразвуковому сканеру является наличие регистрационного удостоверения медицинского изделия. Выбор аппарата должен быть основан на соответствии технологических возможностей необходимому объему измерений. В настоящее время принята классификация ультразвуковых аппаратов, отражающая их размеры, мобильность и функции [6]:

1. Стационарные системы. Обладают полным спектром режимов и функций: М-режим, 2D-режим, импульсно-волновой и постоянный доплер, цветовой доплер, тканевой миокардиальный доплер, 3D-режим, контрастная ЭхоКГ, возможность выполнения чреспищеводной ЭхоКГ, технологии мультимодальной визуализации в режиме реального времени (fusion-технологии).

2. Мобильные системы. Отличаются меньшими размерами. Обладают полным спектром режимов и функций, позволяющих выполнить стандартное исследование.

3. Портативные аппараты. Отличаются еще меньшими размерами и большей мобильностью. Обычно представлены в форм-факторе ноутбука. Предназначены для фокусных и стандартных исследований.

4. Носимые устройства. Размеры данных аппаратов позволяют держать прибор в руках во время исследования. Как и другие виды аппаратов, могут передавать изображения в интеграционные системы управления данными, что обеспечивает возможность постпроцессинговой количественной оценки. В последнее время появились носимые устройства, позволяющие выполнить не только фокусное, но и стандартное ЭхоКГ исследование в полном объеме.

¹ https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_362485/.

² https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99107/.

³ <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=437472#Q13SMGU0YeP8JVa31>.

⁴ <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=437472#LmFOMGU8cdPQYn5>.

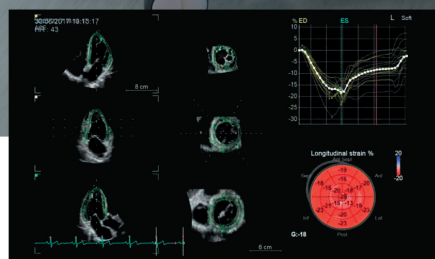
Vivid E95*

Новый уровень диагностики
сердечно-сосудистых заболеваний

Количественный анализ

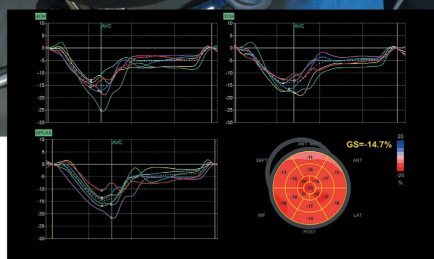
Определение плана лечения

Средства количественного анализа помогают оценить проблему и наметить ход дальнейших действий. Полный набор интуитивно понятных инструментов существенно упрощает работу и делает ее более эффективной. Вы можете быстро, точно и в полном объеме выполнить количественный анализ движения стенок левого желудочка и других параметров.



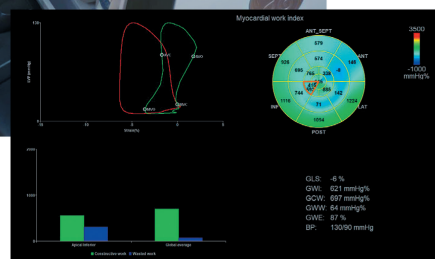
4D Strain

Вычисляет значения как глобальной, так и региональной деформации на основе алгоритма пространственного спекл-трекинга. Для представления данных используется график деформации в виде круговой диаграммы.



Автоматическая функциональная визуализация (AFI)

AFI с помощью функции View Recognition на основе искусственного интеллекта обеспечит автоматизированную количественную оценку сегментарной и глобальной продольной деформации левого желудочка, а также ряда других связанных параметров, включая фракцию выброса.



Функция Myocardial Work

Позволяет рассчитать новые, менее зависимые от нагрузки параметры на основании результатов, полученных с применением функции AFI (продольная деформация), с учетом систолического артериального давления, измеренного в состоянии покоя непосредственно перед эхографическим исследованием, а также продолжительность открытия и закрытия митрального и аортального клапанов.

gehealthcare.ru



GE HealthCare

GE HealthCare
123112, Москва, Пресненская наб., 10А
+7 495 739 69 31

Сервисный центр
+7 800 333 69 67 (бесплатный номер
для звонков из регионов России)

Учебный центр GE HealthCare Academy
academy.russia@gehealthcare.com

© 2025 GE HealthCare

Vivid является товарным знаком компании GE HealthCare. GE является товарным знаком компании General Electric, используемым на основании лицензионного соглашения.

*Vivid E95 зарегистрирован на территории РФ под наименованием «Система ультразвуковая диагностическая медицинская Vivid, с принадлежностями, в вариантах исполнения: Vivid E95».

Материал предназначен исключительно для медицинских и фармацевтических работников. На правах рекламы. JB00298RU

4. Получение изображений

Во время исследования пациент находится в положении на левом боку с левой рукой под головой, либо поднятой вверх. Для получения ЭхоКГ изображения необходимо вывести стандартное сечение из рекомендованных доступов.

4.1. Стандартные сечения и доступы

Ультразвуковые окна или доступы, через которые визуализируется сердце, представляют собой области грудной клетки, ограниченные проекциями анатомических образований, препятствующих получению качественного ультразвукового изображения (легкие, кости скелета). Ввиду анатомических особенностей пациентов, доступы представляют собой не фиксированные точки расположения датчика, а топографические области, внутри которых проводится поиск стандартных сечений. При врожденных пороках сердца, нарушении расположения внутренних органов, деформациях грудной клетки, патологиях средостения, пульмонэктомии сердце может располагаться нестандартно. В таких случаях поиск стандартных изображений должен проводиться по всей поверхности грудной клетки.

Для получения стандартных сечений в ЭхоКГ используются маневры, в основе которых лежит 3 ключевых движения датчика относительно продольной, короткой и апикальной осей сердца: смещение, изменение угла наклона, поворот вокруг оси (рис. 1).

Выделяют следующие стандартные доступы (рис. 2):

1. Левый парастеральный доступ, который расположен слева от грудины. Из этого доступа визуализируются продольное парастеральное сечение (PLAX) и короткое парастеральное сечение (PSAX).

2. Апикальный доступ, который находится в области верхушечного толчка сердца. Из него визуализируются четырехкамерное апикальное сечение (A4C), двухкамерное апикальное сечение (A2C), трехкамерное апикальное сечение (A3C) и пятикамерное апикальное сечение (A5C).

3. Субкостальный доступ, расположенный под мечевидным отростком. Из субкостального доступа визуализируются нижняя и верхняя полая вена по

длинной оси (SC НПВ и SC верхней полой вены) и субкостальное четырехкамерное сечение (SC 4C).

4. Супрастеральный доступ, который находится в яремной ямке над рукояткой грудины. Из этого доступа визуализируется дуга аорты, устья брахиоцефальных сосудов, легочные вены, верхняя полая вена и ветви легочной артерии (SSN Дуга Ao).

Стандартные сечения, визуализируемые структуры и области интереса, а также критерии стандартности получаемых изображений приведены в таблице 1. Кроме перечисленных выше, существуют дополнительные и промежуточные сечения и доступы, например, модификация парастерального сечения по длинной оси для визуализации приносящего и выносящего трактов правого желудочка (PLAX RV inflow и PLAX RV outflow), сечения, увеличивающие область интереса (zoom), такие как модификация парастерального сечения по длинной оси для прицельной визуализации корня аорты (PLAX zoom Ao), модификация A4C для прицельной визуализации митрального клапана (A4C zoom МК), а также правый парастеральный доступ для диагностики аортального стеноза. В отдельных случаях они позволяют лучше рассмотреть некоторые области интереса. Однако морфометрия должна проводиться только из основных стандартных сечений. Это позволяет зна-

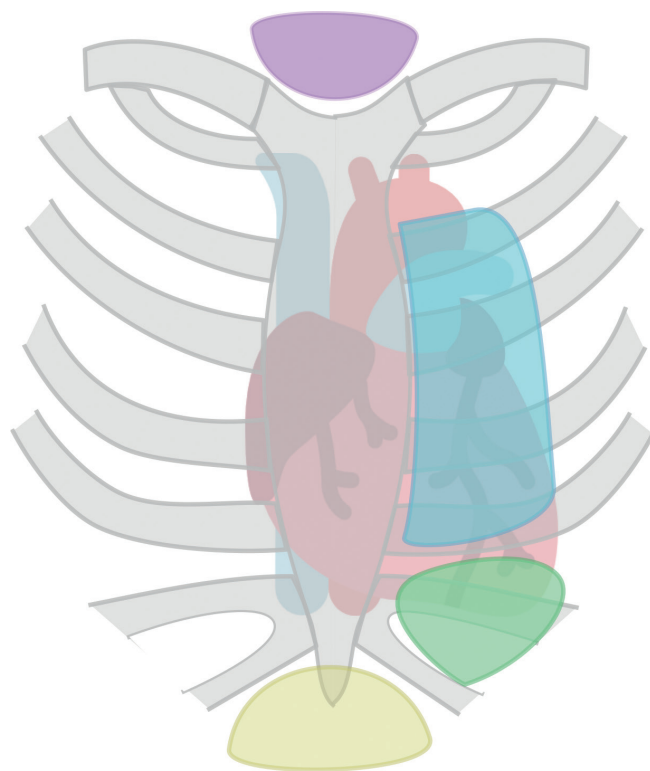


Рис. 2. Основные доступы при трансторакальном сканировании сердца.

Примечание: синим цветом обозначен парастеральный доступ, зеленым — апикальный доступ; желтым — субкостальный доступ, фиолетовым — супрастеральный доступ.

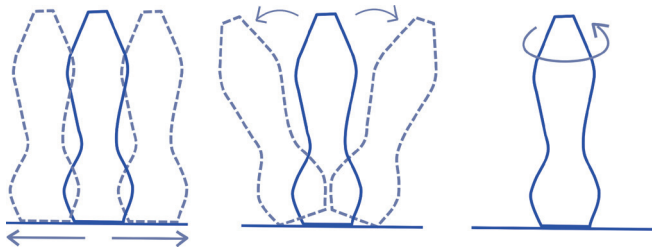


Рис. 1. Маневры, совершаемые датчиком для получения стандартных сечений.

чительно снизить межисследовательскую вариабельность и, тем самым, повысить диагностическую ценность метода.

4.2. Оптимизация получаемых изображений

Стандартное изображение — это кадр или видеопоследовательность, отражающие область интереса и записанные из стандартных сечений в одном из

режимов сканирования. В рутинной ЭхоКГ используются следующие режимы сканирования:

1. 2D-режим;
2. М-режим;
3. Режим цветового доплеровского картирования (ЦДК — CDI);
4. Режим импульсноволнового доплера (ИВД — PWD);

Таблица 1

Стандартные сечения, техника их получения и области интереса

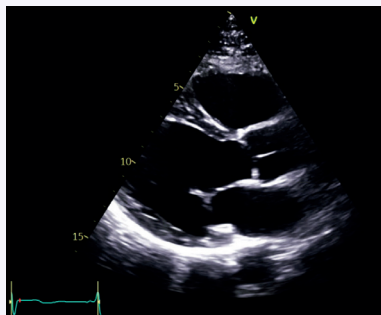
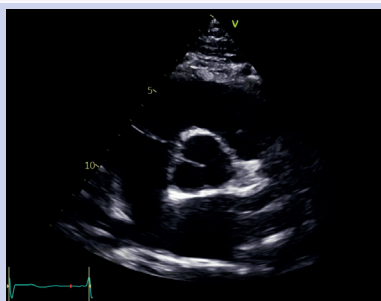
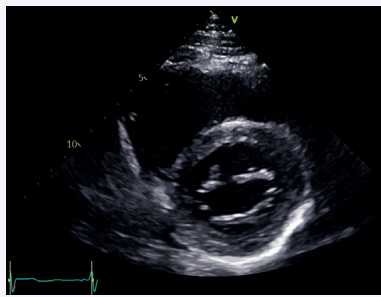
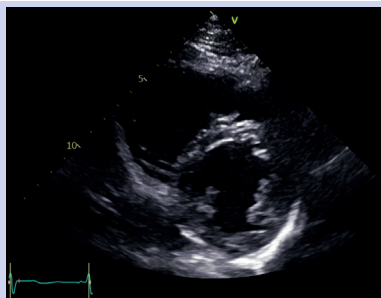
Сечения	Структуры/области интереса	Получение	Критерии стандартности	Иллюстрация
PLAX	ЛП ЛЖ — Переднеперегородочная часть МЖП — Задняя стенка МК, сегменты A2, P2 АК — Правая коронарная створка — Некоронарная створка ВТЛЖ Прокс. прод. ВТПЖ Восх Ao Нисх Ao КС	Левый парастеральный доступ Маркер датчика по направлению к правому плечу Для оценки восх Ao: сместиться на одно межреберье выше Для оценки ВТЛЖ: увеличить изображение с фокусом на ВТЛЖ, АК и восх Ao	В центре изображения МК и АК Створки АК симметричны МЖП и задняя стенка расположены горизонтально МЖП перпендикулярна линии курсора М-режима Верхушка ЛЖ не видна для большинства пациентов Появление "ложной" верхушки означает укорочение ЛЖ	
PSAX АК	АК ЛП МПП ПП ТК — Передняя створка — Перегородочная створка ВТПЖ ПК ЛА	Левый парастеральный доступ Получается из PLAX при расположении АК в центре экрана поворотом маркера по направлению к левому плечу Для визуализации ВТПЖ — на 1 межреберье выше	Изображение по центру Створки АК симметричны	
PSAX МК	МЖП ЛЖ: базальные сегменты МК сегменты A1, A2, A3, P1, P2, P3 ПЖ	Левый парастеральный доступ Модификация PSAX АК Наклонить датчик вниз к верхушке ЛЖ	В центре изображения ЛЖ округлой, а ПЖ серповидной формы Визуализируются обе створки МК	
PSAX ПМ	Переднелатеральная ПМ Заднемедиальная ПМ МЖП ЛЖ ПЖ	Левый парастеральный доступ Модификация PSAX МК Наклонить или сместить датчик ниже к верхушке ЛЖ	В центре изображения ЛЖ округлой, а ПЖ серповидной формы Визуализируются ПМ Не визуализируется МК Размеры ЛЖ соответствуют измеренным в PLAX	

Таблица 1. Продолжение

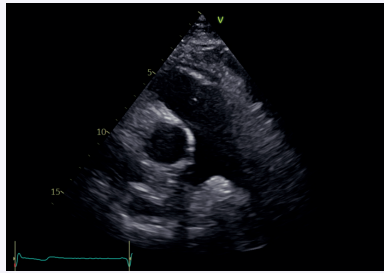
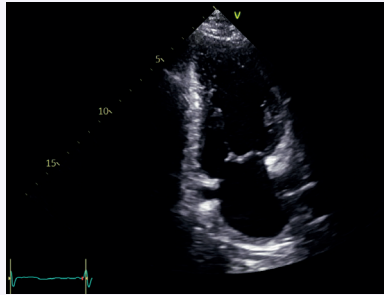
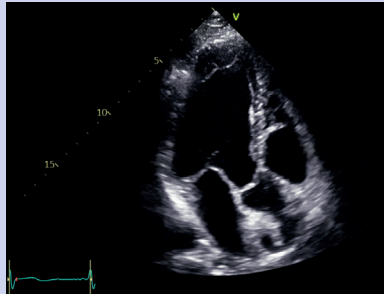
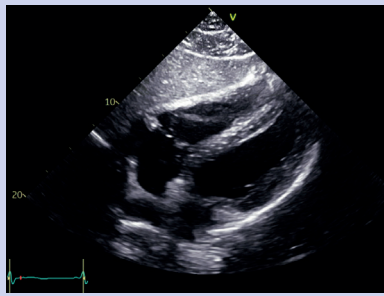
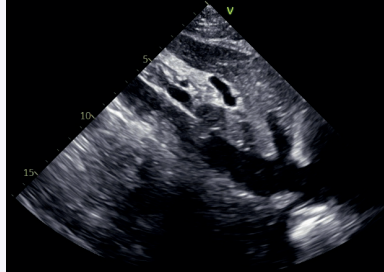
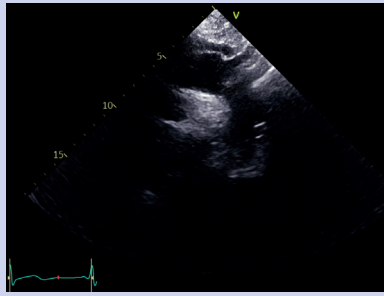
Сечения	Структуры/области интереса	Получение	Критерии стандартности	Иллюстрация
PSAX ЛА	Восх Ao ЛП МПП ПП ТК ВТПЖ ПК ЛА Бифуркация ЛА Нисх Ao	Левый парастеральный доступ Модификация PSAX АК Наклонить датчик вверх и медиально	Изображение Ao по центру ЛА видна на всем протяжении	
A4C	ЛЖ — Боковая стенка — Нижняя часть МЖП — Верхушка ПЖ боковая стенка МК сегменты A2, P1, фрагменты A1 и A3 ЛП МПП ПП ТК — Септальная створка — Передняя створка Левая нижняя легочная вена Правая верхняя легочная вена	Апикальный доступ Маркер датчика к кушетке Для фокуса на ПЖ: слегка повернуть датчик против часовой стрелки, чтобы площадь ПЖ была максимальной Для фокуса на предсердиях: вывести максимальную ширину оснований предсердий, а затем длинную ось предсердий	Видны все 4 камеры сердца МЖП расположена вертикально по центру изображения Верхушка ЛЖ тоньше остальных стенок и не утолщается, апикальные сегменты движутся по направлению друг к другу (верхушка не укорочена) Размер атриовентрикулярных колец максимальный Максимальный размер ЛП и ПП часто не выводится в A4C	
A2C	ЛЖ — Передняя стенка — Нижняя стенка — Верхушка МК сегменты A2, P1, P3, фрагменты A1 и A3 ЛП КС	Апикальный доступ Модификация A4C Повернуть маркер против часовой стрелки Для фокуса на ЛП: вывести максимальную ширину основания ЛП, а затем его длинную ось	Визуализируются ЛЖ, ЛП и МК Правые отделы не видны АК и ВТЛЖ не видны Коронарный синус округлой формы Верхушка ЛЖ тоньше остальных стенок и не утолщается, апикальные сегменты движутся по направлению друг к другу (верхушка не укорочена) Размер кольца МК максимальный Максимальный размер ЛП может не совпадать со стандартной A2C Длинная ось ЛП должна отличаться не более, чем на 5 мм от размера, полученного в A4C	
A3C (APLAX)	АК — Левая коронарная створка — Правая коронарная створка ЛЖ — Задняя стенка — Нижняя часть МЖП — Верхушка ВТЛЖ ВТПЖ МК сегменты A2, P2 ЛП	Апикальный доступ Модификация A2C Повернуть маркер против часовой стрелки и наклонить датчик вперед	Визуализируется АК и ВТЛЖ Створки АК симметричные МЖП расположена вертикально по центру Верхушка ЛЖ тоньше остальных стенок и не утолщается, апикальные сегменты движутся по направлению друг к другу (верхушка не укорочена) Размер кольца МК максимальный	

Таблица 1. Продолжение

Сечения	Структуры/области интереса	Получение	Критерии стандартности	Иллюстрация
A5C	АК — Левая коронарная створка — Правая коронарная створка ЛЖ — Задняя стенка — Нижняя часть МЖП — Верхушка ВТЛЖ ВТПЖ МК сегменты A2, P2 ЛП МПП ПП	Апикальный доступ Модификация A4C наклонить датчик вперед	Визуализируется АК и ВТЛЖ Предсердия и МПП видны не полностью МЖП расположена вертикально по центру	
SC 4C	ЛЖ МЖП ПЖ ЛП МПП ПП МК ТК	Субкостальный доступ Пациент в положении лежа на спине Расположить датчик на животе пациента с легким давлением по направлению к левому плечу, маркер направлен налево	Сечение предназначено для выявления транссептальных потоков и измерения толщины стенки ПЖ	
SC НПВ	НПВ ПП Печеночная вена	Субкостальный доступ Пациент в положении лежа на спине Модификация SC 4C повернуть датчик против часовой стрелки, удерживая ПП в поле зрения Маркер направлен в сторону головы Чтобы визуализировать печеночную вену: слегка отклонить датчик вправо и вверх	Видно место вхождения НПВ в ПП НПВ расположена горизонтально Визуализируется печеночная вена Аорта не видна Отличия НПВ от аорты: НПВ окружена печенью с обеих сторон Аорта пульсирует, НПВ — нет НПВ впадает в ПП Печеночная вена впадает в НПВ Диаметр аорты не зависит от акта дыхания	
SSN Дуга Ао	Восх Ао Дуга Ао Нисх Ао Брахиоцефальный ствол Левая общая сонная артерия Левая подключичная артерия Правая ветвь ЛА Левая безымянная вена	Супрастернальный доступ Наклонить датчик вниз и впереди Маркер направлен к левой надключичной ямке	Визуализируется грудная аорта и крупные артерии Иногда сечение используется для оценки кровотока на АК	

Сокращения: АК — аортальный клапан, Восх Ао — восходящий отдел аорты, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ВТПЖ — выносящий тракт правого желудочка, КС — коронарный синус, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МК — митральный клапан, МПП — межпредсердная перегородка, Нисх Ао — нисходящий отдел аорты, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПК — легочный клапан, ПМ — папиллярные мышцы, ПП — правое предсердие, прод. — продольный, прокс. — проксимальный, ТК — трикуспидальный клапан, A2C — двухкамерное апикальное сечение, A3C — трехкамерное апикальное сечение, A4C — четырехкамерное апикальное сечение, A5C — пятикамерное апикальное сечение, PLAX — продольное парастеральное сечение, PSAX — короткое парастеральное сечение, SC 4C — субкостальное четырехкамерное сечение, SC — субкостальное сечение, SSN — Дуга Ао супрастернальное сечение.

5. Режим постоянно-волнового доплера (ПВД — CWD);

6. Режим тканевого миокардиального доплера (ТМД — TDI).

Общим правилом для всех получаемых изображений является оптимальная настройка параметров ультразвукового сканера. Она должна проводиться при каждом новом исследовании для обеспечения наилучшей временной и латеральной разрешающей способности метода.

Глубина и ширина сектора сканирования должны быть выставлены так, чтобы отображать только область интереса. Наличие неинформативного ("пустого") пространства в секторе сканирования недопустимо.

Усиление сигнала должно быть подобрано таким образом, чтобы изображение не было слишком ярким или тусклым. При необходимости следует использовать регуляторы компенсации усиления по глубине. Допускается применение любых карт псевдоокрашивания при неоптимальной визуализации в серошкальном режиме.

Частота кадров должна быть максимально возможной, но не менее 40 в секунду. Частоту ультразвуковой волны и значение динамического диапазона следует снижать при неоптимальной визуализации, и, напротив, увеличивать при необходимости выделить мелкие объекты на изображении. Кроме того, при наличии патологии, соответствующие области интереса необходимо рассматривать в режиме увеличения (zoom) для проведения максимально корректных измерений. Положение маркера фокусировки, при его наличии, должно соответствовать глубине нахождения области интереса.

Улучшение визуализации может быть достигнуто на фоне задержки дыхания.

В режиме цветового доплера необходимо подобрать оптимальный уровень усиления сигнала, уменьшить приоритет 2D-режима (снизить общее усиление или использовать специальную регулировку сканера) и избегать появления артефактов. Величина окна цветового доплера должна соответствовать размеру области интереса для обеспечения максимального временного разрешения метода. При оценке внутрисердечного кровотока по умолчанию используется симметричная шкала предела Найквиста от 50 до 70 (оптимально 65) см/с, которую следует регулировать в зависимости от рассматриваемой патологии.

В режимах ИВД и ПВД шкала и положение базовой линии должны быть выставлены так, чтобы каждый оцениваемый поток был визуализирован полностью на отдельном изображении и занимал максимальное полезное пространство. Контур спектра оцениваемого кровотока должен быть ярким и четким.

5. Требования к записи изображений

Трудно переоценить важность записи ЭхоКГ исследований. Записанные и сохраненные изображения всегда могут быть использованы для оценки динамики состояния пациента, проведения консультаций, в том числе телемедицинских, и работы междисциплинарных команд специалистов. Отдельную ценность архивы изображений представляют для образовательной и научной деятельности.

Перед проведением исследования в соответствующие поля интерфейса ультразвукового сканера вносятся персональные данные пациента: фамилия, имя и отчество, дата рождения, пол, рост и вес. При необходимости можно добавить дополнительную информацию, например, показания к исследованию, диагноз, уровень артериального давления и прочее. Для удобного поиска пациентов в цифровом архиве рекомендовано присваивать исследованию идентификатор, отражающий уникальные характеристики пациента либо особенности выполненного исследования.

При проведении стандартной ТТ-ЭхоКГ рекомендована регистрация электрокардиограммы. Необходимо настроить сигнал таким образом, чтобы на экране ультразвукового сканера отчетливо наблюдался комплекс QRS.

Минимальный перечень изображений, необходимых для обязательной записи при стандартной ТТ-ЭхоКГ, представлен в таблице 2. Дополнительные изображения должны быть сохранены при выявлении патологий и особенностей ультразвуковой картины, требующих демонстрации.

6. Требования к выполнению измерений

Количественная оценка камер сердца и сосудов, а также параметров кровотока, выполненная при стандартной ТТ-ЭхоКГ, имеет важное значение для дальнейшей тактики ведения пациента [7]. Выполнение ЭхоКГ в условиях кардиореанимации меняет исходный план лечения почти в половине случаев [8]. В связи с антропометрической и гендерной вариабельностью, многие морфометрические показатели нормируются к площади поверхности тела и соотносятся с полом и возрастом, а потому эти данные обязательно должны указываться при каждом исследовании.

6.1. Морфометрия в 2D- и М-режиме

Измерение параметров, входящих в стандартный или расширенный протокол ТТ-ЭхоКГ должно выполняться на стандартных изображениях, полученных и оптимизированных в соответствии с рекомендациями, описанными в разделе 5 настоящего документа.

Использование М-режима для измерения большинства линейных параметров не рекомендовано [9].

Таблица 2

Минимальный перечень изображений, необходимых для записи стандартного протокола ТТ-ЭхоКГ

№	Режим	Область интереса	Запись
Продольное парастернальное сечение			
1	2D	ЛЖ/ЛП/Ао/ПЖ	Клип — 1-3 сердечных цикла
2	ЦДК, предел Найквиста 50-70 см/с	МК и АК	Клип — 1 сердечный цикл
Короткое парастернальное сечение			
3	2D	АК/ЛП/МПП/ПП/ВТПЖ	Клип — 1 сердечный цикл
4	2D	ЛЖ на уровне митрального клапана	Клип — 1 сердечный цикл
5	2D	ЛЖ на уровне папиллярных мышц	Клип — 1 сердечный цикл
6	ПВД, развертка 60-100 мм/с	ПК	1-2 статичных изображения
7	ЦДК, предел Найквиста 50-70 см/с	ПК	Клип — 1 сердечный цикл
Апикальное четырехкамерное сечение			
8	2D	ЛЖ/ЛП/ПЖ/ПП	Клип — 1-3 сердечных цикла
9	М-режим, оптимизированный для правых камер сердца	TAPSE	1-2 статичных изображения
10	ЦДК, предел Найквиста 50-70 см/с	ТК	Клип — 1 сердечный цикл
11	ПВД, развертка 60-100 мм/с	ТК при наличии ТР	1-2 статичных изображения
12	ЦДК, предел Найквиста 50-70 см/с	МК	Клип — 1 сердечный цикл
13	ИВД, развертка 60-100 мм/с	МК, трансмитральный поток	1-2 статичных изображения
14	ТМД, импульсно-волновой режим	латеральный сегмент кольца МК	1-2 статичных изображения
15	ТМД, импульсно-волновой режим	перегородочный сегмент кольца МК	1-2 статичных изображения
Апикальное двухкамерное сечение			
16	2D	ЛЖ/ЛП	Клип — 1-3 сердечных цикла
Апикальное трёх-/пятикамерное сечение			
17	2D	ЛЖ/ЛП/Ао/ПЖ	Клип — 1-3 сердечных цикла
18	ИВД, развертка 60-100 мм/с	ВТЛЖ, систолический поток	1-2 статичных изображения
19	ПВД, развертка 60-100 мм/с	АК, систолический поток	1-2 статичных изображения
20	ЦДК, предел Найквиста 50-70 см/с	АК	Клип — 1 сердечный цикл
Субкостальное сечение			
21	2D	НПВ	Клип с форсированным респираторным циклом

Сокращения: АК — аортальный клапан, Ао — аорта, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ВТПЖ — выносящий тракт правого желудочка, ИВД — режим импульсно-волнового доплера, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, МПП — межпредсердная перегородка, НПВ — нижняя полая вена, ПВД — режим постоянно-волнового доплера, ПЖ — правый желудочек, ПК — пульмональный клапан, ПП — правое предсердие, ТМД — режим тканевого миокардиального доплера, ТК — трикуспидальный клапан, ЦДК — режим цветового доплеровского картирования, TAPSE Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion — систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана.

Однако, в связи с высокой разрешающей способностью режима, его применение допускается при получении правильных перпендикулярных срезов. Нарушение принципа перпендикулярности приводит к систематической ошибке измерений линейных параметров, которая особенно сильно влияет на оценку выраженности гипертрофии миокарда (рис. 3). В М-режиме рекомендовано оценивать несколько специализированных показателей, входящих как в стандартный, так и расширенный протокол (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), НПВ, открытие створок аортального клапана у пациентов с устройствами вспомогательного кровообращения). Также М-режим может быть полезен при диагностике SAM-синдрома, аномалий развития и пороков аортального и митрального клапана, оценке глобальной сократимости левого желудочка

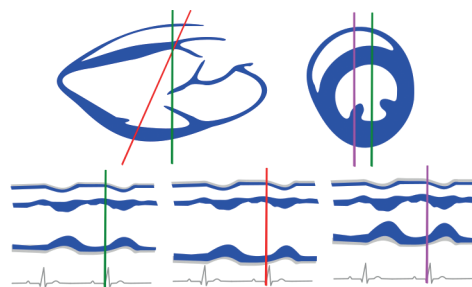


Рис. 3. Сложности при получении перпендикулярного среза структур и типичные ошибки измерений в М-режиме.

(ЛЖ) (EPSS, MAPSE), признаков повышения систолического давления в легочной артерии (W-sign) и конечно-диастолического давления в ЛЖ (b-bump).



Рис. 4. Геометрия ЛЖ.

Для параметров, измеряемых в 2D-режиме, важное значение имеет выбор кадра, соответствующего концу диастолы и концу систолы. В этих фазах сердечного цикла все клапаны сердца закрыты. Конец диастолы соответствует кадру, следующему за смыканием створок митрального клапана. На этом кадре измеряются наибольший размер желудочков и наименьший размер предсердий. Конец систолы — это кадр, предшествующий открытию створок митрального клапана. Он отражает наименьший размер желудочков и наибольший размер предсердий.

В случаях, когда движение створок невозможно достоверно оценить, например, после протезирования клапанов, рекомендовано ориентироваться именно на максимальный и минимальный размер камер. При поиске кадра, соответствующего искомой фазе сердечного цикла, не рекомендовано ориентироваться только на электрокардиограмму [10].

При морфометрии желудочков важно различать границы компактного и некомпактного миокарда. Измерение толщины стенок необходимо проводить только по компактному слою миокарда. Некомпактный миокард состоит из сети трабекул и глубоких эндомиокардиальных лакун, обращенных в полость желудочков. Наличие некомпактного миокарда характерно для правого желудочка. В ЛЖ он, как правило, находится в области верхушки, боковой и задней стенок или может вовсе отсутствовать. При проведении как линейных, так и объемных измерений, некомпактный миокард и другие структуры (хорды, трабекулы, папиллярные мышцы, модераторный пучок) включаются в состав полостей желудочков.

Важно отметить, что абсолютные значения толщины миокарда не всегда отражают наличие гипертрофии. В связи с этим обязательной является оценка геометрии ЛЖ (рис. 4). В случае отсутствия

локальных особенностей миокарда ЛЖ, таких как асимметричная гипертрофия или нарушения регионарной сократимости, расчет массы миокарда может быть выполнен с измерениями, полученными как в М-, так и в 2D-режиме. Критерии гипертрофии ЛЖ, приведенные на рисунке 4, применимы при расчете индекса массы миокарда ЛЖ по формуле индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ)=масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ)/площадь поверхности тела на основе измерений, полученных в М-режиме. Данная формула использовалась в большинстве крупных клинических исследований, однако может приводить к недооценке гипертрофии миокарда при избыточной массе тела и ожирении [9]. В связи с этим, при индексе массы тела >25 кг/м² рекомендовано использовать формулу ASE: ИММЛЖ=ММЛЖ/рост в степени 2,7, либо ее упрощенный вариант ИММЛЖ=ММЛЖ/рост⁵. При ненормальной геометрии ЛЖ рекомендовано выполнять измерения только в 2D-режиме. Нормы значений ИММЛЖ при использовании различных формул приведены в таблице 5 и Приложении 3.

При измерении линейных параметров, не относящихся к желудочкам, используются техники измерения "от наружного края до внутреннего края" (leading edge-to-leading edge) и "от внутреннего края до внутреннего края" (inner edge-to-inner edge). При технике "от наружного края до внутреннего края" линейный размер структуры измеряется от наружного края стенки, ближе к датчику, до внутреннего края противоположной стенки (аорта, левое предсердие). При технике "от внутреннего края до внутреннего края", измеряется внутренний диаметр структуры без включения толщины стенок (выносящий тракт левого желудочка, выносящий тракт правого желудочка, кольцо аортального клапана, легочная артерия).

Методика измерения стандартных показателей ТТ-ЭхоКГ в 2D- и М-режимах представлена в таблице 3.

6.2. Измерения в доплеровских режимах

Для корректного проведения измерений в любом из доплеровских режимов особенно важно оптимально настраивать изображения, как это указано в разделе 5 настоящих рекомендаций. При этом необходимо ориентироваться прежде всего на оптимальное отображение спектра кровотока, а не на соответствие стандартности сечения в 2D-режиме.

Режим ЦДК используется преимущественно как инструмент качественного анализа при поиске участков локального ускорения кровотока, возни-

⁵ Саидова М.А., Сергакова Л.М., Атауллаханова Д.М. и др. Современные эхокардиографические подходы к оценке гипертрофии миокарда и структурного состояния левого желудочка у больных артериальной гипертензией: метод. пособие. ФА по здравоохранению и соц. развитию РФ, ФГУ Рос. кардиологический науч.-производствен. комплекс. Москва: [б.и.], 2007.

кающего из-за структурных особенностей или патологических изменений сердца и крупных сосудов. Также некоторые количественные параметры ЦДК и расчётные величины, являющиеся их производными, представляют собой критерии оценки степени тяжести клапанных пороков и транссептальных шунтов. При этом важно помнить, что аппаратные настройки ЦДК должны соответствовать рекомендациям по оценке конкретных патологий. Визуализация большинства внутрисердечных потоков может быть выполнена из нескольких анатомических областей (например, митральная регургитация, как правило, локализуется в PLAX и всех апикальных сечениях).

После проведения скрининговой оценки локальных особенностей внутрисердечной гемодинамики при помощи ЦДК, используют режимы спектральной доплерографии для дальнейшей детализации характеристик кровотока. ИВД позволяет оценить скорость и продолжительность потока в конкретном участке сектора сканирования, куда устанавливается маркер контрольного объема. ПВД, напротив, отображает параметры потоков, встречающихся на всем протяжении направления распространения ультразвуковой волны, и используется в тех случаях, когда максимально возможный диапазон шкалы ИВД не позволяет измерить пиковую

Таблица 3

Методика измерения стандартных показателей ТТ-ЭхоКГ в 2D- и М-режимах

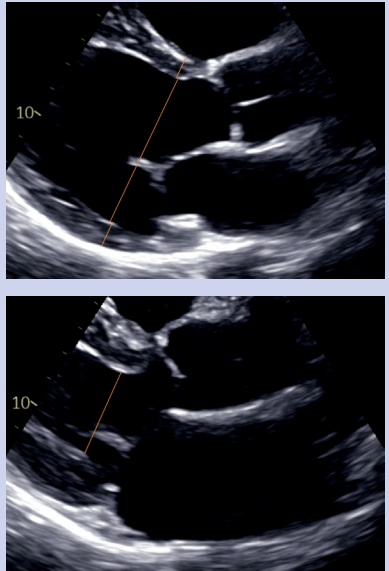
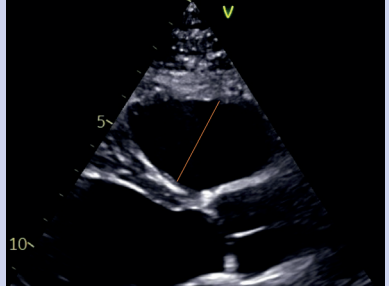
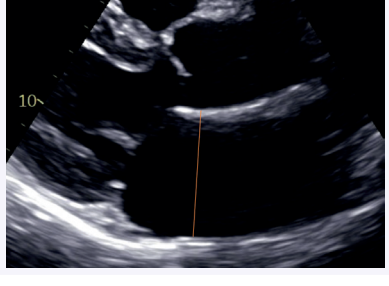
Сечение	Параметр	Фаза цикла	Методика измерения	Иллюстрация
2D-режим				
PLAX	МЖП ЗС КДР	Конец диастолы	Перпендикулярно длинной оси ЛЖ чуть ниже кончика створок МК. МЖП и ЗС измеряются на том же уровне что и КДР.	
	КСР	Конец систолы	Если есть изолированное утолщение базального сегмента МЖП >30%, нужно выполнить измерение на уровне базального и срединного сегментов. В отчет включаются оба измерения. В этом случае остальные измерения (КДР, КСР, ЗС) нужно выполнять на уровне срединных сегментов.	
	ПЗР ПЖ	Конец диастолы	Техника "от внутреннего края до внутреннего края". От эндокарда передней стенки ВТПЖ до МЖП. Измеряется минимальный размер ВТПЖ.	
	ЛП	Конец систолы	Техника "от наружного края до внутреннего края". Перпендикулярно длинной оси ЛП от уровня некоронарного синуса Вальсальвы до переднего края задней стенки ЛП.	

Таблица 3. Продолжение

Сечение	Параметр	Фаза цикла	Методика измерения	Иллюстрация
	Ао Синусы Вальсальвы	Конец диастолы	Техника "от наружного края до внутреннего края". Перпендикулярно длинной оси Ао на уровне максимального диаметра синусов	
	СТС Ао	Конец диастолы	Техника "от наружного края до внутреннего края". Перпендикулярно длинной оси Ао в месте соединения синусов и начала Восх Ао	
	Восх Ао	Конец диастолы	Техника "от наружного края до внутреннего края". Перпендикулярно длинной оси Ао в месте с наибольшим диаметром	
	Кольцо АК	Середина систолы	Измеряется в момент максимального открытия створок АК. Техника "от внутреннего края до внутреннего края". Между точками прикрепления створок АК	
	ВТЛЖ	Середина систолы	Измеряется в момент максимального открытия створок АК Техника "от внутреннего края до внутреннего края". В 3-10 мм от плоскости кольца АК, перпендикулярно плоскости кольца АК	
PSAX АК	Прокс. ВТПЖ	Конец диастолы	Техника "от внутреннего края до внутреннего края". вертикально над АК	
	Дист. ВТПЖ	Конец диастолы	Техника "от внутреннего края до внутреннего края". сразу под ПК перпендикулярно длинной оси ВТПЖ	

Таблица 3. Продолжение

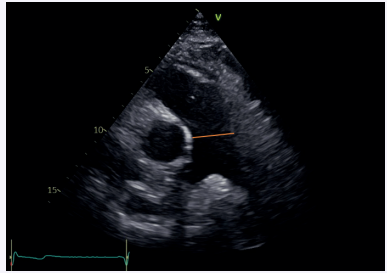
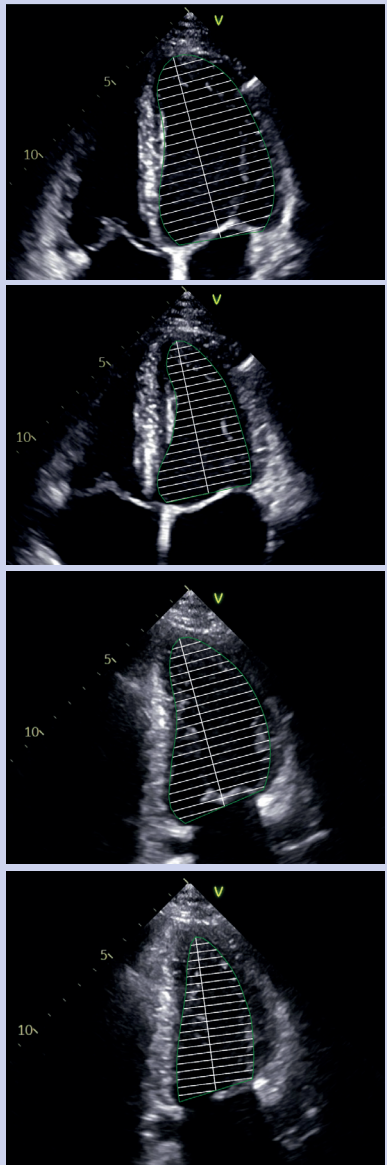
Сечение	Параметр	Фаза цикла	Методика измерения	Иллюстрация
	ЛА	Конец диастолы	Техника "от внутреннего края до внутреннего края". на середине расстояния между ПК и бифуркацией ЛА перпендикулярно длинной оси ЛА	
A4C, A2C	КДО	Конец диастолы	Используется метод дисков. Контур: трассировка от уровня кольца МК до того же уровне с другой стороны.	
	КСО	Конец систолы	Длина ЛЖ: из середины отрезка, проведенного по кольцу МК до наиболее отдаленной точки верхушки.	

Таблица 3. Продолжение

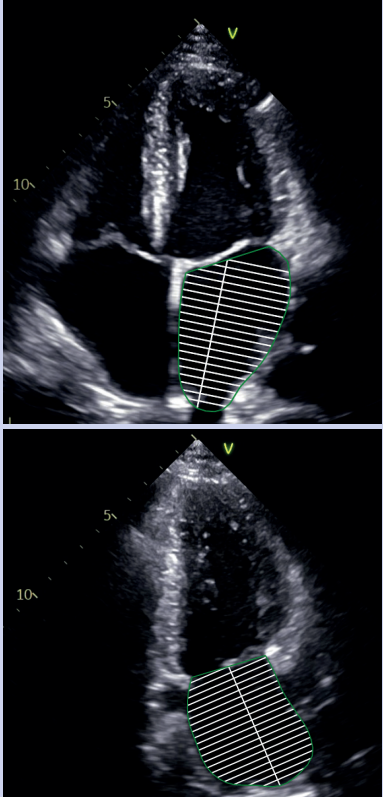
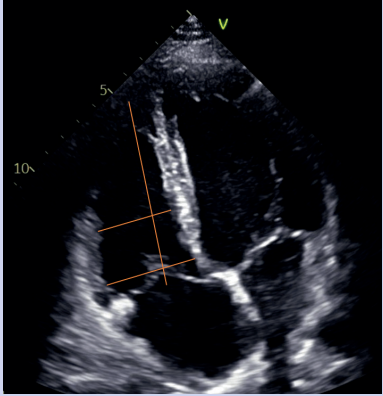
Сечение	Параметр	Фаза цикла	Методика измерения	Иллюстрация
	ОЛП	Конец систолы	Метод дисков предпочтителен для использования Трассировка от кольца МК с одной стороны до кольца МК на другой стороне Ушко ЛП и легочные вены не включаются в полость.	
A4С ПЖ	Баз ПЖ	Конец диастолы	Максимальный поперечный размер в базальной части ПЖ	
	Сред. ПЖ	Конец диастолы	Поперечный размер на середине расстояния между базальным размером и верхушкой ПЖ на уровне папиллярных мышц	
	Прод. ПЖ	Конец диастолы	От середины линии, соединяющей точки кольца ТК до границы компактного миокарда верхушки ПЖ.	

Таблица 3. Продолжение

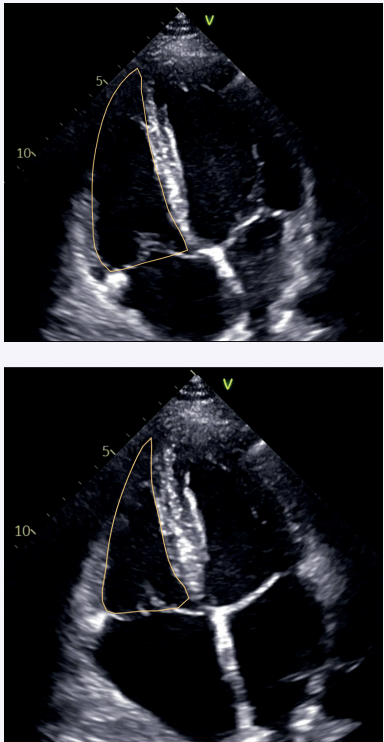
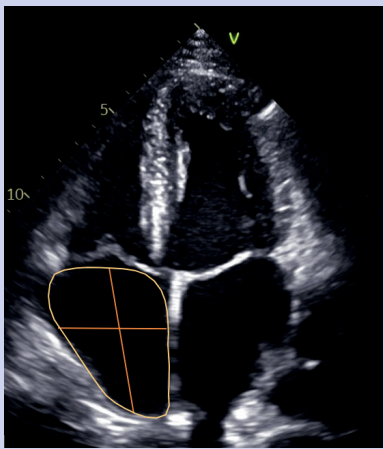
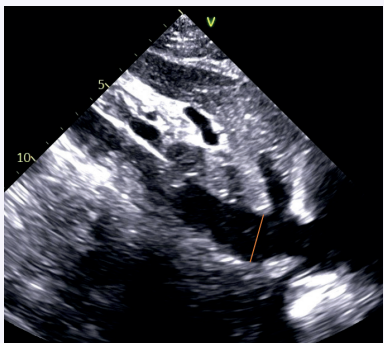
Сечение	Параметр	Фаза цикла	Методика измерения	Иллюстрация
	ФИП ПЖ (FAC%)	Конец диастолы Конец систолы	Измерение проводится при хорошей визуализации всего ПЖ. Площадь: от кольца ТК с одной стороны до кольца ТК с другой стороны. Папиллярные мышцы, трабекулы, модераторный пучок включаются в полость ПЖ.	
	Объем ПП	Конец систолы	Метод дисков или метод площадь-длина Площадь: от кольца ТК с одной стороны до кольца ТК на другой стороне. Длина: от середины линии, проведенной через кольцо ТК до середины верхней стенки ПП. Ширина: расстояние от боковой стенки до МПП на уровне середины ПП.	
SC НПВ	НПВ	—	2D или М-режим Измерение перпендикулярно длинной оси НПВ на 1-2 см проксимальнее места впадения НПВ в ПП, сразу за устьем правой печеночной вены, если она видна. Максимальный диаметр: на выходе Минимальный диаметр: на форсированном вдохе	

Таблица 3. Продолжение

Сечение	Параметр	Фаза цикла	Методика измерения	Иллюстрация
М-режим				
A4C	TAPSE	—	Курсор вдоль свободной стенки ПЖ, расположен перпендикулярно плоскости кольца ТК (параллельно ее движению). Измеряется амплитуда продольного смещения плоскости кольца ТК в течение сердечного цикла.	
Деформация миокарда				
A4C, A2C, A3C	ГПД ЛЖ ГПД ЛП ГПД ПЖ ГПД ПП	Конец диастолы Конец систолы	Предпочтительно увеличение области интереса. Рассчитывается автоматически. При необходимости, производится ручная коррекция контура как для измерения объема.	

Сокращения: АК — аортальный клапан, Ао — аорта, Восх Ао — восходящий отдел аорты, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ВТПЖ — выносящий тракт правого желудочка, ГПД — глобальная продольная деформация, Дист. — дистальное, ЗС — задняя стенка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МК — митральный клапан, МПП — межпредсердная перегородка, НПВ — нижняя полая вена, ОЛП — объем левого предсердия, ПЖ — правый желудочек, ПЗР — переднезадний размер, ПК — пульмональный клапан, Прокс. — проксимальное, ПП — правое предсердие, Сред. — срединное, СТС Ао — синотубулярное соединение аорты, ТК — трикуспидальный клапан, ФИП — фракция изменения площади, А2С — двухкамерное апикальное сечение, А3С — трехкамерное апикальное сечение, А4С — четырехкамерное апикальное сечение, FAC — Fractional Area Change, PLAX — продольное парастеральное сечение, PSAX — короткое парастеральное сечение, SC — субкостальное сечение, TAPSE Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion — систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана.

скорость (элайзинг-эффект или превышение предела Найквиста).

Скорость, измеряемая при помощи спектральной доплерографии, зависит от величины угла между направлением оцениваемого потока и направлением распространения ультразвука. Рекомендовано стремиться к полному совпадению оси курсора доплеровского режима с осью кровотока (угол между ними равен 0°), для получения максимально корректных значений измеряемых величин. При невозможности достичь соосности направлений используют инструмент коррекции угла измерений, величина которого не должна превышать 60°.

Измерения в ИВД и ПВД должны выполняться по четкой границе, огибающей спектр. Слабые сигналы и шумы, находящиеся за пределами плотного сигнала основного контура, не должны включаться в измеряемую площадь спектра.

Для количественных измерений выбирается изображение с наилучшим качеством визуализации и максимальной скоростью потока. При выраженной вариабельности значений параметров, связанной, например, с фибрилляцией предсердий, в итоговый протокол вносятся усредненные значения скоростных показателей.

Методика измерения показателей ТТ-ЭхоКГ в режимах ИВД и ПВД представлена в таблице 4.

6.3. Оценка систолической и диастолической функции

При проведении ТТ-ЭхоКГ оценка глобальной и регионарной сократительной способности желудочков является обязательной.

Основным показателем, отражающим глобальную сократимость ЛЖ, до сих пор остается фракция выброса. Для расчета фракции выброса в 2D-режиме

рекомендован модифицированный биплановый метод Симпсона, при котором измерение конечно-диастолического и конечно-систолического объема выполняется с использованием метода дисков

из двух стандартных сечений A4C и A2C. Измерение фракции выброса в М-режиме, например, по формуле Тейхольц, в настоящее время не применяется.

Таблица 4

Методика измерения стандартных показателей ТТ-ЭхоКГ в режимах ИВД и ПВД

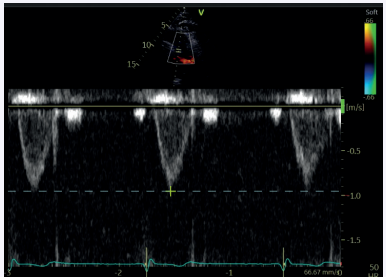
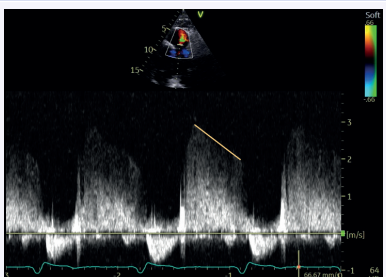
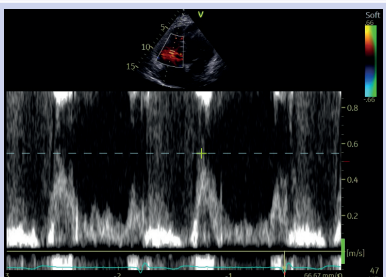
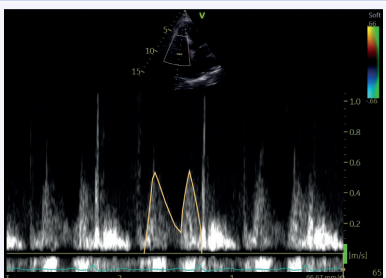
Основной доступ	Область интереса	Режим	Измерения	Иллюстрация
PSAX AK	ВТПЖ	ИВД	Контрольный объем: по центру ВТПЖ на 5-10 мм проксимальнее ПК. Пиковый градиент ВТПЖ*	
	ПК	ПВД	Пиковая скорость ПК Пиковый градиент ПК*	
	ПР	ПВД	Период полуспада градиента давления (РНТ) на ПК* Фракция пульмональной регургитации*	
A4C	ТК	ИВД	Контрольный объем: на кончиках открытых створок ТК. Пиковая скорость ТК*	
		ПВД	Средний градиент ТК* VTI ТК* Период полуспада градиента давления (РНТ) на ТК*	

Таблица 4. Продолжение

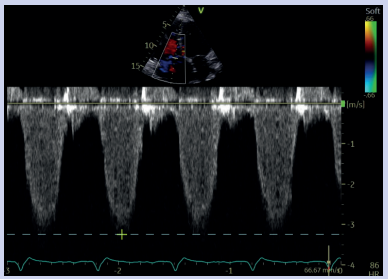
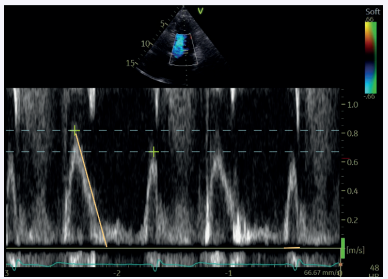
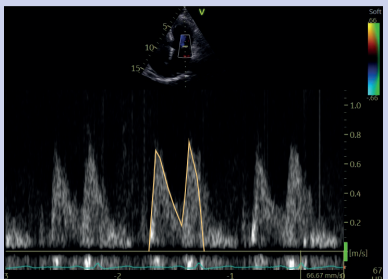
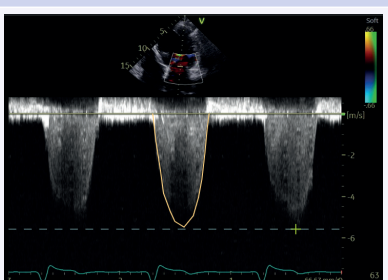
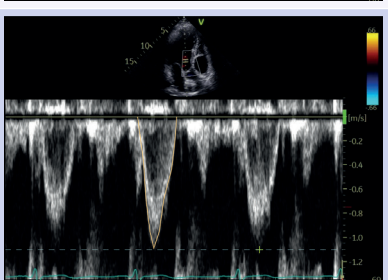
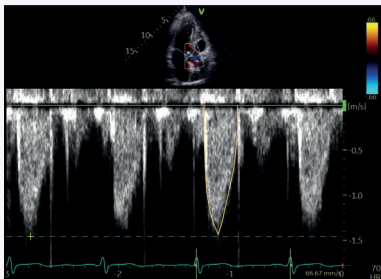
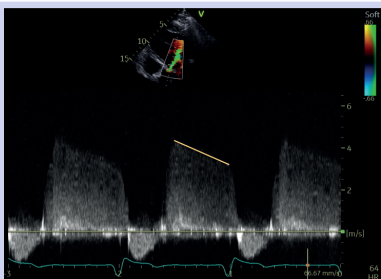
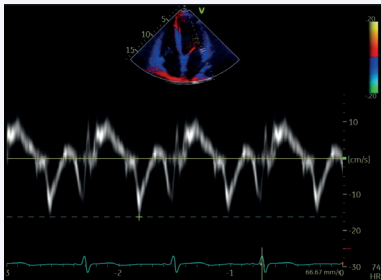
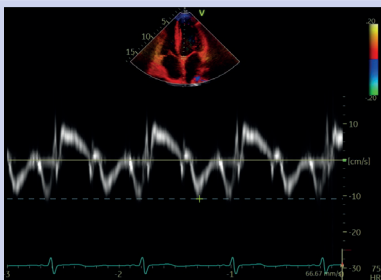
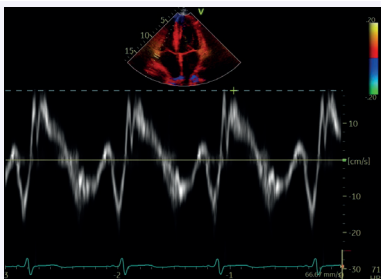
Основной доступ	Область интереса	Режим	Измерения	Иллюстрация
	ТР	ПВД	Пиковая скорость ТР Пиковый градиент ТР с расчетом СДЛА (с учетом ЦВД, определяемого согласно таблице в Приложении 3)	
A4C	ДФ ЛЖ	ИВД	Контрольный объем: на кончиках открытых створок МК Пик Е МК Пик А МК DT на МК* Длит. А МК*	
	МК	ПВД	Пиковая скорость Средний градиент*	
	МР	ПВД	Пиковая скорость Пиковый градиент VTI*	
A3C, A5C	ВТЛЖ	ИВД	Контрольный объем: в ВТЛЖ на 5 мм проксимальнее АК Пиковая скорость* Пиковый градиент* VTI*	

Таблица 4. Продолжение

Основной доступ	Область интереса	Режим	Измерения	Иллюстрация
	АК	ПВД	Пиковая скорость АК Пиковый градиент АК* Средний градиент АК* VTI*	
	АР	ПВД	Период полуспада градиента давления (РНТ) на АК*	
А4С	ДФ ЛЖ	ТМД	e' (л) МК	
			e' (с) МК	
	ПЖ		TASV*	

Примечание: * — параметры расширенного протокола ТТ-ЭхоКГ (Приложение 2).

Сокращения: АК — аортальный клапан, АР — аортальная регургитация, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ВТПЖ — выносящий тракт правого желудочка, ДФ — диастолическая функция, ИВД — режим импульсно-волнового доплера, МК — митральный клапан, МР — митральная регургитация, ПВД — режим постоянно-волнового доплера, ПЖ — правый желудочек, ПК — пульмональный клапан, ПР — пульмональная регургитация, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТК — трикуспидальный клапан, ТР — трикуспидальная регургитация, ТМД — режим тканевого миокардиального доплера, ЦВД — центральное венозное давление, АЗС — трехкамерное апикальное сечение, А4С — четырехкамерное апикальное сечение, А5С — пятикамерное апикальное сечение, DT — Deceleration time (время замедления потока), РНТ — Pressure half time (период полуспада градиента давления), PSAX — короткое парастеральное сечение, TASV Tricuspid Annular Systolic Velocity — систолическая скорость латерального сегмента кольца трикуспидального клапана, VTI Velocity time integral — интеграл линейной скорости потока.

Наиболее быстрым и воспроизводимым методом оценки глобальной сократимости правого желудочка является измерение амплитуды систолической экскурсии плоскости кольца трикуспидального клапана (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TAPSE). Наряду с этим показателем можно также использовать фракцию изменения площади правого желудочка (Fractional Area Change, FAC%) и систолическую скорость латерального сегмента кольца трикуспидального клапана (Tricuspid Annular Systolic Velocity, TASV). При выявлении патологии правого желудочка и снижении его систолической функции протокол следует дополнить всеми линейными размерами правого желудочка (табл. 3) и параметрами деформации свободной стенки правого желудочка и глобальной продольной деформации правого желудочка (Free Wall Longitudinal Strain, FWLS, и Global Longitudinal Strain of Right Ventricle, GLSRV).

Методом определения глобальной сократимости обоих желудочков, наиболее точно коррелирующим с "золотым стандартом" морфометрии сердца, — магнитно-резонансной томографией — является 3D-ЭхоКГ.

Для иллюстрации степени выраженности и распространенности асинергии миокарда используется классификация нарушений сократительной способности и схема деления желудочков на сегменты. Общеприняты следующие определения и числовые значения нарушений регионарной сократительной способности миокарда [11]:

1 — Нормальная кинетика или нормокинезия, при которой отсутствует снижение сократительной способности. При этом систолическое утолщение миокарда превышает 50%.

2 — Гипокинезия, характеризующаяся снижением сократительной способности миокарда. При гипокинезии систолическое утолщение миокарда определяется, но составляет <40%.

3 — Акинезия, то есть отсутствие систолического утолщения миокарда (<10%).

4 — Дискинезия, при которой отсутствует утолщение и возникает движение стенки кнаружи относительно центра желудочка.

5 — Аневризма. Несмотря на отсутствие этой градации нарушения регионарной сократимости в последней версии рекомендаций ASE и EACVI [9], наличие аневризмы следует отображать в протоколе исследования ввиду ее значительного влияния на прогноз и тактику ведения пациента [11].

Схема деления ЛЖ предусматривает наличие 16, 17 или 18 сегментов миокарда, в зависимости от количества выделяемых апикальных сегментов. Исходно ЛЖ разделяется по продольной оси от плоскости фиброзного кольца митрального клапана до верхушки на три равные по высоте части — базальную, срединную и апикальную. Окружность базаль-

ного и срединного уровней миокарда делится равными частями на шесть сегментов: передний и нижний перегородочный, передний, боковой, задний и нижний. Апикальный уровень миокарда при 16-сегментной схеме делят на 4 сегмента — передний, боковой, нижний и перегородочный, при 17-сегментной схеме к перечисленным добавляют отдельный верхушечный сегмент. При 18-сегментной схеме названия апикальных сегментов повторяют названия сегментов базального и срединного уровня. В настоящее время для схематичного отображения распространенности нарушений сократимости рекомендовано использовать 17-сегментную схему (рис. 5). При этом каждому сегменту присваивается числовое значение нарушения сократимости, определяемое на этом участке миокарда. Сумма всех значений сократимости, отнесенная к количеству оцененных сегментов, называется индексом нарушений регионарной сократимости, который может использоваться для полук количественной оценки сократительной способности миокарда ЛЖ.

Более чувствительным методом, характеризующим как глобальную, так и локальную сократимость, является оценка деформации миокарда с использованием технологии отслеживания дифракционных пятен (speckle-tracking imaging) — спекл-трекинг ЭхоКГ. Суть технологии состоит в автоматическом кадровом измерении удаленности друг от друга точек, составляющих ультразвуковое изображение миокарда, на всем протяжении сердечного цикла. При этом оценивается относительное изменение длины волокон миокарда за время систолы и диастолы в одном из направлений движения — продольном, радиальном или циркулярном. В настоящее время наибольшую клиническую значимость имеет измерение продольной глобальной и региональной деформации миокарда. Важно отметить существенную вариабельность значений этого показателя между производителями ультразвуковых сканеров, которая связана с использованием собственных алгоритмов измерения [12]. Поэтому на практике рекомендовано использовать вендорнейтральное программное обеспечение, выполняющее измерения деформации миокарда на сохранённых видеопоследовательностях любых производителей оборудования (см. раздел 9).

С учетом высокой распространенности сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [13], состояние диастолической функции ЛЖ необходимо обязательно оценивать и репортировать при каждом исследовании. Для этого достаточно измерить несколько параметров: усредненную скорость латерального и медиального сегментов кольца митрального клапана в раннюю диастолу (e'), соотношение скорости трансмитрального потока E к скорости e' (E/e'), индекс объема левого предсердия и пиковый градиент трикуспидальной регургитации

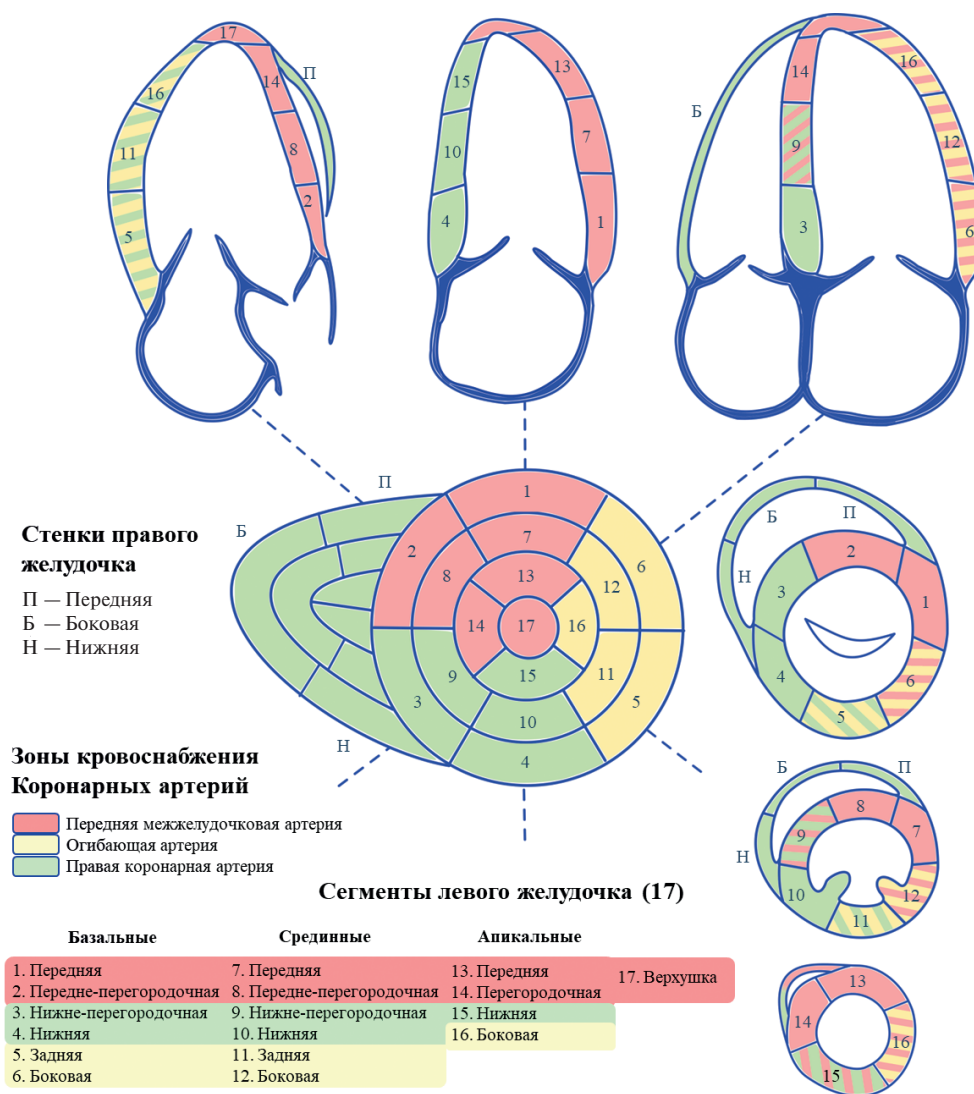


Рис. 5. Стенки, сегменты и зоны кровоснабжения ЛЖ и правого желудочков.

(Приложение 2). Помимо того, соотношение E/e' является мерой давления наполнения ЛЖ и обладает отдельной ценностью в отношении прогноза для жизни пациентов [14, 15].

7. Формирование протокола исследования

По результатам выполненного исследования необходимо сформировать протокол, который должен содержать информацию о морфологических и функциональных характеристиках сердца, в объеме, необходимом для принятия клинических решений.

В январе 2023г на сайте Минздрава России были опубликованы три варианта протокола ТТ-ЭхоКГ (стандартный, расширенный и сокращенный) в форме структурированного электронного медицинского документа (СЭМД)⁶. Каждый из вариантов протоко-

ла содержит паспортную часть, включающую общую информацию об исследовании и пациенте, результат исследования, включающий количественные измерения, полуколичественные и качественные характеристики структур сердца, а также текстовое описание результатов и заключение [1, 3].

"Протокол ТТ-ЭхоКГ стандартный" включает перечень необходимых к обязательному репортированию параметров, методика измерения которых является целью настоящего документа и описана в разделе 7. "Протокол ТТ-ЭхоКГ расширенный" помимо параметров, входящих в стандартный протокол, включает показатели, которые должны быть отображены при наличии дополнительных показаний или выявлении значимой структурной патологии, требующей детального описания. "Протокол ТТ-ЭхоКГ сокращенный" не содержит все обязательные к репортированию параметры, и не подходит в качестве отчета для стандартной ТТ-ЭхоКГ. Данный вариант протокола

⁶ Портал оперативного взаимодействия участников ЕГИСЗ. Руководство по реализации СЭМД (270) Протокол трансторакальной эхокардиографии (CDA) Редакция 1: <https://portal.egisz.rosminzdrav.ru/materials/4773>.

может быть использован только при фокусной и прицельной ЭхоКГ [16], когда показанием к проведению исследования является необходимость получения от-

вета на конкретный вопрос (например, количество жидкости в полости перикарда, динамика фракции выброса ЛЖ).

Таблица 5

Печатная форма протокола ТТ-ЭхоКГ

Паспортная часть:

Данные о пациенте

ФИО пациента: Пол: Дата рождения: Номер амбулаторной карты:

Данные об исследовании

Номер протокола исследования:

Дата проведения:

Выполнено по направлению:

Вид обращения:

Место проведения:

Исследование: A04.10.002

Направительный диагноз:

Модель ультразвукового аппарата:

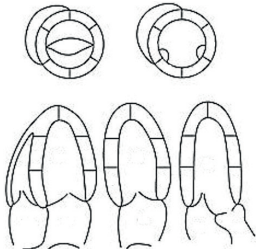
Качество изображения:

Оптимальное

Субоптимальное

Неоптимальное

Результаты исследования:

Параметр	Значение	Визуализация локальной сократимости ЛЖ	
ППТ	м ²		1 — норма 2 — гипокинезия 3 — акинезия 4 — дискинезия 5 — аневризма
Рост	м		
Вес	кг		
ИМТ	кг/м ²		
ЧСС	уд. в мин		
Ритм	синусовый фибрилляция предсердий ЭКС Другое		

Параметр	Референсный интервал	Параметр	Референсный интервал
Левый желудочек			
ТМЖП	М 6-10 мм* Ж 6-9 мм*	КСО ЛЖ	М 21-61 мл Ж 14-42 мл
ТЗС ЛЖ	М 6-10 мм* Ж 6-9 мм*	КСО ЛЖ индекс	М 11-31 мл/м ² Ж 8-24 мл/м ²
КДР ЛЖ	М 42-58 мм Ж 38-52 мм	ФВ ЛЖ Симпсон	М 52-72% Ж 54-74%
КСР ЛЖ	М 25-40 мм Ж 22-35 мм	ОТС ЛЖ	≤0,42
КДО ЛЖ	М 62-150 мл Ж 46-106 мл	ИММ ЛЖ	М-режим: М 49-115 г/м ² Ж 43-95 г/м ² 2D-режим: М ≤102 г/м ² Ж ≤88 г/м ²
		Формула для измерений в М- и 2D-режиме: ИММ ЛЖ=ММ ЛЖ/ППТ	
		Формула для лиц с избыточной массой тела и ожирением: ИММ ЛЖ=ММ ЛЖ/рост ^{2,7}	При избыточной массе тела или ожирении: М ≤50 г/м ^{2,7} Ж ≤47 г/м ^{2,7}
КДО ЛЖ индекс	М 34-74 мл/м ² Ж 29-61 мл/м ²	УО ЛЖ (метод дисков)	—
Диастолическая функция ЛЖ/Расчетное давление наполнения ЛЖ			
Пик Е МК		Е/е'	<10
Е/А МК	≥0,8 <2,0		
Левое предсердие			
Диаметр ЛП	М 30-40 мм Ж 27-38 мм	Объем ЛП индекс	16-34 мл/м ²
Объем ЛП	М 22-52 мл Ж 18-58 мл		

Таблица 5. Продолжение

Аорта			
Ао СВ	М 31-37 мм Ж 27-33 мм	Дуга Ао	
Восх Ао	М 26-34 мм Ж 23-31 мм		
Правый желудочек			
ПЖ (ПЗР)	20-30 мм	Толщина стенки ПЖ	1-5 мм
Баз ПЖ	25-42 мм	TAPSE	>17 мм
Правое предсердие			
Объем ПП		Площадь ПП	<18 см ²
Объем ПП индекс	М 18-32 мл/м ² Ж 15-27 мл/м ²		
Нижняя полая вена			
НПВ выдох	<21 мм**	Спадение НПВ	>50%
НПВ вдох			
Расчетное систолическое давление в легочной артерии			
Макс. градиент ТР		СДЛА	<35 мм рт.ст.

Описание клапанов***:

Параметр	Значение	Степень
Митральный клапан		
☐ Дегенеративные изменения ☐ Дилатация кольца ☐ Кальциноз ☐ Пролапс ☐ Систолическая рестрикция ☐ Отрыв ☐ Протез		
Пик. скорость МК	м/с	Митральный стеноз: нет Митральная регургитация: 0 (нет) или 1 (легкая)
Аортальный клапан		
☐ Дегенеративные изменения ☐ Дилатация кольца ☐ Кальциноз ☐ Пролапс ☐ Аномалии количества створок ☐ Протез ☐ TAVI		
Пик. скорость АК	м/с	Аортальный стеноз: нет Аортальная регургитация: 0 (нет) или 1 (легкая)
Трикуспидальный клапан		
☐ Дегенеративные изменения ☐ Дилатация кольца ☐ Кальциноз ☐ Пролапс ☐ Протез		
Пик. скорость ТР	м/с	Трикуспидальный стеноз: нет Трикуспидальная регургитация: 0 (нет) или 1 (легкая)
Пульмональный клапан		
☐ Дегенеративные изменения ☐ Дилатация кольца ☐ Кальциноз ☐ Протез		
Пик. скорость ПК	м/с	Пульмональный стеноз: нет Пульмональная регургитация: 0 (нет) или 1 (легкая)

Текстовое описание результатов:

Описание:
Заключение:

Примечание: * — абсолютные значения толщины стенок не учитывают анатомические особенности пациента. При выявлении утолщения необходимо обязательно оценивать ИММ ЛЖ (Приложение 3).

** — в некоторых случаях в норме НПВ может быть шире. Необходимо оценивать в совокупности с наличием структурных и функциональных изменений, реакции на вдох.

*** — при выявлении клапанных патологий, кроме степеней, указанных в таблице, рекомендована оценка дополнительных параметров (Приложение 2, Приложение 4 настоящего документа).

Сокращения: АК — аортальный клапан, Ао — аорта, Восх Ао — восходящий отдел аорты, Ж — женщины, ИММ — индекс массы миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, М — мужчины, МК — митральный клапан, ММ — масса миокарда, НПВ — нижняя полая вена, ОЛП — объем левого предсердия, ОТС — общая толщина стенки, ПЖ — правый желудочек, ПЗР — переднезадний размер, ПК — пульмональный клапан, ПП — правое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТЗС — толщина задней стенки, ТМЖП — толщина межпредсердной перегородки, ТК — трикуспидальный клапан, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКС — электрокардиостимулятор, TAPSE Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion — систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана.

Печатная форма СЭМД "Протокол ТТ-ЭхоКГ стандартный" представлена в таблице 5. Она включает минимальный перечень обязательных для репортирования параметров, получаемых при стандартной ТТ-ЭхоКГ. При выявлении существенных структурных или функциональных отклонений (например, при наличии значимой клапанной патологии), протокол должен быть дополнен соответствующими параметрами, включенными в СЭМД "Протокол ТТ-ЭхоКГ расширенный". Освещение вопросов методики выполнения измерений, не входящих в стандартный протокол, не является целью данного документа. СЭМД "Протокол ТТ-ЭхоКГ расширенный" представлен в Приложении 2 к настоящему документу. Степени отклонения от нормы показателей стандартной ТТ-ЭхоКГ изложены в Приложениях 2 и 3.

Текстовое описание результатов исследования должно быть последовательным и содержать интерпретацию структурного и функционального состояния камер сердца, сосудов и клапанного аппарата. При описании степеней отклонения от нормы и выявленных анатомических особенностей рекомендовано применять устойчивые общепринятые определения и термины и не использовать сокращения во избежание появления сложностей в преемственности оказания медицинской помощи.

Заключение представляет собой краткое резюме результатов исследования. В заключении должны быть отражены клинически значимые отклонения от нормы и ультразвуковые признаки заболеваний. При доступности результатов предыдущих исследований, обязательно последовательное сравнение и отражение динамики.

8. Передача, хранение и обработка данных

Переход к цифровому документированию изображений позволил обеспечить передачу, хранение и обработку информации, полученной при ЭхоКГ исследовании, в общепринятом формате DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine). Передача данных может осуществляться по проводной и беспроводной сети, включая сети сотовой связи третьего поколения и выше.

Полученная информация может передаваться в интеграционные системы управления данными ультразвуковых исследований. Такие системы позволяют обеспечить импорт, экспорт, хранение, архивирование, просмотр, количественный анализ, составление отчетов и управление базами данных цифровых медицинских изображений, а также могут быть интегрированы в медицинские информационные системы.

Наличие единой базы результатов исследований позволяет избежать субъективности интерпретации и систематических ошибок, а в отдельных случаях и необходимости повторных исследований, а также

обеспечивает возможность совместной работы медицинских организаций и междисциплинарных команд специалистов. Обеспечение дистанционной диагностической поддержки позволяет улучшить качество оказания медицинской помощи.

Подход, при котором аппараты всех визуализирующих модальностей подключены к единому информационному portalу, нашел широкое применение в зарубежной практике (США, Германия, Швеция, Норвегия, Дания, Ирландия, ОАЭ). В Российской Федерации также появляются примеры успешного внедрения ультразвуковых интеграционных систем в практику медицинских организаций (НМИЦ им. В.А. Алмазова, НМИЦ им. Е.И. Чазова).

9. Перспективы развития

За последние годы получили развитие системы поддержки принятия врачебных решений на основе средств искусственного интеллекта, которыми оснащены некоторые сканеры и интеграционные системы управления данными ультразвуковых исследований. Они обеспечивают возможность автоматически распознавать стандартные сечения, проводить автоматическую сегментацию структур сердца и осуществлять автоматический количественный анализ данных [17-19]. Внедрение таких систем позволит повысить доступность ТТ-ЭхоКГ, обеспечить снижение вариабельности и расширить круг специалистов, которые могут выполнять фокусную ЭхоКГ. Предпосылки к этому отражены в проекте профессионального стандарта "врач-кардиолог", опубликованном на сайте Российского кардиологического общества. В нем выполнение ТТ-ЭхоКГ относится не только к знаниям, но и необходимым умениям для всех кардиологов⁷.

Уменьшение времени, затрачиваемого специалистами функциональной и ультразвуковой диагностики на рутинную работу, позволит сконцентрировать внимание и усилия на решении более сложных клинических задач и применении высокотехнологичных методов.

Два десятилетия назад 3D-ЭхоКГ казалась футуристической идеей, но уже сейчас зарубежные профессиональные сообщества рекомендуют ее использование не только при транспищеводной ЭхоКГ, но и для измерения объемов желудочков при трансторакальном исследовании [20]. В настоящее время технология занимает особое место в обеспечении интраоперационного мониторинга кардиохирургических вмешательств, которые проводятся как с торакотомией, так и с чрескожным доступом. В частности, малоинвазивные вмешательства на митральном и трикуспидальном клапанах (mitralclip, tricusclip), уста-

⁷ Профессиональный стандарт Врач-кардиолог [Electronic resource]. URL: https://scardio.ru/proekty/obrazovatelnyy_proekt/professionalnyy_standart_vrachkardiolog/.

новка окклюдеров на перегородки сердца и в ушко левого предсердия не могут проводиться без контроля со стороны 3D-ЭхоКГ.

Определение глобальной продольной деформации нашло широкое применение в оценке сократимости всех камер сердца, и уже сейчас рекомендовано к обязательному измерению при отдельных клинических ситуациях, например при кардиотоксичности препаратов химиотерапии [21, 22]. Также развитие получила перспективная методика дополнительной оценки систолической функции ЛЖ при различных

клинических состояниях — миокардиальная работа [23, 24].

10. Заключение

Данные методические рекомендации представляют собой подробную инструкцию, включающую всестороннее описание выполнения рутинной ТТ-ЭхоКГ. Стандартизация протокола позволит сделать исследование максимально полезным для интерпретации лечащим врачом и эффективно использовать его результаты в реальной клинической практике.

Литература/References

- Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64. doi:10.1016/j.echo.2018.06.004.
- Steeds RP, Garbi M, Cardim N, et al. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(11):1191-204. doi:10.1093/ehjci/jew333.
- Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(12):1301-10. doi:10.1093/ehjci/jex244.
- Robinson S, Rana B, Oxborough D, et al. A practical guideline for performing a comprehensive transthoracic echocardiogram in adults: the British Society of Echocardiography minimum dataset. *Echo Res Pract.* 2020;7(4):G59-G93. doi:10.1530/ERP-20-0026.
- Alekhnin MN, Bartosh-Zelenaya SYu, Beresten NF, et al. Standardization of transthoracic echocardiography in adults: consensus of experts from the Russian Association of Ultrasound Diagnostics Specialists in Medicine (RASUDM) and the Russian Association of Functional Diagnostics Specialists (RASFD). *The Medical alphabet.* 2021;(39):8-18. (In Russ.) Алехин М.Н., Бартош-Зеленая С.Ю., Берестень Н.Ф. и др. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД). *Медицинский алфавит.* 2021;(39):8-18.
- Cardim N, Dalen H, Voigt JU, et al. The use of handheld ultrasound devices: a position statement of the European Association of Cardiovascular Imaging (2018 update). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(3):245-52. doi:10.1093/ehjci/jej145.
- Kou S, Caballero L, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(6):680-90. doi:10.1093/ehjci/jet284.
- Hall DP, Jordan H, Alam S, et al. The impact of focused echocardiography using the Focused Intensive Care Echo protocol on the management of critically ill patients, and comparison with full echocardiographic studies by BSE-accredited sonographers. *J Intensive Care Soc.* 2017;18(3):206-11. doi:10.1177/1751143717700911.
- 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):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79-108. (In Russ.) Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2012;(4s4):1-27. doi:10.15829/1560-4071-2012-4s4.
- Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(1):1-41.e8. doi:10.1016/j.echo.2019.07.001.
- Farsalinos KE, Daraban AM, Ünü S, et al. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(10):1171-e2. doi:10.1016/j.echo.2015.06.01.
- Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA.* 2023;329(10):827-38. doi:10.1001/jama.2023.2020.
- Hillis GS, Möller JE, Pellikka PA, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3):360-7. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.044.
- Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, et al. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy. *Eur Heart J.* 2010;31(6):747-52. doi:10.1093/eurheartj/ehp498.
- Mareev YuV, Dzhoieva ON, Zorya OT, et al. Focus ultrasound for cardiology practice. Russian consensus document. *Kardiologiya.* 2021;61(11):4-23. (In Russ.) Мареев Ю.В., Джиоева О.Н., Зоря О.Т. и др. Фокусное ультразвуковое исследование в практике врача-кардиолога. *Российский согласительный документ. Кардиология.* 2021;61(11):4-23. doi:10.18087/cardio.2021.11.n1812.
- Narang A, Bae R, Hong H, et al. Utility of a Deep-Learning Algorithm to Guide Novices to Acquire Echocardiograms for Limited Diagnostic Use. *JAMA Cardiol.* 2021;6(6):624-32. doi:10.1001/jamacardio.2021.0185.
- Madani A, Arnaut R, Mofrad M, Arnaut R. Fast and accurate view classification of echocardiograms using deep learning. *NPJ Digit Med.* 2018;1:6. doi:10.1038/s41746-017-0013-1.
- Huang MS, Wang CS, Chiang JH, Liu PY, Tsai WC. Automated Recognition of Regional Wall Motion Abnormalities Through Deep Neural Network Interpretation of Transthoracic Echocardiography. *Circulation.* 2020;142(16):1510-20. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047530.
- Lang RM, Addetia K, Narang A, Mor-Avi V. 3-Dimensional Echocardiography: Latest Developments and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(12):1854-78. doi:10.1016/j.jcmg.2018.06.024.
- Ślawiński G, Hawryszko M, Liżewska-Springer A, et al. Global Longitudinal Strain in CardioOncology: A Review. *Cancers (Basel).* 2023;15(3):986. doi:10.3390/cancers15030986.
- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(3):277-313. doi:10.1016/j.echo.2011.01.015.
- Marzlin N, Hays AG, Peters M, et al. Myocardial Work in Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2023;16(2):e014419. doi:10.1161/CIRCIMAGING.122.014419.
- Moya A, Buytaert D, Penicka M, et al. State-of-the-Art: Noninvasive Assessment of Left Ventricular Function Through Myocardial Work. *J Am Soc Echocardiogr.* 2023;36(10):1027-42. doi:10.1016/j.echo.2023.07.002.

Приложение 1. Состав рабочей группы по разработке методических рекомендаций

Председатель рабочей группы:

Мацкеплишвили Симон Теймуразович (Москва)

Члены рабочей группы:

Саидова Марина Абдулатиповна (Москва)

Мироненко Марина Юрьевна (Москва)

Сафарова Айтен Фуадовна (Москва)

Павлюкова Елена Николаевна (Новосибирск)

Бощенко Алла Александровна (Томск)

Ярославская Елена Ильинична (Тюмень)

Ахунова Светлана Юрьевна (Казань)

Скидан Виктория Игоревна (Хабаровск)

Иртюга Ольга Борисовна (Санкт-Петербург)

Козленок Андрей Валерьевич (Санкт-Петербург)

Федорова Дарья Николаевна (Санкт-Петербург)

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

Приложение 2. Печатная форма СЭМД "Протокол ТТ-ЭхоКГ расширенный"

Паспортная часть:

Данные о пациенте

ФИО пациента: Пол: Дата рождения: Номер амбулаторной карты:

Данные об исследовании

Номер протокола исследования:

Дата проведения:

Выполнено по направлению:

Вид обращения:

Место проведения:

Исследование: A04.10.002

Направительный диагноз:

Модель ультразвукового аппарата:

Качество изображения:

Оптимальное

Субоптимальное

Неоптимальное

Результаты исследования:

Параметр	Значение	Визуализация локальной сократимости ЛЖ
ППТ	м ²	
Рост	м	
Вес	кг	
ИМТ	кг/м ²	
ЧСС	уд. в мин	
Ритм	синусовый фибрилляция предсердий ЭКС Другое	

Параметр	Референсный интервал	Параметр	Референсный интервал
Левый желудочек			
ТМЖП	М 6-10 мм Ж 6-9 мм	ОТС ЛЖ	≤0,42
ТМЖП баз		ИММ ЛЖ	М-режим: М 49-115 г/м ² Ж 43-95 г/м ² 2D-режим: М ≤102 г/м ² Ж ≤88 г/м ²
ТЗС ЛЖ	М 6-10 мм Ж 6-9 мм	Формула для измерений в М- и 2D-режиме: ИММ ЛЖ=ММ ЛЖ/ППТ Формула для лиц с избыточной массой тела и ожирением: ИММ ЛЖ=ММ ЛЖ/рост ^{2,7}	При избыточной массе тела или ожирении: М ≤50 г/м ^{2,7} Ж ≤47 г/м ^{2,7}
КДР ЛЖ	М 42-58 мм Ж 38-52 мм	УО ЛЖ (метод дисков) индекс	>35 мл/м ²
КСР ЛЖ	М 25-40 мм Ж 22-35 мм	УО ЛЖ (Допплер)	
КДО ЛЖ	М 62-150 мл Ж 46-106 мл	УО ЛЖ (Допплер) индекс	>35 мл/м ²
КДО ЛЖ индекс	М 34-72 мл/м ² Ж 29-61 мл/м ²	Сердечный выброс (метод дисков)	
КСО ЛЖ	М 21-61 мл Ж 14-42 мл	Сердечный индекс (метод дисков)	
КСО ЛЖ индекс	М 11-31 мл/м ² Ж 8-24 мл/м ²	Сердечный выброс (Допплер)	
ФВ ЛЖ Симпсон	М 52-72% Ж 54-74%	Сердечный индекс (Допплер)	
Глобальная продольная деформация левого желудочка	<-20%	Индекс сферичности ЛЖ	1,6-1,8

Диаметр ВТЛЖ		Индекс эксцентричности ЛЖ (диаст.)	1
ВТЛЖ VTI		Индекс эксцентричности ЛЖ (сист.)	1
ФУ ЛЖ	25-43%	ФВ ЛЖ (Teicholz)	52-72%
Диастолическая функция левого желудочка/ Расчетное давление наполнения левого желудочка			
Пик Е МК		е' (с) МК	>7 см/с
Пик А МК		е' (л) МК	>10 см/с
Е/А МК	≥0,8 <2,0	Длит. А МК	
DT на МК	>160, <220 мс	Длит. А ЛВ	
Е/е'	<10	Е/А МК Вальсальва	
ВИВР		Давление наполнения ЛЖ	
Левое предсердие			
Диаметр ЛП	М 30-40 мм Ж 27-38 мм	Объем ЛП индекс	16-34 мл/м ²
Объем ЛП	М 22-52 мл Ж 18-58 мл	Продольный размер ЛП	
Поперечный размер ЛП		Глобальная продольная деформация ЛП	
Аорта			
Ао СВ	М 31-37 мм Ж 27-33 мм	Кольцо АК	М 23-29 мм Ж 21-25 мм
Ао СВ индекс	М 15-19 мм/м ² Ж 16-20 мм/м ²	Кольцо АК индекс	М и Ж 12-14 мм/м ²
Восх Ао	М 26-34 мм Ж 23-31 мм	СТС Ао	М 26-32 мм Ж 23-29 мм
Восх Ао индекс	М 13-17 мм/м ² Ж 13-19 мм/м ²	СТС Ао индекс	13-17 мм/м ²
Дуга Ао		Нисх Ао	
Дуга Ао индекс		Брюш Ао	
мГДсАо нисх			
Правый желудочек			
ПЖ (ПЗР)	20-30 мм	TAPSE	>17 мм
Баз ПЖ	25-42 мм	Сред ПЖ	19-35 мм
ВТПЖ (прокс LAX)	21-33 мм	Прод ПЖ	59-83 мм
ВТПЖ (прокс SAX)	21-35 мм	TASV	>9,5 см/с
ВТПЖ (дист)	17-27 мм	ФИП	>35%
Толщина стенки ПЖ	1-5 мм	Глобальная продольная деформация ПЖ	%
е' (л) ТК		Е/е' ТК	
ВТПЖ VTI		УО ПЖ (Допплер)	
Правое предсердие			
Объем ПП		Прод. размер ПП индекс	М 21-27 мм/м ² Ж 22-28 мм/м ²
Объем ПП индекс	М 18-32 мл/м ² Ж 15-27 мл/м ²	Попер. размер ПП	29-45 мм
Площадь ПП	<18 см ²	Попер. размер ПП индекс	16-22 мм/м ²
Прод. размер ПП			
Нижняя полая вена			
НПВ выдох	<21 мм	Спадение НПВ	>50%
НПВ вдох	—		
Расчетное систолическое давление в легочной артерии			
Макс. градиент ТР		Диаметр ЛА	15-21 мм
СДЛА	<31 мм рт.ст.	Среднее давление ЛА	<20 мм рт.ст.
Правая ветвь ЛА		ДДЛА	
Левая ветвь ЛА		ДЗЛА	
ГДкЛК		Ср. гр. ТР	
Макс. гр. ПР			

Описание клапанов:

Параметр	Единицы измерения	Степень
Митральный клапан		
☐ Дегенеративные изменения ☐ Дилатация кольца ☐ Кальциноз ☐ Пролапс ☐ Систолическая рестрикция ☐ Отрыв ☐ Протез		
EROA на МК	мм ²	Митральная регургитация: 0 (нет) 1 (легкая) 2 (умеренная) 3 (выраженная) 4 (тяжелая)
Диаметр <i>vena contracta</i> на МК	5 мм	
Площадь проксимальной изоскоростной поверхности (PISA) регургитации при значении предела Найквиста 30-40 см/с на МК	см	
Доминирующая трансмитральная пиковая скорость E (>1,2 м/с)	☐	
Наличие реверсного систолического кровотока в легочных венах	☐	
Объем МР	мл	
Фракция МР	%	
Диаметр ФК МК передне-задний	мм	
Диаметр ФК МК медиально-латеральный	мм	
Глубина коаптации створок	мм	
Площадь натяжения створок	мм ²	
Аннуло-папиллярная дистанция	мм	
Межпапиллярная дистанция	мм	
Заднелатеральный угол	град	
Систолическая рестрикция створок	☐ Симметричная ☐ Задней створки	
Пик. скорость МК	м/с	Митральный стеноз: 0 (нет) 1 (легкий) 2 (умеренный) 3 (тяжелый)
Ср. градиент МК	мм рт.ст.	
Площадь МК (планиметр)	см ²	
Площадь МК (функциональная)	см ²	
Аортальный клапан		
☐ Дегенеративные изменения ☐ Дилатация кольца ☐ Кальциноз ☐ Пролапс ☐ Аномалии количества створок ☐ Протез ☐ TAVI		
Период полуспада градиента давления (РНТ) на АК	мс	Аортальная регургитация: 0 (нет) 1 (легкая) 2 (умеренная) 3 (выраженная) 4 (тяжелая)
Диаметр <i>vena contracta</i> на аортальном клапане	мм	
Ширина центральной струи/ВТЛЖ	%	
Реверсный диастолический кровоток в нисходящей аорте	%	
Объем АР	мл	
Фракция АР	%	
EROA на АК	см ²	
Пик. скорость АК	м/с	Аортальный стеноз: 0 (нет) 1 (легкий) 2 (умеренный) 3 (тяжелый)
Пик. градиент АК	мм рт.ст.	
Ср. градиент АК	мм рт.ст.	
Пик. градиент ВТЛЖ	мм рт.ст.	
Ср. градиент ВТЛЖ	мм рт.ст.	
Диаметр ВТЛЖ	мм	
DVI	—	
Площадь АК (планиметр)	см ²	
Площадь АК (функциональная)	см ²	

Трикуспидальный клапан			
☐ Дегенеративные изменения ☐ Дилатация кольца ☐ Кальциноз ☐ Пропалс ☐ Протез			
Пик. скорость ТР	м/с	Трикуспидальная регургитация: 0 (нет) 1 (легкая) 2 (умеренная) 3 (тяжелая)	
EROA на ТК	мм ²		
Диаметр <i>vena contracta</i> на ТК	мм		
Площадь проксимальной изоскоростной поверхности (PISA) регургитации при значении предела Найквиста 30-40 см/с на ТК	см		
Наличие реверсного систолического кровотока в печеночных венах	☐		
Объем ТР	мл		
Диаметр ФК ТК	мм	Трикуспидальный стеноз: нет/ гемодинамически незначимый да/гемодинамически значимый	
Пик. скорость ТК	м/с		
Ср. градиент ТК	мм рт.ст.		
ИВС ТК	см		
Период полуспада градиента давления (РНТ) на ТК	мс		
Площадь ТК (функциональная)	см ²		
Пульмональный клапан			
☐ Дегенеративные изменения ☐ Дилатация кольца ☐ Кальциноз ☐ Протез			
Период полуспада градиента давления (РНТ) на ПК	мс	Пульмональная регургитация: 0 (нет) 1 (легкая) 2 (умеренная) 3 (тяжелая)	
Наличие реверсного диастолического кровотока в ветвях легочной артерии	☐		
Фракция ПР	%		
Пик. скорость ПК	м/с	Пульмональный стеноз: 0 (нет) 1 (легкий) 2 (умеренный) 3 (тяжелый)	
Пик. градиент ПК	мм рт.ст.		
Пик. градиент ВТПЖ	мм рт.ст.		
Внутрисердечные шунты			
Диаметр МЖП	мм	☐ Перимембранозный ☐ Мышечный ☐ Подартериальный ☐ Множественный	☐ Лево-правый ☐ Право-левый ☐ Двухнаправленный
Диаметр МПП	мм	☐ Первичный ☐ Вторичный ☐ Sinus Venosus ☐ Овальное окно	☐ Лево-правый ☐ Право-левый ☐ Двухнаправленный
Qp:Qs			

Примечание: темным цветом выделены параметры, входящие только в СЭМД расширенный.

Сокращения: АК — аортальный клапан, Ao — аорта, AP — аортальная регургитация, Восх Ao — восходящий отдел аорты, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ВТПЖ — выносящий тракт правого желудочка, Ж — женщины, ИММ — индекс массы миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, М — мужчины, МЖП — межжелудочковая перегородка, МК — митральный клапан, MM — масса миокарда, МПП — межпредсердная перегородка, МР — митральная регургитация, НПВ — нижняя полая вена, ОТС — общая толщина стенки, ПЖ — правый желудочек, ПЗР — переднезадний размер, ПК — пульмональный клапан, ПП — правое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, ПР — пульмональная регургитация, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СТС Ao — синотубулярное соединение аорты, ТЗС — толщина задней стенки, ТМЖП — толщина межпредсердной перегородки, ТК — трикуспидальный клапан, ТР — трикуспидальная регургитация, УО — ударный объем, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКС — электрокардиостимулятор, ФИП — фракция изменения площади, DT — Deceleration time (время замедления потока), EROA — площадь эффективного отверстия регургитации, которая используется для оценки степени тяжести аортальной и митральной регургитации, РНТ — Pressure half time (период полуспада градиента давления), TAPSE Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion — систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана, TASV Tricuspid Annular Systolic Velocity — систолическая скорость латерального сегмента кольца трикуспидального клапана, VTI Velocity time integral — интеграл линейной скорости потока.

Приложение 3. Нормы и степени отклонения от нормы показателей стандартной ТТ-ЭхоКГ

Данные взяты из Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging (2015) [1] и 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 (2016) [2].

Нормы и степени отклонения от нормы размеров, систолической функции и массы миокарда ЛЖ

	Мужчины				Женщины			
	Степень отклонения от нормы							
	Норма	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Норма	Легкая	Умеренная	Тяжелая
Линейные измерения								
КДР (см)	4,2-5,8	5,9-6,3	6,4-6,8	>6,8	3,8-5,2	5,3-5,6	5,7-6,1	>6,1
КДР/ППТ (см/м ²)	2,2-3,0	3,1-3,3	3,4-3,6	>3,6	2,3-3,1	3,2-3,4	3,5-3,7	>3,7
КСР (см)	2,5-4,0	4,1-4,3	4,4-4,5	>4,5	2,2-3,5	3,6-3,8	3,9-4,1	>4,1
КСР/ППТ (см/м ²)	1,3-2,1	2,2-2,3	2,4-2,5	>2,5	1,3-2,1	2,2-2,3	2,4-2,6	>2,6
Объемы								
КДО (мл)	62-150	151-174	175-200	>200	46-106	107-120	121-130	>130
КДО/ППТ (мл/м ²)	34-74	75-89	90-100	>100	29-61	62-70	71-80	>80
КСО (мл)	21-61	62-73	74-85	>85	14-42	43-55	56-67	>67
КСО/ППТ (мл/м ²)	11-31	32-38	39-45	>45	8-24	25-32	33-40	>40
Функция ЛЖ								
ФВ (%)	52-72	41-51	30-40	<30	54-74	41-53	30-40	<30
Геометрия ЛЖ								
ТМЖП (см)	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	>1,6	0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	>1,5
ТЗС (см)	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	>1,6	0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	>1,5
ММ ЛЖ (г), М-режим	88-224	225-258	259-292	>292	67-162	163-186	187-210	>210
ИММ ЛЖ: ММ ЛЖ/ППТ (г/м ²), М-режим	49-115	116-131	132-148	>148	43-95	96-108	109-121	>121
ИММ ЛЖ: ММ ЛЖ/рост ^{2,7} (г/м ^{2,7}), М-режим	20-48	49-55	56-63	≥64	18-44	45-51	52-58	≥59
ИММ ЛЖ: ММ ЛЖ/рост (г/м), М-режим	52-126	127-144	145-162	≥163	41-99	100-115	116-128	≥129
ММ ЛЖ (г), 2D-режим	96-200	201-227	228-254	>255	66-150	151-171	172-192	>193
ИММ ЛЖ: ММ ЛЖ/ППТ (г/м ²), 2D-режим	50-102	103-116	117-130	≥131	44-88	89-100	101-112	≥113

Сокращения: ИММ — индекс массы миокарда, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ММ — масса миокарда, ППТ — площадь поверхности тела, ТЗС — толщина задней стенки, ТМЖП — толщина межпредсердной перегородки, ФВ — фракция выброса.

Изменения, выявляемые при ЭхоКГ в соответствии со степенями диастолической дисфункции

Параметр	Норма	1 степень	2 степень	3 степень
Расслабление ЛЖ	Норма	Нарушено	Нарушено	Нарушено
Е/А МК	≥0,8	≤0,8	>0,8 и <2	>2
Е/е' МК	<10	<10	10-14	>14
Пик скорость ТР (м/сек)	<2,8	<2,8	>2,8	>2,8
ИОЛП	Норма	Норма или увеличен	Увеличен	Увеличен

Сокращения: ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, ТР — трикуспидальная регургитация.

Нормы размеров правого желудочка

Параметр	Среднее±SD	Норма
Баз ПЖ (мм)	33±4	25-41
Сред ПЖ (мм)	27±4	19-35
Прод ПЖ (мм)	71±6	59-83
ВТПЖ прокс LAX (мм)	25±2,5	20-30
ВТПЖ прокс SAX (мм)	28±3,5	21-35
ВТПЖ дист (мм)	22±2,5	17-27
Толщина стенки ПЖ (мм)	3±1	1-5

Сокращения: ВТПЖ — выносящий тракт правого желудочка, ПЖ — правый желудочек.

Нормы показателей функции правого желудочка

Параметр	Среднее±SD	Отклонение от нормы
TAPSE (мм)	24±3,5	<17
TASV (см/сек)	14,1±2,3	<9,5
FAC (%)	49±7	<35
Деформация свободной стенки ПЖ (%)	-29±4,5	>-20
E/A	1,4±0,3	<0,8 или >2,0
e' /a'	1,18±0,33	<0,52
e'	14,0±3,1	<7,8
E/e'	4,0±1,0	>6,0

Сокращения: FAC — Fractional Area Change, TAPSE Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion — систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана, TASV Tricuspid Annular Systolic Velocity — систолическая скорость латерального сегмента кольца трикуспидального клапана.

Нормы размеров левого предсердия

Параметр	Женщины	Мужчины
Диаметр ЛП (см)	2,7-3,8	3,0-4,0
Диаметр ЛП/ППТ (см/м ²)	1,5-2,3	1,5-2,3
Площадь ЛП в A4C/ППТ (см ² /м ²)	9,3±1,7	8,9±1,5
Площадь ЛП в A2C/ППТ (см ² /м ²)	9,6±1,4	9,3±1,6
ИОЛП A4C MOD (мл/м ²)	25,1±7,2	24,5±6,4
ИОЛП A4C AL (мл/м ²)	27,3±7,9	27,0±7,0
ИОЛП A2C MOD (мл/м ²)	26,1±6,7	27,1±7,9
ИОЛП A2C AL (мл/м ²)	28,0±7,3	28,9±8,5

Сокращения: ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛП — левое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, A2C — двухкамерное апикальное сечение, A4C — четырехкамерное апикальное сечение.

Нормы размеров правого предсердия

Параметр	Женщины	Мужчины
Поперечный размер ПП индекс (см/м ²)	1,9±0,3	1,9±0,3
Продольный размер ПП индекс (см/м ²)	2,5±0,3	2,4±0,3
Объем ПП индекс (мл/м ²)	21±6	25±7

Примечание: данные в формате среднее±SD.

Сокращение: ПП — правое предсердие.

Нормы размеров восходящей аорты

Параметр	Абсолютные значения (см)		Индексированные показатели (см/м ²)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Кольцо АК	2,6±0,3	2,3±0,2	1,3±0,1	1,3±0,1
Ао СВ	3,4±0,3	3,0±0,3	1,7±0,2	1,8±0,2
СТС Ао	2,9±0,3	2,6±0,3	1,5±0,2	1,5±0,2
Восх Ао	3,0±0,4	2,7±0,4	1,5±0,2	1,6±0,3

Сокращения: АК — аортальный клапан, Ао — аорта, Восх Ао — восходящий отдел аорты, СТС Ао — синотубулярное соединение аорты.

Расчет центрального венозного давления по диаметру и реакции нижней полой вены на вдох

Параметр	Центральное венозное давление*			
	Нормальное 0-5 (3) мм рт.ст.	Умеренно повышенное 5-10 (8) мм рт.ст.		Высокое 15 мм рт.ст.
Диаметр НПВ, мм	≤21	≤21	>21	>21
Спадение НПВ на форсированном вдохе, %	>50	<50	>50	<50
Косвенные признаки повышения центрального венозного давления				Диастолическая дисфункция ПЖ Е/е` ТК >6 Преобладание диастолического пика в кровотоке печеночной вены

Примечание: * — при нормальном и умеренно повышенном ЦВД для простоты расчета предлагаются средние значения диапазонов (3 и 8 мм рт.ст.). При умеренном повышении ЦВД (8 мм рт.ст.) расчетное значение ЦВД может быть снижено до 3 мм рт.ст., если отсутствуют косвенные признаки повышения СДЛА. И, напротив, расчетное значение ЦВД может быть повышено до 15 мм рт.ст. при спадении НПВ на вдохе <35% и наличии косвенных признаков повышения СДЛА.

Сокращения: НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ТК — трикуспидальный клапан, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ЦВД — центральное венозное давление.

Список литературы

1. 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):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
2. 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. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.

Приложение 4. Классификация степени нарушения функции клапанов сердца

Оценка степени тяжести митрального стеноза

Степень	Лёгкий	Умеренный	Тяжёлый
Основные показатели			
Площадь митрального отверстия (см²)	>1,5	1,0-1,5	<1,0*
Дополнительные показатели			
Средний градиент на митральном клапане (мм рт.ст.)**	<5	5-10	>10
Расчётное систолическое давление в лёгочной артерии (мм рт.ст.)	<30	30-50	>50

Примечание: данные взяты из 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [1] и Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice (2009) [2].

* — в документах Recommendations for the Use of Echocardiography in the Evaluation of Rheumatic Heart Disease: A Report from the American Society of Echocardiography (2023) [3] и 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [4] предлагается в дополнение к клиническим симптомам использовать менее строгие критерии тяжести по площади митрального отверстия, измеренного планиметрически (<1,5 см²). Представленные в таблице значения выбраны с учетом ограниченной доступности 3D-ЭхоКГ, рекомендованной в качестве предпочтительного метода оценки площади в данных документах.

** — при частоте сердечных сокращений от 60 до 80 уд./мин на синусовом ритме.

Оценка степени тяжести митральной регургитации*

	Степень тяжести МР			
	Лёгкая	Умеренная		Тяжёлая
Структурные изменения				
Морфология МК	Норма или незначительные изменения створок (например, лёгкое утолщение, мелкоочаговый кальциноз, небольшое натяжение)	Умеренные изменения створок или умеренное натяжение		Выраженные изменения створок Первичные: разрыв створки, отрыв папиллярной мышцы, выраженная ретракция, обширная перфорация; Вторичные: выраженное натяжение, недостаточность зоны смыкания
Размер ЛЖ и ЛП†	Обычно в пределах нормы	В пределах нормы или легко расширены		Расширены‡
Качественные доплеровские показатели				
Ширина струи МР в режиме ЦДК⁶	Небольшая, центральная, узкая, часто непродолжительная	Варьирует		Большой центральный поток (занимает >50% площади ЛП) или эксцентричный поток различной ширины по всей длине любой из стенок ЛП
Зона конвергенции потока МР¹	Не визуализируется вовсе, видна непостоянно или малого размера	Промежуточного размера и продолжительности		Большого размера, видна на протяжении всей систолы
Спектр МР в режиме ПВД	Низкой плотности/видимый частично/ параболической формы	Плотный, но видимый частично или параболической формы		Голосистолический/высокой плотности/треугольной формы
Полуколичественные показатели				
Ширина <i>vena contracta</i> (см)	<0,3	промежуточная		≥0,7 (>0,8 при измерении в двух плоскостях сканирования)
Кровоток в легочных венах#	Преобладает систолическая фаза потока (может быть менее выраженной при дисфункции ЛЖ или фибрилляции предсердий)	Систолический пик в пределах нормы или сниженной амплитуды#		Систолический поток минимален или отсутствует вовсе/выявляется реверсивный систолический кровоток
Трансмитральный кровоток**	Преобладает пик А	Вариабельная картина		Преобладает пик Е (>1,2 м/с)
Количественные показатели††,‡‡				
	Легкая	Умеренная	Выраженная	Тяжелая
EROA, 2D PISA*** (см²)	<0,20	0,20-0,29	0,30-0,39	≥0,40 (<0,30 при вторичной МР с отверстием регургитации эллиптической формы)
Объем регургитации (мл)	<30	30-44	45-59††	≥60 (≥45 при вторичной МР и низком сердечном выбросе)
Фракция регургитации (%)	<30	30-39	40-49	≥50

Примечание: данные взяты из Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (2017) [5].

* — все параметры имеют ограничения и должны рассматриваться в комплексе с учетом значимости каждого из измерений. Все признаки и измерения должны интерпретироваться индивидуально с учетом площади поверхности тела, пола, возраста и сопутствующей патологии.

† — в основном это относится к пациентам с первичной МР.

‡ — размеры ЛЖ и ЛП могут находиться в пределах нормы у пациентов с острой тяжелой МР или с хронической тяжелой МР, если до возникновения МР размер ЛЖ был небольшим.

§ — предел Найквиста устанавливается в границах от 50 до 70 см/с.

¶ — зона конвергенции потока МР считается небольшой при радиусе <0,3 см и большой при радиусе ≥1,0 см при измерении в условиях предела Найквиста, установленного в границах от 30 до 40 см/с.

† — усредненное значение измерений в сечениях А2С и А4С.

— подвержен влиянию многих факторов, помимо МР (диастолическая функция ЛЖ, фибрилляция предсердий, давление в ЛП).

** — критерий применим для пациентов старше 50 лет и также зависит от других причин повышения давления в ЛП.

†† — несоответствие значений параметров EROA, объема регургитации и фракции регургитации в определении степени тяжести МР может появляться при состояниях, сопровождающихся низким или высоким сердечным выбросом.

‡‡ — разделение умеренной регургитации на 2 субстепени необходимо для оценки дополнительных параметров, влияющих на выбор дальнейшей хирургической тактики.

*** — расчет EROA в 2D-режиме с ЦДК с использованием метода PISA подразумевает наличие зоны конвергенции потока митральной регургитации полусферической формы. При любой другой форме зоны конвергенции (плоской, эллиптической, неправильной), а также наличии нескольких струй МР, вероятно возникновение погрешностей измерений с неправильной оценкой степени тяжести МР*.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, МР — митральная регургитация, ПВД — режим постоянноночного доплера, ЦДК — режим цветового доплеровского картирования, А2С — двухкамерное апикальное сечение, А4С — четырехкамерное апикальное сечение, EROA — площадь эффективного отверстия регургитации, которая используется для оценки степени тяжести митральной и аортальной регургитации.

Оценка степени тяжести аортального стеноза

	Лёгкий	Умеренный	Тяжёлый
Пиковая скорость кровотока через АК (м/с)	2,0-2,9	3,0-3,9	≥4,0
Средний градиент (мм рт.ст.)	<20	20-39	≥40
Площадь АК (функц.) (см ²)	>1,5	1,1-1,5	≤1,0
Площадь АК (функц.), индексированная к ППТ (см ² /м ²)	>0,85	0,61-0,85	≤0,6
Соотношение пиковых скоростей кровотока (в ВТЛЖ)/(через АК)	>0,50	0,25-0,50	<0,25

Примечание: данные взяты из Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography (2017) [6] с учетом изменений, предложенных в документе 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [4].

Сокращения: АК — аортальный клапан, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела.

Оценка степени тяжести аортальной регургитации

	Степень тяжести АР			
	Лёгкая	Умеренная	Тяжёлая	
Морфологические признаки				
Створки АК	Нормальные или изменены	Нормальные или изменены	Изменены/разрушены или с обширным дефектом зоны смыкания	
Размер ЛЖ	В пределах нормы*	В пределах нормы или увеличен	Обычно увеличен†	
Качественные доплеровские показатели				
Струя АР в ВТЛЖ	Узкий центральный поток	Промежуточной величины	Широкий центральный поток; эксцентричные потоки с различными характеристиками	
Зона конвергенции потока АР при ЦДК	Не визуализируется вовсе или малого размера	Промежуточного размера и продолжительности	Большого размера	
Поток АР при ПВД	Низкой плотности/видимый частично	Плотный	Плотный	
РНТ АР, мс‡	Не поддается оценке из-за нечеткости спектра, либо продолжительность >500	Промежуточной продолжительности, 500-200	Резко убывающий склон плоскости спектра, продолжительность <200	
Реверсивный поток в нисходящей аорте при ИВД	Непродолжительный, раннедиастолический	Промежуточной продолжительности	Хорошо заметный реверсивный поток на протяжении всей диастолы	
Полуколичественные параметры§				
	Легкая**	Умеренная	Выраженная	Тяжелая
Ширина <i>vena contracta</i> (см)	<0,3	0,3-0,6		>0,6
Соотношение ширины потока АР к диаметру ВТЛЖ (при центральном потоке), %	<25	25-45	46-64	≥65
Соотношение площади потока АР к площади ВТЛЖ (при центральном потоке), %	<5	5-20	21-59	≥60
Количественные параметры§				
Объем регургитации (мл)	<30	30-44	45-59	≥60
Фракция регургитации (%)	<30	30-39	40-49	≥50
EROA (см²)	<0.10	0.10-0.19	0.20-0.29	≥0.30

Примечания: данные взяты из Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (2017) [5].

Предел Найквиста устанавливается в границах от 50 до 70 см/с.

* — если нет других причин дилатации ЛЖ, † — признак является специфичным при нормальной функции ЛЖ, в отсутствие других причин объемной перегрузки. Исключение: Острая АР, когда камеры сердца еще не успели увеличиться, ‡ — РНТ укорачивается при повышении диастолического давления ЛЖ и может удлиняться при хронической тяжелой аортальной регургитации, § — разделение умеренной регургитации на 2 субстепени необходимо для оценки дополнительных параметров, влияющих на выбор дальнейшей хирургической тактики.

Сокращения: АК — аортальный клапан, АР — аортальная регургитация, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ИВД — режим импульсно-волнового доплера, ЛЖ — левый желудочек, ПВД — режим постоянно-волнового доплера, ЦДК — режим цветового доплеровского картирования, EROA — площадь эффективного отверстия регургитации, которая используется для оценки степени тяжести аортальной и митральной регургитации, РНТ — Pressure half time (период полуспада градиента давления).

Оценка значимости трикуспидального стеноза

Критерии значимости стеноза	
Средний градиент на трикуспидальном клапане (мм рт.ст.)	≥5
Интеграл времени-скорости на трикуспидальном клапане, см	>60
Период полуспада градиента давления (ПНТ) на трикуспидальном клапане, мс	≥190
Площадь трикуспидального клапана (функциональная, по уравнению непрерывности потока) ^а , см ²	≤1
Дополнительные параметры	
• Умеренное или значительное расширение правого предсердия • Расширение нижней полой вены	

Примечания: данные взяты из Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice (2009) [2] и 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [4].

^а — при наличии умеренной или тяжелой трикуспидальной регургитации расчетная площадь может быть недооценена. Тем не менее, площадь ≤1 см² всегда подразумевает значительную гемодинамическую нагрузку, вызванную комбинированным поражением клапана.

Сокращение: ПНТ — Pressure half time (период полуспада градиента давления).

Оценка степени тяжести трикуспидальной регургитации

	Лёгкая	Умеренная	Тяжёлая
Структурные изменения			
Морфология ТК	Норма или незначительные изменения створок	Умеренные изменения створок	Выраженные изменения створок (разрыв створки, отрыв папиллярной мышцы, выраженная ретракция, обширная перфорация)
Размер ПЖ иПП	Обычно в пределах нормы	В пределах нормы или легко расширены	Расширены*
Диаметр НПВ	Норма (<2,1 см)	В пределах нормы или легко расширена (2,1-2,5 см)	Значительно расширена >2,5 см
Качественные доплеровские показатели			
Струя ТР в режиме ЦДК†	Небольшая, центральная, узкая	Умеренная центральная	Большой центральный поток или эксцентричный поток различной ширины по всей длине любой из стенок ПП
Зона конвергенции потока ТР	Не визуализируется вовсе, видна непостоянно или малого размера	Промежуточного размера и продолжительности	Большого размера, видна на протяжении всей систолы
Спектр ТР в режиме ПВД	Низкой плотности/видимый частично/параболической формы	Плотный, но видимый частично или параболической формы	Голосистолический/высокой плотности/треугольной формы
Полуколичественные показатели			
Площадь струи ТР в режиме ЦДК (см ²)†	Не определена	Не определена	>10
Ширина <i>vena contracta</i> (см)†	<0,3	0,3-0,69	≥0,7
Радиус PISA (см)‡	≤0,5	0,6-0,9	>0,9
Кровоток в печеночных венах§	Преобладает систолическая фаза потока	Систолический пик сниженной амплитуды	Реверсивный систолический кровоток
Трикуспидальный кровоток§	Преобладает пик А	Вариабельная картина	Преобладает пик Е (>1,0 м/с)
Количественные показатели			
EROA (см ²)	<0,20	0,20-0,39^и	≥0,40
Объем регургитации (2D PISA) (мл)	<30	30-44 ^и	≥45

Примечания: данные взяты из Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (2017) [5] и 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [4]. Выделенные жирным параметры наиболее специфичны для соответствующей степени ТР.

* — размеры ЛЖ и ЛП могут находиться в пределах нормы у пациентов с острой тяжелой ТР, † — предел Найквиста устанавливается в границах от 50 до 70 см/с., ‡ — при смещении базовой линии предела Найквиста до 28 см/с., § — подвержен влиянию многих факторов, помимо ТР (диастолическая функция ПЖ, фибрилляция предсердий, давление в ПП), ^и — данные, позволяющие использовать эти показатели в классификации, ограничены.

Сокращения: НПВ — нижняя полая вена, ПВД — режим постоянноночного доплера, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ТК — трикуспидальный клапан, ТР — трикуспидальная регургитация, ЦДК — режим цветового доплеровского картирования, EROA — площадь эффективного отверстия регургитации, которая используется для оценки степени тяжести аортальной и митральной регургитации, PISA — площадь проксимальной изоскоростной поверхности.

Оценка степени тяжести пульмонального стеноза

	Лёгкий	Умеренный	Тяжёлый
Пиковая скорость на пульмональном клапане (м/с)	<3	3-4	>4
Пиковый градиент на пульмональном клапане (мм рт.ст.)	<36	36-64	>64

Примечания: данные взяты из Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice (2009) [2] и 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [4].

Оценка степени тяжести пульмональной регургитации

	Лёгкая	Умеренная	Тяжёлая
Морфология ПК	Норма	Норма или изменения створок	Изменения створок или створки могут не визуализироваться
Размер ПЖ	В пределах нормы*	В пределах нормы или увеличен	Увеличен [†]
Ширина струи ПР в режиме ЦДК [‡]	Узкая (обычно <10 мм в длину) с узким началом	Промежуточного размера	Широкое начало; различная длина
Отношение ширины струи ПР к кольцу ПК			>0,7 [§]
Поток ПР при ПВД	Мягкий	Плотный	Плотный; раннее прекращение диастолического потока
DT потока ТР в режимах спектрального доплера			Укорочено, <260 мсек
РНТ ПР			<100 мсек
Индекс ПР		<0,77	<0,77
Реверсивный диастолический кровоток в легочной артерии или ее ветвях (ИВД)			Выраженный
Отношение VTI на ПК по отношению к системному кровотоку (ВТЛЖ VTI) (ИВД) [#]	Легко увеличено	Промежуточное	Значительно увеличено
Фракция регургитации (%)**	<20	20-40	>40

Примечания: данные взяты из Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (2017) [5] и 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [4].

* — если нет других причин дилатации ПЖ, [†] — исключение: острая ПР, [‡] — предел Найквиста устанавливается в границах от 50 до 70 см/с., [§] — определяют фракцию ПР, полученную при МРТ(>40%), ^{||} — определяется как отношение продолжительности сигнала ПР к общей продолжительности диастолы, полученную при МРТ (>25%), ^{||} — недостоверен при высоком конечно-диастолическом давлении в ПЖ, [#] — значения фракции и объема регургитации недостаточно хорошо валидированы, [§] — значительная разница не характерна для тяжелой пульмональной регургитации, ** — значения фракции регургитации получены преимущественно при МРТ сердца и имеют ограниченное применение в ЭхоКГ.

Сокращения: ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ИВД — режим импульсно-волнового доплера, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПВД — режим постоянного волнового доплера, ПЖ — правый желудочек, ПК — пульмональный клапан, ПР — пульмональная регургитация, ТР — трикуспидальная регургитация, ЦДК — режим цветового доплеровского картирования, ЭхоКГ — эхокардиография, DT — Deceleration time (время замедления потока), РНТ — Pressure half time (период полуспада градиента давления), VTI Velocity time integral — интеграл линейной скорости потока.

Список литературы

- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [published correction appears in Eur Heart J. 2022; 43(21):2022. doi:10.1093/eurheartj/ehac051]. Eur Heart J. 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice [published correction appears in J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(5):442] [published correction appears in J Am Soc Echocardiogr. 2023;36(4):445. doi:10.1016/j.echo.2023.02.005]. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(1):1-102. doi:10.1016/j.echo.2008.11.029.
- Pandian NG, Kim JK, Arias-Godinez JA, et al. Recommendations for the Use of Echocardiography in the Evaluation of Rheumatic Heart Disease: A Report from the American Society of Echocardiography [published correction appears in J Am Soc Echocardiogr. 2023;36(4):445. doi:10.1016/j.echo.2023.01.016]. J Am Soc Echocardiogr. 2023;36(1):3-28. doi:10.1016/j.echo.2022.10.009.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in Circulation. 2021;143(5):e228. doi:10.1161/CIR.0000000000000960] [published correction appears in Circulation. 2021;143(10):e784. doi:10.1161/CIR.0000000000000966]. Circulation. 2021;143(5):e35-e71. doi:10.1161/CIR.0000000000000932.
- Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Soc Echocardiogr. 2017;30(4):303-71. doi:10.1016/j.echo.2017.01.007.
- Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2017;30(4):372-92. doi:10.1016/j.echo.2017.02.009.

Арцерикс — первый в России препарат для терапии идиопатического рецидивирующего перикардита¹

АРЦЕРИКС®

гофликицент

Всем
сердцем!

Общая характеристика лекарственного препарата

Арцерикс (гофликицент)

Действующее вещество: гофликицент

Каждый мл раствора для подкожного введения содержит 40 мг гофликицента, каждый флакон раствора для подкожного введения объемом 2 мл содержит 80 мг гофликицента.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, ингибиторы интерлейинов.

Механизм действия: гофликицент представляет собой гибридный белок, селективно связывающий и инактивирующий интерлейин-1 бета (ИЛ-1β), с меньшим средством гофликицент связывается с интерлейином-1 альфа (ИЛ-1α) и антагонистом к рецептору интерлейина 1 (ИЛ-1РА).

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность подкожного введения гофликицента в дозе 80 мг каждые 2 недели (к2н) и с применением нагрузочно-индукционного режима 160 мг 80-80 и далее каждые 2 недели изучалось в двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании с периодом рандомизированной отмены.

Критерием разрешения рецидива заболевания являлось наличие всех следующих признаков одновременно: балл интенсивности боли в грудной клетке по VAS ≤ 3, уровень СРБ ≤ 5 мг/л и отсутствие или малый (< 10 мм) выпот в полость перикарда в диастолу по данным Эхо-КГ.

Критерием развития рецидива заболевания являлось повышение как минимум двух из следующих признаков: боли интенсивности боли в грудной клетке по VAS ≥ 3 (при отсутствии других возможных причин повышения интенсивности боли), уровень СРБ > 5 мг/л (при отсутствии других возможных причин повышения уровня СРБ), появление нового или прогрессирование имевшегося выпота в полости перикарда в диастолу по данным Эхо-КГ.

Анализ основного критерия эффективности – времени (количество дней) до рецидива в течение 24 недель периода рандомизированной отмены при применении гофликицента в сравнении с плацебо у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом показал, что применение гофликицента позволяет контролировать заболевание и статистически значимо снижает риск рецидивов. На протяжении 24 недель наблюдения не было зарегистрировано ни одного рецидива в группе гофликицента, при этом в группе плацебо рецидив был зарегистрирован у 9 из 10 пациентов.

На фоне терапии гофликицентом было показано снижение интенсивности боли в грудной клетке, уровень С-реактивного белка, а также уменьшение размера перикардиального выпота.

Показания к применению

Патогенетическая терапия идиопатического рецидивирующего перикардита у пациентов 18 лет и старше.

Режим дозирования и способ применения

Нагрузочный режим: в дозе 160 мг (одноуклоно – День 0) с последующими введениями в дозе 80 мг в День 7, День 14 подкожно, поддерживающий режим: в дозе 80 мг 1 раз в 2 недели подкожно.

Длительность терапии

Длительность применения препарата Арцерикс определяется индивидуально.

Пропуск дозы

При пропуске дозы во время нагрузочно-индукционного режима, если была пропущена инъекция 80 мг в День 7, необходимо реконструировать пациента введя 80 мг как можно быстрее в течение последующих 7ми дней, затем 80 мг в День 14 от первого введения, и далее проводить последующие инъекции по 80 мг каждые 2 недели.

Если была пропущена доза 80 мг при поддерживающем режиме (80 мг каждые 2 недели), необходимо ввести пропущенную дозу, как только пациент вернется об этом, затем проводить введение последующих доз согласно первичному плану лечения.

Прекращение применения препарата

Терапию препаратом Арцерикс следует отменить, если у пациента наблюдаются:

• повышение биохимических показателей функции печени, соответствующее следующим условиям: повышение активности АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы, повышение активности АЛТ и/или АСТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы в течение 2 последовательных недель, повышение активности АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы в сочетании с повышением уровня билирубина более чем в 2 раза от верхней границы нормы, повышение активности АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы в сочетании с желтухой, слабостью, тошнотой, рвотой, болью/тяжестью в подпечерье, повышенной температурой, появлением сыпи, и/или отеками/лимфитом;

• у пациента наблюдаются любые из перечисленных ниже лабораторных отклонений:

• Абсолютное количество нейтрофилов <500×10⁹/л (<500 мм³);

• Количество тромбоцитов <50×10⁹/л (<50000 мм³) или <50000×10⁹/л;

• Количество лимфоцитов по результатам двух последовательных анализов <500×10⁹/л (<500 мм³);

• подтвержденная беременность во время терапии препаратом Арцерикс (см. раздел 4.6 «Фертильность, беременность и лактация»);

• тяжелая или угрожающая жизни инфекция.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (> 65 лет): коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек: коррекция дозы не требуется. Безопасность и эффективность препарата Арцерикс у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась. Данные по применению отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции печени: коррекция дозы не требуется. Безопасность и эффективность препарата Арцерикс у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась. Данные по применению отсутствуют.

Дети: безопасность и эффективность препарата Арцерикс у детей и подростков младше 18 лет на данный момент не установлены. Данные по применению отсутствуют.

Противопоказания

Гиперчувствительность к гофликиценту или к любому из вспомогательных веществ, тяжелые или острые инфекции, беременность, период грудного вскармливания.

Особые указания и меры предосторожности при применении

Блокада интерлейина-1 (ИЛ-1) может влиять на иммунный ответ на инфекции, в связи с чем у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты, такие как ингибиторы ИЛ-1, отмечается более высокая частота инфекций.

Следует проводить медицинское наблюдение пациентов для выявления симптомов инфекций, развивающихся на фоне лечения препаратом Арцерикс. Лечение препаратом Арцерикс не следует начинать у пациентов с активными инфекциями, в том числе локализованными. Препарат Арцерикс следует с осторожностью принимать у пациентов с повышенным риском развития инфекций, в том числе с тяжелыми или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; у пациентов пожилого возраста, у пациентов, которым проводится терапия иммуносупрессивными препаратами, у пациентов с сахарным диабетом, астмой, с почечной недостаточностью, с ВИЧ-инфекцией, с иммунодефицитом, у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Серьезные инфекции

При применении ингибиторов ИЛ-1 может возрастать риск развития туберкулезной инфекции. Перед началом терапии и во время лечения препаратом Арцерикс необходимо проводить обследование пациента на наличие туберкулезной инфекции, в том числе ее латентной формы. При выявлении туберкулезной инфекции не следует начинать или продолжать лечение препаратом Арцерикс.

При развитии серьезных инфекций терапию препаратом Арцерикс следует прекратить. Серьезные инфекции, которые были зарегистрированы на фоне лечения гофликицентом, включали пневмонию и сепсис. Пациентов, принимающих препарат Арцерикс, следует проинструктировать о возможных признаках и симптомах развития инфекции, требующих немедленного обращения к врачу.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Специальные клинические исследования лекарственных взаимодействий гофликицента не проводились. Применение препарата Арцерикс с ингибиторами CYP450 не рекомендуется в связи с увеличением риска развития серьезных инфекций. Применение препарата Арцерикс с другими препаратами ИЛ-1 не изучалось, поэтому совместное применение не рекомендовано.

При терапии препаратом Арцерикс следует уделять пристальное внимание эффективности или токсичности, применяемых пациентом сопутствующих лекарственных препаратов, которые по имеющимся данным метаболизируются/выводятся с участием CYP1A1/2, 2B6, 2C9, 2C19, 3A4/5 и NTCP; кроме того, может потребоваться коррекция дозы сопутствующих лекарственных препаратов.

Режим профиля безопасности

Большинство нежелательных явлений в клинических исследованиях были представлены повышением активности трансаминаз (АЛТ – 7,2%, АСТ – 5,8%), головной болью (6,3%), реакциями в месте инъекции (4,3%). Большинство этих явлений были легкой или средней степени тяжести, кроме повышения трансаминаз тяжелой степени у одного пациента.

Более подробно с информацией по препарату Вы можете ознакомиться на сайте <https://grls.minzdravn.gov.ru>

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к держателю регистрационного удостоверения АО «Р-Фарм». Адрес: 123154 Российская Федерация, Москва, ул. Беразарина, д.19, корпус 1. Тел.: +7 (495) 956-79-37, +7 (495) 956-79-38. Адрес электронной почты: info@rpharm.ru



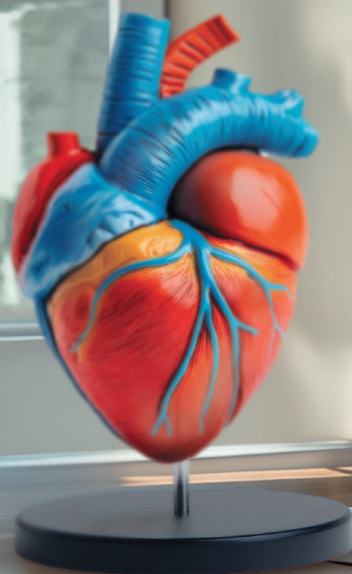
Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

КРУОКСАБАН

РИВАРОКСАБАН



ЦЕНА МЕНЬШЕ –
**число ЗДОРОВЫХ
ПАЦИЕНТОВ БОЛЬШЕ**



**Самая современная
антикоагулянтная терапия**



Биоэквивалентен оригинальному препарату¹



В 4 раза доступнее оригинального Ривароксабана²



Производится в соответствии стандартам GMP



Упаковка №120 доступна во всех дозировках

2,5 мг

10 мг

15 мг

20 мг

Инструкция по медицинскому применению ЛП-№(004773)-(РГ-РУ)

1. Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов «Ривароксабан» 20 мг и «Ксарелто®» 20 мг у здоровых добровольцев <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=9059a866-e877-46e4-81c4-23bad3219c1e&CIPermGUID=7a130490-4b61-4fbb-8bd6-7cd7d150ea02>

2. Аптечная сеть «Апрель». Данные по стоимости препаратов: Круоксабан и Ксарелто на январь 2025 года.

ООО «Озон Хелскав Рус» | Россия, 443110, г. Самара, ул. Лесная, д. 35, помещ. 3. | Тел.: 8 (846) 205-98-65 | ozonpharm.ru

РЕКЛАМА

**OZON**
ФАРМАЦЕВТИКА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ