

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# КАРДИОЛОГИЯ

в Беларуси

2022, том 14, № 5

## Cardiology in Belarus

International Scientific Journal

2022 Volume 14 Number 5



Фрагмент картины «Сидящая женщина».  
Карл Хофер

ISSN 2072-912X (print)  
ISSN 2414-2131 (online)

 ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ

# СЕНТОР<sup>®</sup> лозартан

Включи  
контроль  
гипертензии



Отключи  
побочные  
эффекты



- Обеспечивает выраженный и устойчивый гипотензивный эффект в течение суток<sup>(1,2,9)</sup>
- Улучшает эндотелиальную функцию сосудов и их эластические свойства<sup>(1,3)</sup>
- Снижает количество и продолжительность эпизодов фибрилляции предсердий<sup>(4)</sup>
- Улучшает диастолическую функцию у пациентов с ГКМП<sup>(5,6)</sup>
- Уменьшает микроальбуминурию у пациентов с СД 2 типа<sup>(7)</sup>
- Усиливает выведение мочевой кислоты<sup>(3,5)</sup>
- Оказывает церебропротективное действие, снижает уровень тревоги и депрессии у пациентов с АГ<sup>(8,9)</sup>

1. Ливенцева М.М. с соавт. Медицинские новости 2012;3. 2. Ерш И.Р. с соавт. Кардиология в Беларуси 2012;4:118-130. 3. Пырочкин В.М. с соавт. Кардиология в Беларуси 2011; 6:52-57. 4. Пристром А.М. с соавт. Кардиология в Беларуси 2014; 4:128-140. 5. Суджаева О.А. с соавт. Медицинские новости 2011;10:36-43. 6. Комиссарова С.М. с соавт. Медицинские новости 2015;3:28-31. 7. Забаровская З.В. с соавт. Медицинские новости 2012;4:67-70. 8. Трисветова Е.Л. Медицинские новости 2013;1:71-74. 9. Суджаева О.А. с соавт. Медицинские новости 2012;10:71-76.

## Комфортная терапия, продлевающая жизнь



### ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Противопоказан во время беременности и в период грудного вскармливания. На правах рекламы.



ГЕДЕОН РИХТЕР

# ХОРОШИЕ НОВОСТИ КАЖДЫЙ ДЕНЬ

**Телмиста®** 24 ЧАС  
таблетки №30  
телмисартан 40 мг, 80 мг

**Телмиста® Н** 24 ЧАС  
таблетки №30  
телмисартан/гидрохлортиазид  
40/12,5 мг  
80/12,5 мг  
80/25 мг



**24** Стабильно равномерный контроль АД  
в течение 24-х часов при однократном приеме<sup>1</sup>

**24** Контроль вариабельности АД<sup>2</sup>

**24** Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний<sup>3</sup>

1. Parati et al. Evaluating 24h antihypertensive efficacy by the smoothness index. Journal of Hypertens. 2010, 28: 2177–83;  
2. Kario K, Tomitani N, Matsumoto Y, Hamasaki H, Okawara Y, Kondo M, Nozue R, Yamagata H, Okura A, Hoshida S. Research and Development of Information and Communication Technology-based Home Blood Pressure Monitoring from Morning to Nocturnal Hypertension. Ann Glob Health. 2016 Mar-Apr;82(2):254-73.  
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Телмиста: [https://rceth.by/NDfiles/instr/10107\\_13\\_18\\_20\\_20\\_s.pdf](https://rceth.by/NDfiles/instr/10107_13_18_20_20_s.pdf)

## ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не рекомендуется в первом триместре беременности, противопоказан во втором и третьем триместрах беременности.

Производитель КРКА, д. д. Ново место, Словения.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением препаратов ознакомьтесь с полной инструкцией по их применению.

Инструкции также опубликованы на сайте [www.rceth.by](http://www.rceth.by)



Представительство АО «КРКА, д. д.,  
Novo mesto» (Словения) в Беларуси:  
220114, г. Минск, ул.Филимонова 25 Г, офис 315.  
Гор.тел. 8 740-740-92-30 (с моб. и гор.тел.)  
E-mail: [info.by@krka.biz](mailto:info.by@krka.biz)  
[www.krka.by](http://www.krka.by)





ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ

WWW.RECIPE.BY

**ПИШУТ И ЧИТАЮТ ВРАЧИ**

---

220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск,  
Республика Беларусь  
Тел.: (017) 322-16-85, 322-16-78  
e-mail: office@recipe.by

международный научно-практический журнал

# КАРДИОЛОГИЯ

в Беларуси

cardio.recipe.by

2022, том 14, № 5

Основан в 2009 г.

**Журнал зарегистрирован** в Министерстве информации Республики Беларусь 4 июня 2009 года. Регистрационное свидетельство № 456

**Учредители:**

УП «Профессиональные издания»  
ОО «Белорусское научное общество кардиологов»

**Редакция:**

**Директор** Л.А. Евтушенко  
**Заместитель главного редактора** А.В. Жабинский  
**Руководитель службы рекламы и маркетинга** М.А. Коваль  
**Технический редактор** С.В. Каулькин

**Адрес:**

220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск, Республика Беларусь  
Тел.: (017) 322-16-77, 322-16-78  
e-mail: cardio@recipe.by

**Подписка**

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)  
индивидуальный индекс 01079  
ведомственный индекс 010792

**01079** – единый индекс в электронных каталогах «Газеты и журналы» на сайтах агентств:  
ООО «Информнаука» (Российская Федерация),  
АО «МК-Периодика» (Российская Федерация),  
ООО «Прессинформ» (Российская Федерация),  
ООО «НПО «Информ-система» (Российская Федерация),  
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова),  
АО «Летувос паштас» (Литва),  
Kubon&Sagner (Германия),  
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия),  
Фирма «INDEX» (Болгария)

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию.

Цена свободная

Периодичность выхода – один раз в два месяца  
Формат 70x100 1/16. Печать офсетная  
Тираж – 1500 экземпляров  
Заказ -  
Подписано в печать 11.10.2022

Отпечатано в типографии  
Производственное дочернее унитарное предприятие  
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий  
№2/18 от 26.11.2013.  
пл. Свободы, 23-103, г. Минск. ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

**Главный редактор**

Александр Геннадьевич Мрочек – академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор

**Научный редактор**

Александр Григорьевич Булгак – член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор

**Редакционная коллегия**

М.И. Бельская (Минск), к.м.н.  
Л.Г. Гелис (Минск), д.м.н., проф.  
Е.К. Курлянская (Минск), д.м.н., доц.  
В.Е. Луговой (Витебск)  
О.Е. Лях (Гомель)  
А.И. Мартынов (Москва), акад. РАМН, д.м.н., проф.  
Н.П. Митьковская (Минск), д.м.н., проф.  
Т.А. Нечесова (Минск), к.м.н., доц.  
Ю.П. Островский (Минск), акад. НАНБ, д.м.н., проф.  
О.С. Павлова (Минск), д.м.н., доц.  
Н.Ф. Побиванцева (Брест), к.м.н.  
В.П. Подпалов (Витебск), д.м.н., проф.  
А.М. Пристром (Минск), д.м.н., проф.  
В.М. Пырочкин (Гродно), д.м.н., проф.  
Н.В. Северина (Могилев)  
В.А. Снежицкий (Гродно), член-корр. НАНБ, д.м.н., проф.  
С.В. Спиридонов (Минск), д.м.н., доц.  
О.А. Суджаева (Минск), д.м.н.  
С.Г. Суджаева (Минск), д.м.н., проф.  
А.В. Фролов (Минск), д.б.н., проф.  
А.В. Хапалюк (Минск), д.м.н., проф.  
Ю.М. Чеснов (Минск), д.м.н., доц.

**Рецензируемое издание**

Журнал включен в международные базы Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, РИНЦ.

Журнал входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Решение коллегии ВАК от 12.06.2009 (протокол № 11/6).

Электронная версия журнала доступна на сайте cardio.recipe.by, в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRBooks

© УП «Профессиональные издания», 2022  
© Оформление и дизайн  
УП «Профессиональные издания», 2022

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы. Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точку зрения автора. Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник. Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

# International Scientific Journal CARDIOLOGY IN BELARUS

## KARDIOLOGIJA V BELARUSI

cardio.recipe.by

2022 Volume 14 Number 5

Founded in 2009

The journal is registered in the Ministry of information of the Republic of Belarus 04.06.2009. Registration certificate No. 456

**Founders:**  
UE "Professional Editions"  
PA "Belarusian Scientific Society of Cardiologists"

**Editorial office:**  
**Director** L. Evtushenko  
**Deputy editor-in-chief** A. Zhabinski  
**Head of advertising and marketing** M. Koval  
**Technical editor** S. Kaulkin

**Address:**  
220049, Minsk, Knorin str., 17, Republic of Belarus  
phones: (017) 322-16-77, 322-16-78  
e-mail: cardio@recipe.by

**Subscription:**  
in catalogue of the Republican unitary enterprise "Belposhta" (Belarus)  
individual index 01079  
departmental index 010792

Index **01079** in the electronic catalogs "Newspapers and Magazines" on web-sites of agencies:  
LLC "Informnauka" (Russian Federation),  
JSC "MK-Periodika" (Russian Federation),  
LLC "Pressinform" (Russian Federation),  
LLC "SPA "Inform-system" (Russian Federation),  
SE "Poshta Moldovey" (Moldova),  
JSC "Letuvas pashtas" (Lithuania),  
Kubon&Sagner (Germany),  
LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia),  
INDEX Firm agency (Bulgaria)

For any inquiries about acquiring the journal please contact the reduction

The price is not fixed

The frequency of journal is 1 time in 2 months  
Format 70x100 1/16. Litho  
Circulation is 1500 copies  
Order No.  
Sent for the press 11.10.2022

Printed in printing house

### Editor-in-Chief

Alexander G. Mrochek – Acad. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof.

### Scientific Editor

Alexander G. Bulgak – Assoc. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof.

### Editorial Board

M. Bel'skaya (Minsk), Cand. of Med. Sci.  
Yu. Chesnov (Minsk), Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof.  
A. Frolov (Minsk), Dr. of Biol. Sci., Prof.  
A. Hapalyuk (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.  
L. Gelis (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.  
A. Kurlianskaya (Minsk), Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof.  
V. Liakh (Gomel)  
V. Lugovoi (Vitebsk)  
A. Martynov (Moscow), Acad. of RAMS, Dr. of Med. Sci., Prof.  
N. Mitkovskaya (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.  
T. Nechesova (Minsk), Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof.  
Yu. Ostrovskii (Minsk), Acad. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof.  
V. Paulava (Minsk), Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof.  
N. Pobivanceva (Brest), Cand. of Med. Sci.  
V. Podpalov (Vitebsk), Dr. of Med. Sci., Prof.  
A. Pristrom (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.  
V. Pyrochkin (Grodno), Dr. of Med. Sci., Prof.  
N. Severina (Mogilev)  
V. Snezhitskiy (Grodno), Assoc. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof.  
S. Spirydonau (Minsk), Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof.  
V. Sujayeva (Minsk), Dr. of Med. Sci.  
S. Sudzhaeva (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.

### Peer-Reviewed Edition

The journal is included in the international databases Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, RSCI.

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.  
HCC board decision of 12.06.2009 (protocol № 11/6).

The electronic version of the journal is available on cardio.recipe.by, on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks



## Содержание

Длительный COVID и постковидный синдром как междисциплинарная проблема  
*Антонович Ж.В.*

Болевые синдромы, ассоциированные с COVID-19, и основные подходы к их лечению

*Аленикова О.А.*

Острые респираторные вирусные инфекции в период пандемии COVID-19

*Сергиенко Е.Н.*

Изучение противовирусной активности Гроприносина в отношении возбудителя коронавирусной инфекции SARS-COV-2 in vitro

*Савинова О.В., Шмельёва Н.П., Семижон П.А., Бореко Е.И.*

Значение кардиометаболических факторов риска в период пандемии COVID-19: обзор консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов

*Суджаева О.А.*

Особенности терапии артериальной гипертензии в период пандемии COVID-19

*Бова А.А.*

Статины и COVID-19: обзор рекомендаций и клиническая практика

*Патеюк И.В.*

Коррекция факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом во время пандемии COVID-19

*Громова Ю.М., Бова А.А.*

Факторы, определяющие развитие нарушений сердечного ритма, возможности профилактики и лечения в контексте пандемии COVID-19

*Якубова Л.В.*

Реабилитация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших COVID-19

*Барбук О.А.*

Вестибулярная дисфункция в клинике инфекции COVID-19 и постковидного синдрома

*Марьяненко И.П.*

Возможности лечения острой нейросенсорной тугоухости при новой коронавирусной инфекции COVID-19

*Саливончик Е.И., Саливончик Д.П.*

Когнитивные нарушения после перенесенной коронавирусной инфекции

*Алексенко Ю.В.*

Пандемия как триггер тревожно-депрессивных расстройств

*Кирпиченко А.А.*

СКАЧИВАЙТЕ БЕСПЛАТНО  
на **RECIPE.BY**





## Оригинальные исследования

Крачак Д.И., Козлов О.И., Комаровский А.А.,  
Крачак В.Д., Козлов С.И.  
Первый опыт клинического применения  
биологических протезов аортального  
клапана сердца с бесшовной фиксацией ..... 546

Пронько Т.П., Снежицкий В.А., Копыцкий А.В.  
Функциональная активность тромбоцитов  
у пациентов с Q-инфарктом миокарда  
после чрескожного коронарного  
вмешательства ..... 554

Валюженич Я.И., Юдина О.А., Рудой А.С.  
Роль трансформирующего фактора  
роста  $\beta$  в морфогенезе расширения и  
расслоения грудной аорты ..... 564

Апинон О.В., Трисветова Е.Л.  
Многофакторные нарушения  
соединительной ткани  
у молодых людей с патологической  
извитостью внутренних  
сонных артерий ..... 578

Ефремова Л.С., Васильева Л.В.,  
Гостева Е.В.  
Связь альдостерона, тканевого  
ингибитора матриксных  
металлопротеиназ-1 и фактора некроза  
опухоли-альфа с ремоделированием  
миокарда у пациентов с хронической  
сердечной недостаточностью и сахарным  
диабетом ..... 587

Колоцей Л.В., Горчакова О.В.,  
Снежицкий В.А.  
Значение полиморфизма G84A  
гена нейрональной синтазы оксида  
азота в развитии лекарственно-  
индуцированного синдрома  
удлиненного интервала QT ..... 596

Малинка Т.В., Галицкая С.С.  
АЧТВ vs антиХа: подмена понятий  
при контроле терапии  
низкомолекулярными гепаринами ..... 609

Побиванцева Н.Ф., Сурмач М.Ю.  
Разработка подходов к формированию  
баз данных пациентов с болезнями  
системы кровообращения в организации  
медицинской помощи при фибрилляции  
предсердий. Часть 1: алгоритм  
формирования и ведение баз данных на  
примере Брестской области ..... 617

## Обзоры и лекции

Абельская И.С., Галицкая С.С., Качанко Е.Ф.,  
Козаченко М.Г., Трунова Н.А., Мельникова В.В.,  
Конончук С.Н., Жуковская О.Ю.  
Прокальцитонин: использование в  
качестве биомаркера для диагностики  
и определения показаний к  
антибактериальной терапии.  
Обзор литературы ..... 632

Достанко Н.Ю., Ягур В.Е., Зыбалова Т.С.  
Вклад микробиоты в развитие,  
прогрессирование и исходы сердечно-  
сосудистых заболеваний. Обзор литературы ... 642

Ушакова Л.Ю.  
Дифференцированный подход к пробам  
с физической нагрузкой в диагностике  
коронарной болезни сердца, при  
тестировании пациентов с инфарктом  
миокарда и реваскуляризацией.  
Обзор мировых рекомендаций ..... 653

## Клинический случай

Тарасевич С.В., Галицкая С.С., Козлов О.И.,  
Любимова О.В., Комаровская Е.Г.  
Клинический случай «змеевидного»  
тромба в правом предсердии  
из нижней полой вены: редкая находка  
при эхокардиографии ..... 666

Ахмедов У.У., Шарафутдинов М.Р., Якубов Р.А.,  
Садыков Р.З., Хайрутдинов А.И., Тарасов Ю.В.  
Полное эндопротезирование дуги аорты  
с применением техники фенестрации  
outside и in situ: первые результаты в  
России. Клинические случаи ..... 673

Казакова М.И., Добросольцева Н.А.,  
Галицкая С.С., Жоха Ю.К.  
Клинический случай резистентной  
артериальной гипертензии, вызванной  
стенозом супраренальной аорты,  
у пожилой женщины ..... 679

Махмамов Н.К., Анваров Ж.О.  
Первый опыт эндоваскулярного лечения  
пенетрирующей атеросклеротической  
язвы аорты: клинический случай ..... 686

## Применение лекарственных средств

Григоренко Е.А., Высоцкая Е.А., Антюх К.Ю.,  
Митьковская Н.П.  
Тикагрелор: выбор оптимальной  
антитромботической терапии для  
каждого пациента ..... 694

**Original Researches**

*Krachak D., Kazlou A., Kamarouski A.,  
Krachak V., Kazlou S.*  
First Experience of Clinical Application  
of Biological Aortic Valve Prostheses  
with Sutureless Fixation .....547

*Pronko T., Snezhitskiy V., Kapytski A.*  
Platelet Functional Activity  
in Patients with Q-Myocardial Infarction  
after Percutaneous Coronary  
Intervention .....555

*Yaroslav I. Valiuzhenich, Ol'ga A. Udina,  
Andrei S. Rudoy*  
Role of Transforming Growth Factor  $\beta$   
in Morphogenesis of Dilatation and Dissection  
of the Thoracic Aorta .....565

*Apinon O., Trisvetova E.*  
Multifactorial Connective Tissue  
Disorders in Young People  
with Pathological Tortuosity  
of the Internal Carotid Arteries .....579

*Efremova L., Vasileva L., Gosteva E.*  
Relationship of Aldosterone, Tissue Inhibitor  
of Matrix Metalloproteinase-1 and Tumor  
Necrosis Factor-Alpha with Myocardial  
Remodeling in Patients with Chronic Heart  
Failure and Diabetes Mellitus .....588

*Liudmila V. Kalatsei, Olga V. Gorchakova,  
Victor A. Snezhitskiy*  
Significance of G84A Polymorphism  
of Neuronal Nitric Oxide Synthase Gene  
in the Development of Drug-Induced Long  
QT Syndrome .....597

*Tamara V. Malinka, Svetlana S. Galitskaya*  
APTT vs AntiXa: Concept Substitution  
when Monitoring Low-Molecular-Weight  
Heparin Therapy .....610

*Pabivantsava N., Surmach M.*  
Development of Approaches for Creating  
Databases of Patients with Circulatory  
Diseases in Organization of Medical Care  
for Atrial Fibrillation. Part 1: Algorithm for  
Database Generation and Management  
on the Example of the Brest Region .....618

**Reviews and Lectures**

*Abelskaya I., Galitskaya S., Kachanka E.,  
Kozachenko M., Trunova N., Melnikova V.,  
Kononchuk S., Zhukovskaya O.*  
Procalcitonin: Use as a Biomarker for  
Diagnosis and Indications for Antibiotic  
Therapy. A Literature Review .....633

*Dostanko N., Yagur V., Zybalova T.*  
Microbiota Contribution in Development,  
Progression, and Outcomes of  
Cardiovascular Diseases: A Literature Review ...643

*Ushakova L.*  
Differentiated Approach to Exercise  
Tolerance Tests in Diagnosing Coronary  
Heart Disease, while Testing Patients  
with Myocardial Infarction  
and Revascularization: An Overview  
of Worldwide Recommendations .....654

**Case Report**

*Tarasevich S., Galitskaya S., Kozlov O.,  
Lyubimova O., Komarovskaya E.*  
A Clinical Case of "Serpentine" Thrombus  
in the Right Atrium from the Inferior Vena  
Cava: A Rare Finding on Echocardiography .....667

*Akhmedov U., Sharafutdinov M., Yakubov R.,  
Sadykov R., Khairutdinov A., Tarasov Yu.*  
Total Aortic Arch Endoprosthetic Repair  
Using Outside and In Situ Fenestration  
Techniques: First Results in Russia.  
Clinical Cases .....674

*Kazakova M., Dobrosoltseva N.,  
Galitskaya S., Zhokha Y.*  
A Clinical Case of Resistant Arterial  
Hypertension Caused by Suprarenal Aortic  
Stenosis in Elderly Woman .....680

*Makhkamov N., Anvarov J.*  
First Experience in Endovascular Treatment  
of Penetrating Atherosclerotic Aortic Ulcer:  
A Case Report .....687

**The Use of Medicines**

*Grigorenko E., Vysotskaya E., Antyukh K.,  
Mitkovskaya N.*  
Ticagrelor: Selection of Optimal  
Antithrombotic Therapy for Each Patient .....695

Уважаемые коллеги, единомышленники!  
Дорогие друзья!

Настоящий номер журнала «Кардиология в Беларуси» посвящен Конгрессу с международным участием «Инновационная кардиология».

Список организаторов медицинского события, среди которых государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, Министерство здравоохранения Республики Беларусь, государственное учреждение «Администрация Парка высоких технологий», Общественное объединение «Белорусское общество радиологов», дает основание ожидать важных и интересных профессиональных возможностей для молодых и опытных специалистов различных медицинских направлений. Однако цели и задачи у всех общие: поиск новых эффективных лечебно-диагностических решений для ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией, быстрее их восстановления, снижение показателей тяжести заболевания и сохранение высокого уровня качества жизни.

На площадках Конгресса будут проходить практические мастер-классы, симуляционные образовательные тренинги, демонстрироваться новые медицинские технологии, которые в ближайшем будущем могут стать действенными практическими инструментами в работе медицинских специалистов.

Мы надеемся, что первый Конгресс «Инновационная кардиология» станет традиционным и будет привлекательным для представителей широкого медицинского сообщества.

Абельская Ирина Степановна,  
главный врач ГУ «Республиканский  
клинический медицинский центр»  
Управления делами Президента  
Республики Беларусь,  
доктор медицинских наук, профессор



A stylized, handwritten signature in black ink, corresponding to the name of the author of the text.



Крачак Д.И. ✉, Козлов О.И., Комаровский А.А., Крачак В.Д., Козлов С.И.  
Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента  
Республики Беларусь, Минск, Беларусь

## Первый опыт клинического применения биологических протезов аортального клапана сердца с бесшовной фиксацией

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Крачак Д.И. – концепция, дизайн исследования, сбор данных, анализ результатов, написание текста; Козлов О.И. – дизайн исследования; Комаровский А.А. – сбор данных; Крачак В.Д. – концепция, сбор данных; Козлов С.И. – сбор данных, написание текста.

Подана: 18.08.2022  
Принята: 11.10.2022  
Контакты: [perfus@tut.by](mailto:perfus@tut.by)

### Резюме

**Цель.** Исследовать эффективность применения биологического протеза аортального клапана с бесшовной техникой имплантации.

**Материалы и методы.** В ретроспективное одноцентровое исследование были включены клинические данные 15 пациентов, которым было выполнено протезирование аортального клапана биологическим протезом с бесшовной системой фиксации.

**Результаты.** Средний возраст пациентов составил  $76,1 \pm 4,7$  года, 53,4% пациентов относились к 3–4-му функциональному классу сердечной недостаточности по NYHA, у 20% пациентов в анамнезе имелся инфаркт миокарда, у 33,3% сахарный диабет 2-го типа, 80% пациентов страдали артериальной гипертензией. У 73,3% пациентов выполнена изолированная операция протезирования аортального клапана, у 26,6% – комбинированная кардиохирургическая операция, включавшая пластику митрального клапана и/или аортокоронарное шунтирование. В 46,6% случаев применялись мини-стернотомия или мини-торакотомия. Длительность ишемии миокарда и искусственного кровообращения составила 63 (47; 93) и 96 (80; 129) минут соответственно. Длительность нахождения в отделении интенсивной терапии и реанимации составила 2,7 (1,9; 3,9) дня. Не было случаев летальных исходов, миграции протеза клапана, возникновения парапротезных фистул, тромбозов клапана, нарушений проводящей системы сердца или инсультов головного мозга.

**Заключение.** Результаты применения моделей биологических протезов аортального клапана с бесшовной техникой имплантации в условиях кардиохирургического отделения ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь показали, что использование данной технологии сопровождается минимальными рисками развития ранних послеоперационных осложнений и летальности. Использование бесшовных техник протезирования аортального клапана сердца видится эффективным и безопасным решением вопроса лечения пациентов старшего возраста.

**Ключевые слова:** порок аортального клапана, биологический протез клапана, бесшовная система имплантации протеза

Krachak D. ✉, Kazlou A., Kamarouski A., Krachak V., Kazlou S.

Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

## First Experience of Clinical Application of Biological Aortic Valve Prostheses with Sutureless Fixation

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Krachak D. – study concept and design, data collection, results analysis, text writing; Kazlou A. – study design; Kamarouski A. – collection of results; Krachak V. – concept and data collection; Kazlou S. – data collection, text writing.

Submitted: 18.08.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: perfus@tut.by

### Abstract

**Purpose.** To study the effectiveness of biological aortic valve prosthesis with a sutureless implantation technique.

**Materials and methods.** A retrospective, single-center study included clinical data from 15 patients who underwent aortic valve replacement with sutureless biological prosthesis.

**Results.** The mean age of patients was  $76.1 \pm 4.7$  years; 53.4% of patients presented functional NYHA class 3–4 heart failure, 20% of patients had myocardial infarction in the history, 33.3% had diabetes mellitus of type 2, and 80% of patients suffered from arterial hypertension. An isolated aortic valve replacement surgery was performed in 73.3% of patients, and a combined cardiac surgery including mitral valve plastic surgery and/or aortocoronary bypass surgery was performed in 26.6% of patients. In 46.6% of cases, ministernotomy or minithoracotomy was performed. The duration of myocardial ischemia and cardiopulmonary bypass was 63 (47; 93) and 96 (80; 129) minutes, respectively. The duration of hospitalization in intensive care unit was 2.7 (1.9; 3.9) days. No lethal outcomes, prosthetic valve migration, paraprosthetic fistulas, valve thrombosis, cardiac conduction abnormalities, or cerebral strokes were registered.

**Conclusion.** The results of applying models of biological aortic valve prostheses with sutureless implantation technique under conditions of cardiosurgery department of the State Institution "Republican Clinical Medical Center" of the Administration of the President of the Republic of Belarus have demonstrated that the use of this technology is accompanied by minimal risks of early postoperative complications and lethality. The use of sutureless techniques of aortic valve replacement appears to be an effective and safe solution in treating elderly patients.

**Keywords:** aortic valve disease, biological valve prosthesis, sutureless implantation technique

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Расширение возможностей хирургического лечения стеноза аортального клапана у лиц старшего возраста является одной из актуальных задач современной кардиохирургии. По данным ряда авторов, частота развития данной патологии у пациентов старше 65 лет может достигать 2–10% [1, 2], в возрасте старше 75 лет – до 65% [3].

Современные рекомендации Европейского общества кардиологии (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) указывают на необходимость выполнять замену аортального клапана у всех симптоматических пациентов с выраженным стенозом клапана [4]. Традиционно для решения этой задачи проводилась кардиохирургическая операция на «открытом» сердце. В настоящее время набирает популярность технология эндоваскулярной транскатетерной имплантации протеза аортального клапана (TAVI). Новой опцией в лечении данной патологии стало использование различных моделей самофиксирующихся бесшовных протезов аортальных клапанов, устанавливаемых кардиохирургом в корень аорты под прямым контролем зрения.

Первые результаты применения биологических протезов аортального клапана сердца с бесшовной системой имплантации, в частности клапанов модели Perceval (LivaNova, Италия), были опубликованы в таких исследованиях, как Perceval Pilot Trial (2007–2008), Perceval Pivotal Trial (2009–2010) и CAVALIER Trial (2010–2013), включивших более 800 пациентов высокого хирургического риска [5, 6]. Изложенные результаты новой технологии позволили сделать предварительный вывод, что биологические протезы модели Perceval S могут стать хорошей альтернативой в сравнении со стандартной техникой имплантации протеза аортального клапана, а также с транскатетерной имплантацией протеза аортального клапана.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать эффективность применения биологического протеза аортального клапана с бесшовной техникой имплантации.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное одноцентровое исследование были включены клинические данные 15 пациентов, которым в ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь за период ноябрь 2018 г. – апрель 2021 г. были имплантированы биологические протезы аортального клапана сердца по бесшовной технологии.

В качестве протеза аортального клапана использовался биологический искусственный клапан сердца модели Perceval S (LivaNova, Sorin Group Italia S.r.l., Италия), который представляет собой три створки из бычьего перикарда и нитинолового стента, служащего для крепления створок клапана и фиксации всей конструкции клапана в месте имплантации [7]. Перед имплантацией клапан «собирается» в удерживающем устройстве с уменьшением его внешнего диаметра. После правильного позиционирования в заранее подготовленный корень аорты (удаление створок нативного аортального клапана и кальциевых образований) клапан высвобождается из держателя и за счет радиальных сил раскрывается с самофиксацией за стенки восходящей аорты (использование свойства нитинолового стента «память формы»).

После расправления биологического протеза проводился дополнительный маневр дилатации *in situ* кольца протеза специальным баллонным катетером.

Статистический анализ выполнялся с использованием программы Excel 2016 (Microsoft, США). Данные с нормальным типом распределения представлены как среднее и стандартное отклонения ( $M \pm SD$ ), в противном случае – как медиана и межквартильный интервал (Me (LQ; UQ)).

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Кардиохирургические операции выполнялись в связи с наличием у пациентов выраженного стеноза аортального клапана (площадь эффективного отверстия менее  $1 \text{ см}^2$ ). Все операции носили «первичный» характер и «плановую» срочность проведения вмешательства.

Средний возраст пациентов составил  $76,1 \pm 4,7$  года, минимальный возраст был ограничен 69 годами, а 20% (3 пациента) были старше 80 лет (табл. 1). В подавляющем большинстве случаев это были женщины (86,7%).

В 73,3% случаев было выполнено изолированное протезирование аортального клапана. В 26,6% случаев проводилась комбинированная хирургия, включавшая 2 случая выполнения протезирования аортального клапана и аортокоронарного шунтирования (АКШ) и 2 случая протезирования аортального клапана в комбинации

**Таблица 1**  
**Клиническая характеристика исследуемой группы пациентов**  
**Table 1**  
**Baseline Patient Characteristics**

Показатель	Значение
Возраст, лет	$76,1 \pm 4,7$
Пол, м/ж	2/13
ХСН ФК NYHA, n (%):	
– 2-й	7 (46,7)
– 3-й	7 (46,7)
– 4-й	1 (6,7)
Сердечный ритм, n (%):	
– синусовый ритм	11 (73,3)
– мерцательная аритмия	3 (20)
– блокады проведения	1 (6,7)
– ЭКС	2 (13,3)
ИБС ФК, n (%):	
– 1-й	1 (6,7)
– 2-й	4 (26,7)
– 3-й	4 (26,7)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (20)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	5 (33,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	12 (80)
Стеноз брахиоцефальных сосудов, n (%)	9 (60)
Стеноз коронарных артерий, n (%)	5 (33,3)
Стеноз периферических артерий, n (%)	3 (20)

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ЭКС – электрокардиостимулятор.

**Таблица 2**  
**Характеристика интраоперационного этапа лечения**  
**Table 2**  
**Perioperative characteristics**

Показатель	Значение
Варианты операций, n (%):	
– ПАК	11 (73,3)
– ПАК + АКШ	2 (13,3)
– ПАК + АКШ + плМК	2 (13,3)
Хирургический доступ, n (%):	
– срединная стернотомия	8 (53,3)
– мини-стернотомия	5 (33,3)
– мини-торакотомия	2 (13,3)
Длительность, минуты:	
– ишемии миокарда	63 (47; 93)
– искусственного кровообращения	96 (80; 129)

Примечания: ПАК – протезирование аортального клапана; АКШ – аортокоронарное шунтирование; плМК – пластика митрального клапана.

с АКШ и пластикой митрального клапана (табл. 2). У большей части пациентов (53,3%) для хирургического доступа применялась срединная стернотомия, у 5 пациентов использовалась мини-стернотомия, у 2 – мини-торакотомия.

Распределение имплантированных биологических клапанов по размерам было следующее: размер S (19–21 мм) – в 6,7% операций; размер M (21–23 мм) – в 26,7%; размер L (23–25 мм) – в 40%; размер XL (25–27 мм) – в 26,7%. Во всех случаях бесшовные клапаны были адекватно имплантированы, что было подтверждено интраоперационной чреспищеводной эхокардиографией. В последующем повторного пережатия аорты для коррекции позиции клапанов не потребовалось.

Длительность госпитализации составила 15 (12; 19) дней (максимум 42), а длительность послеоперационного наблюдения 13 (10; 16) дней (максимум 21). Время нахождения пациентов в отделении кардиохирургической реанимации и интенсивной терапии составило 2,7 (1,9; 3,9) дня (максимум 12), а искусственной вентиляции легких (включая интраоперационный этап лечения) – 8,7 (8,0; 9,0) часа (максимум 13).

В большинстве случаев (66,7%) в раннем послеоперационном периоде пациентам не потребовалась медикаментозная поддержка работы сердечно-сосудистой системы. При этом у 2 (13,3%) пациентов использовался норадреналин, у 1 (6,7%) – добутамин и норадреналин и у 2 (13,3%) – добутамин, левосимендан и норадреналин.

У 4 (26,7%) пациентов с исходно синусовым ритмом в послеоперационном периоде развивались пароксизмы мерцательной аритмии. Ни одному пациенту не потребовалось применение как временной, так и постоянной системы электрокардиостимуляции.

Не было отмечено случаев послеоперационных кровотечений, потребовавших выполнения повторной стернотомии.

В ходе наблюдения (госпитальный период) не было случаев летальных исходов, миграции протеза клапана, возникновения парапротезных фистул, тромбозов клапана или нарушений кровоснабжения головного мозга.



## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение бесшовной технологии имплантации позволяет сократить время ишемии миокарда и искусственного кровообращения, что потенциально ведет к снижению риска развития интраоперационного инфаркта миокарда и уменьшению степени тяжести послеоперационного системного воспалительного ответа [8]. Этот аспект наиболее актуален у категории пациентов старшего возраста, в которой отмечается более высокая частота сопутствующих заболеваний и, соответственно, более высокий риск послеоперационных осложнений. В нашем исследовании в подгруппе с изолированным протезированием аортального клапана по бесшовной технологии длительность ишемии миокарда и искусственного кровообращения составила  $60,8 \pm 20,8$  и  $93,9 \pm 26,1$  минуты соответственно, что несколько дольше, чем, например, в ряде ранее опубликованных работ:  $43,3 \pm 18,4$  и  $73,4 \pm 23,1$  минуты (Santarpino с соавт., 2014) и  $37,3 \pm 6,8$  и  $58,4 \pm 11,0$  минуты (Kopig с соавт., 2014) [9, 10]. Возможно, данное отличие связано с особенностями техники кардиопротекции в различных клиниках. Так, например, данные нашей клиники сопоставимы с результатами других белорусских кардиоцентров, где при бесшовной имплантации аортального клапана время ишемии миокарда и искусственного кровообращения было  $67,3 \pm 23,9$  и  $118,1 \pm 20,4$  минуты соответственно [11].

Применение биологических протезов клапанов сердца с бесшовной техникой имплантации может быть предпочтительно при манипуляциях в области фиброзного кольца аортального клапана при узком корне аорты, при наличии выраженного кальциноза фиброзного кольца аортального клапана, а также в ограниченных условиях из-за применения мини-доступов (мини-стернотомия, мини-торакотомия) [11].

Существует ряд ограничений при применении биологических протезов клапанов сердца. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) имплантацию биологических клапанов следует проводить при наличии выраженного стеноза аортального клапана пациентам старше 65 лет, а также в ряде других случаев, например: высокий риск развития кровотечений при терапии антагонистами витамина К, у пациенток, планирующих беременность, и некоторых прочих ситуациях [4].

Помимо этого, для биологических клапанов с бесшовной техникой имплантации имеются существенные сложности как в части принятия решения об использовании данного типа клапанов, так и выбора размера протеза. В инструкции по применению клапанов модели Perceval S до 2017 года не рекомендовалось выполнять имплантацию в комбинации с другими процедурами и манипуляциями [12]. Обновленная инструкция содержит показания по использованию клапана модели Perceval S для замены поврежденных и/или неправильно функционирующих нативных аортальных клапанов сердца или протезов аортальных клапанов сердца, а также лишь «предупреждение» касательно небезопасности выполнения сопутствующих манипуляций с кольцами митрального/трикуспидального клапанов и осторожного манипулирования с сердцем и восходящей аортой после имплантации искусственного клапана с бесшовной системой фиксации [7].

Наблюдение за исследуемой нами группой ожидаемо показало, что такие пациенты очень часто имеют сопутствующие заболевания в виде недостаточности атрио-вентрикулярных клапанов и стенозирующего поражения коронарных артерий. Примененные в нашем центре в 26,6% случаев комбинированные методики

лечения (пластики атриовентрикулярных клапанов, аортокоронарное шунтирование) прошли успешно, что позволяет нам предположить высокую степень безопасности проведения комбинированных процедур при применении протезов аортального клапана сердца с бесшовной фиксацией.

Следует обратить внимание на использование популярной среди хирургов методики oversizing при выборе требуемого размера искусственного протеза аортального клапана с целью уменьшить риски развития парапротезных фистул, а также дислокации протеза клапана в дальнейшем [13]. Применение такой методики может привести к увеличению риска развития нарушений ритма сердца – атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести, вплоть до необходимости имплантации временного или постоянного искусственного водителя ритма сердца [14]. Кроме того, применение большего размера биологического протеза клапана сопряжено с возможностью развития повышенного градиента на искусственном клапане, так как из-за конструктивных особенностей каркаса клапана может происходить неполное раскрытие створок клапана в систолу сердечного сокращения [15–17]. Отсутствие в раннем послеоперационном периоде у изученной нами группы пациентов нарушений ритма сердца (блокад различной степени тяжести) может говорить в пользу того, что хирургам в нашем исследовании удалось избежать излишнего сдавления проводящих путей сердца. При этом мы не имели ни одного случая парапротезной фистулы и дислокации имплантируемого биологического протеза аортального клапана в наблюдаемом послеоперационном периоде.

Ограничением данного исследования следует считать ретроспективный характер анализа данных, использование результатов имплантации протезов аортального клапана по бесшовной технологии лишь из одного кардиохирургического центра, а также отсутствие группы сравнения. Кроме того, анализ результатов включал только период времени, ограниченный длительностью послеоперационного лечения пациентов в отделениях клиники.

В дальнейшем планируется проведение анализа отдаленных результатов лечения (до 3 лет от момента операции), включая изучение уровней летальности, развития осложнений (частота повторных госпитализаций, нарушений мозгового кровообращения, развитие аритмий сердца), а также динамики эхокардиографических показателей при использовании биологических протезов аортального клапана сердца с бесшовной техникой имплантации.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты применения моделей биологических протезов аортального клапана с бесшовной техникой имплантации в условиях кардиохирургического отделения ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь показали, что использование данной технологии сопровождается минимальными рисками развития ранних послеоперационных осложнений и летальности.

Несмотря на все более широкое применение транскатетерной имплантации аортального клапана как менее инвазивной для пациента технологии операции, использование бесшовных техник протезирования аортального клапана сердца видится эффективным и безопасным решением вопроса лечения пациентов старшего возраста.



## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Iung B., Baron G., Butchart E.G. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24(13):1231–43. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x
2. Otto C.M., Lind B.K., Kitzman D.W. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999;341(3):142–7. doi: 10.1056/NEJM199907153410302
3. Stritzke J., Linsel-Nitschke P., Markus M.R.P. Association between degenerative aortic valve disease and long-term exposure to cardiovascular risk factors: results of the longitudinal population-based KORA/MONICA survey. *Eur Heart J.* 2009;30(16):2044–53. doi: 10.1093/eurheartj/ehp287
4. Beyersdorf F., Vahanian A., Milojevic M. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2021;60(4):727–800. doi: 10.1093/ejcts/ezab389
5. Shrestha M., Folliguet T., Meuris B. Sutureless Perceval S aortic valve replacement: a multicenter, prospective pilot trial. *J Heart Valve Dis.* 2009;18(6):698–702.
6. Laborde F., Fischlein T., Hakim-Meibodi K. Clinical and haemodynamic outcomes in 658 patients receiving the Perceval sutureless aortic valve: early results from a prospective European multicentre study (the Cavalier Trial). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(3):978–86. doi: 10.1093/ejcts/ezv257
7. *Perceval sutureless aortic heart valve Instructions for use.* SORIN Group; Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf15/P150011d.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150011d.pdf). (accessed 16 August 2022).
8. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(1):e1–132. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.014
9. Santarpino G., Pfeiffer S., Jessl J. Sutureless replacement versus transcatheter valve implantation in aortic valve stenosis: A propensity-matched analysis of 2 strategies in high-risk patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2014;147(2):561–7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.025
10. König K.C., Wahlers T., Scherner M. Sutureless Perceval aortic valve in comparison with the stented Carpentier-Edwards Perimount aortic valve. *J Heart Valve Dis.* 2014;23(2):253–8.
11. Lazuta S. Results of Perceval implantation in patients with narrow aortic fibrous annulus aortic stenosis. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2020;18(3):277–281. doi: 10.25298/2221-8785-2020-18-3-277-281. (in Russian)
12. *Instructions for use heart valve Perceval S.* Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor). Available at: [https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch?download=88150&id=83894&table\\_name=med\\_products](https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch?download=88150&id=83894&table_name=med_products). (accessed 16 August 2022). (in Russian)
13. Meuris B., Rega F., Verbrugge P. Perceval: The Bottom Line. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2021;112(4):1382. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.11.071
14. Vogt F., Pfeiffer S., Dell'Aquila A.M. Sutureless aortic valve replacement with Perceval bioprosthesis: are there predicting factors for postoperative pacemaker implantation? *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2016;22(3):253–8. doi: 10.1093/icvts/ivv330
15. Meuris B., Marynissen M., Verstraeten L. Abstract 12791: Oversizing in Sutureless Aortic Heart Valves Leads to Higher Gradients and Increased Pacemaker Rates. *Circulation.* 2019;140(Suppl\_1):A12791–A12791. doi: 10.1161/circ.140.suppl\_1.12791
16. Cerillo A.G., Amoretti F., Mariani M. Increased Gradients After Aortic Valve Replacement With the Perceval Valve: The Role of Oversizing. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(1):121–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.12.044
17. Folliguet T.A., Laborde F., Zannis K. Sutureless Perceval Aortic Valve Replacement: Results of Two European Centers. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2012;93(5):1483–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.01.071



Пронько Т.П. ✉, Снежицкий В.А., Копыцкий А.В.  
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

## Функциональная активность тромбоцитов у пациентов с Q-инфарктом миокарда после чрескожного коронарного вмешательства

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование – Пронько Т.П.; концепция и дизайн исследования, редактирование статьи, критические замечания – Снежицкий В.А.; статистическая обработка данных, редактирование – Копыцкий А.В.

Подана: 04.04.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: tanya\_pronko@mail.ru

### Резюме

**Цель.** Оценить функциональную активность тромбоцитов и частоту встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) у пациентов с Q-инфарктом миокарда (Q-ИМ) после первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в зависимости от возраста и времени от начала развития ИМ.

**Материалы и методы.** В исследование включено 198 пациентов с острым Q-ИМ (162 мужчины, 36 женщин), поделенных на подгруппы (ПГ) в зависимости от возраста: ПГ1 (31–44 года) – 17 человек (8,6%), ПГ2 (45–59 лет) – 98 человек (49,5%), ПГ3 (60–74 года) – 83 человека (41,9%). Все пациенты подвергались процедуре первичного ЧКВ. Оценку агрегации тромбоцитов проводили на импедансном агрегометре Multiplate (Германия) с несколькими индукторами агрегации при поступлении в стационар, через 12–14 дней и через 28–30 дней от начала развития ИМ.

**Результаты.** У пациентов общей группы выявлены следующие показатели агрегатограммы: 1ASPI-test 19,0 [12,0; 30,5] U, 2ASPI-test 27,0 [20,0; 42,0] U, 3ASPI-test 23,0 [17,5; 32,5] U (критерий Фридмана 22,9;  $p=0,00001$ ); 1ADP-test 32,0 [21,0; 51,0] U, 2ADP-test 37,0 [27,0; 53,0] U, 3ADP-test 31,0 [22,0; 44,5] U (критерий Фридмана 14,6;  $p=0,00067$ ); 1TRAP-test 77,0 [58,0; 95,0] U, 2TRAP-test 97,0 [79,5; 116,0] U, 3TRAP-test 91,0 [69,0; 107,0] U (критерий Фридмана 60,3;  $p<0,00001$ ). ВОРТ, свидетельствующая о наличии недостаточного ответа на антитромбоцитарную терапию, выявлена исходно у 49 пациентов (24,7%) по ASPI-test, у 51 пациента (25,8%) по ADP-test, у 21 пациента (10,6%) по ASPI-test + ADP-test, при повторном исследовании – у 84 пациентов (42,4%) по ASPI-test ( $p<0,01$ ), у 59 пациентов (29,8%) по ADP-test, у 42 пациентов (21,2%) по ASPI-test + ADP-test ( $p<0,05$ ), при третьем – у 58 пациентов (29,3%) по ASPI-test ( $p<0,05$ ), у 32 пациентов (16,1%) по ADP-test ( $p<0,05$ ), у 20 пациентов (10,1%) по ASPI-test + ADP-test. Динамика изменений агрегатограммы и ВОРТ в возрастных подгруппах носила подобный характер.

**Заключение.** Выявлена высокая частота встречаемости ВОРТ среди пациентов с Q-ИМ в разные сроки ИМ (39,9% исходно, 51,0% через 12–14 дней и 35,4% ( $p<0,01$ ) через 28–30 дней от начала ИМ). Не выявлено различий показателей агрегатограммы и частоты встречаемости ВОРТ в зависимости от возраста пациентов.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, агрегация тромбоцитов, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, резистентность

Pronko T. ✉, Snezhitskiy V., Kapyski A.  
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

## Platelet Functional Activity in Patients with Q-Myocardial Infarction after Percutaneous Coronary Intervention

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** study design, data collection, data analysis and interpretation, text writing, editing – Pronko T.; study concept and design, article editing, critical remarks – Snezhitskiy V.; statistical data processing, editing – Kapyski A.

Submitted: 04.04.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: tanya\_pronko@mail.ru

### Abstract

**Purpose.** To evaluate functional activity and incidence of high residual platelet reactivity (HRPR) in patients with Q-myocardial infarction (Q-MI) after primary percutaneous coronary intervention (PCI) depending on age and time from the onset of MI.

**Materials and methods.** A total of 198 patients with acute Q-MI (162 men, 36 women) were included in the study, divided into subgroups (SG) depending on age: SG1 (31–44 years) – 17 persons (8.6%), SG2 (45–59 years) – 98 (49.5%), SG3 (60–74 years) – 83 (41.9%). All patients underwent primary PCI. Platelet aggregation was assessed using a Multiplate impedance aggregometer (Germany) with several aggregation inducers upon admission to the hospital, after 12–14 days and after 28–30 days from the onset of MI.

**Results.** In patients of the general group, the following indicators of the aggregogram were revealed: 1ASPI-test 19.0 [12.0; 30.5] U, 2ASPI-test 27.0 [20.0; 42.0] U, 3ASPI-test 23.0 [17.5; 32.5] U (Friedman's test 22.9;  $p=0.00001$ ); 1ADP-test 32.0 [21.0; 51.0] U, 2ADP-test 37.0 [27.0; 53.0] U, 3ADP-test 31.0 [22.0; 44.5] U (Friedman's test 14.6;  $p=0.00067$ ); 1TRAP-test 77.0 [58.0; 95.0] U, 2TRAP-test 97.0 [79.5; 116.0] U, 3TRAP-test 91.0 [69.0; 107.0] U (Friedman's test 60.3;  $p<0.00001$ ). Elevated aggregogram values, indicating the presence of HRPR (insufficient response to antiplatelet therapy) were detected at baseline in 49 patients (24.7%) according to ASPI-test, in 51 patients (25.8%) according to ADP-test, in 21 patients (10.6%) according to ASPI-test + ADP-test, upon repeated examination – in 84 patients (42.4%) according to ASPI-test ( $p<0.01$ ), in 59 patients (29.8%) according to ADP-test, in 42 patients (21.2%) according to ASPI-test + ADP-test ( $p<0.05$ ), in the third – in 58 patients (29.3%) according to ASPI-test ( $p<0.05$ ), in 32 patients (16.1%) according to ADP-test ( $p<0.05$ ), in 20 patients (10.1%) by ASPI-test + ADP-test. Dynamics of changes in the aggregogram and HRPR in the age subgroups had a similar pattern.

**Conclusion.** A high HRPR incidence was found among patients with Q-MI at different times from the onset of MI (39.9% at baseline, 51.0% after 12–14 days and 35.4% ( $p<0.01$ ) after 28–30 days from the onset of MI). There were no differences in aggregogram parameters and in HRPR incidence depending on the age of the patients.

**Keywords:** myocardial infarction, platelet aggregation, acetylsalicylic acid, clopidogrel, resistance

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с Европейскими рекомендациями двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) является краеугольным камнем терапии пациентов с Q-инфарктом миокарда (Q-ИМ) и включает ацетилсалициловую кислоту (АСК) и сильный ингибитор рецепторов P2RY<sub>12</sub> тромбоцитов (prasugrel или тикагрелол), особенно если пациент подвергся первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) [1, 2]. Однако в реальной клинической практике у нас в стране использование prasugrela и тикагрелора ограничено и чаще всего назначается клопидогрел. Ряд исследований продемонстрировали вариабельность фармакодинамических ответов как на клопидогрел [3], так и на АСК [4]. Некоторые клинические исследования показали, что у пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ) при приеме АСК и клопидогрела повышен риск тромбоза стента и других серьезных сердечно-сосудистых осложнений [3–6]. Частота встречаемости ВОРТ, ассоциированной с недостаточной эффективностью ДАТТ у пациентов с ИМ, может варьировать в зависимости от сроков ИМ, возраста и проводимой реперфузионной терапии.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить функциональную активность тромбоцитов и частоту встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с Q-ИМ после первичного ЧКВ в зависимости от возраста и времени от начала развития ИМ.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 198 пациентов с острым Q-ИМ в возрасте от 31 года до 74 лет, проходивших обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра и реабилитацию на базе Гродненской областной клинической больницы медицинской реабилитации. В зависимости от возраста пациенты были поделены на подгруппы. Подгруппу (ПГ) 1 (31–44 года) составили 17 человек (8,6%), ПГ2 (45–59 лет) – 98 человек (49,5%), ПГ3 (60–74 года) – 83 человека (41,9%).

Критерии включения в исследование: наличие ИМ с подъемом сегмента ST не более 2-дневной давности, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: ИМ более 2-дневной давности, ИМ без подъема сегмента ST, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность выше IIIA, наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее  $180 \times 10^9/\text{л}$ , выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Все пациенты подвергались процедуре первичного ЧКВ. Все пациенты получали стандартную терапию, включающую АСК 75 мг/сут, клопидогрел: нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сут, низкомолекулярные гепарины (клексан), фондапаринукс, аторвастатин – нагрузочная доза 80 мг с последующим снижением до поддерживающей 20–40 мг, бета-блокаторы (бисопролол 5–10 мг, метопролол 50–100 мг), и-АПФ (лизиноприл 5–20 мг, рамиприл 5–10 мг), нитраты.



Все исследования проводились при поступлении в стационар (не менее чем через 12 часов от назначения нагрузочной дозы клопидогрела), через 12–14 и 28–30 дней от начала ИМ. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета (№ 3 от 13.01.2016).

По стандартной методике выполнялись сбор анамнестических данных, физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиография, биохимический анализ крови.

Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультieleктродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации. Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test) – для выявления чувствительности к клопидогрелу, арахидоновая кислота (ASPI-test) – для выявления чувствительности к АСК, пептид активатор тромбин рецепторов (Трап-6) – для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Показателем, наиболее полно отражающим тромбоцитарную активность, является площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC), представленная в виде единиц (unit – U). Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) при приеме АСК определялась по данным ASPI-test при значении AUC выше 30 U, ВОРТ при приеме клопидогрела определялась по данным ADP-test при значении AUC выше 50 U [7].

Статистический анализ данных выполнялся при помощи программы Statistica 10.0 и языка программирования «R 4.1». Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении (нормальность распределений проверялась при помощи критерия Лиллиефорса), в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали по численному показателю с помощью U-критерия Манна – Уитни. Три независимые группы сравнивали при помощи H-критерия Краскела – Уоллиса, при необходимости выполнялись апостериорные попарные сравнения независимых групп с использованием U-критерия Манна – Уитни. Для выявления динамики изменений количественных показателей внутри каждой группы использовали ранговый критерий Фридмана с последующими попарными апостериорными сравнениями с использованием W-критерия Вилкоксона (с поправкой Бонферрони для p-значений). При сравнении долей (процентов) бинарных переменных между 2 и 3 независимыми группами использовался точный критерий Фишера (ТКФ). Для анализа динамики изменений дихотомического показателя при трех последовательных измерениях строились 3 таблицы сопряженности для повторных измерений: для пар «1–2», «2–3» и «1–3». Далее на основании каждой таблицы проверялась гипотеза о том, что показатель значительно изменился при переходе от одного измерения к другому. Для этого использовался критерий МакНемара с поправкой Эдвардса [8]. Пороговый уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, большинство обследуемых были мужского пола (81,8%). Самыми частыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний были артериальная гипертензия (96,0%), гиперхолестеринемия (77,3%), курение (68,2%), отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность (60,6%). Обращает на

**Таблица 1**  
**Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда**  
**Table 1**  
**Clinical characteristics of patients with myocardial infarction**

Показатели	Общая группа, n=198	ПГ1, n=17	ПГ2, n=98	ПГ3, n=83	H-критерий Краскела – Уоллиса, или ТКФ, p
Возраст, лет	57,2±8,6	40,3±3,9	53,7±4,4	64,8±3,7	158,7 p<0,0001
Мужчины / женщины, n (%)	162 (81,8%) / 36 (18,8%)	15 (88,2%) / 2 (11,8%)	85 (86,7%) / 13 (13,3%)	62 (74,7%) / 21 (25,3%)	ТКФ: p=0,11
Локализация ИМ (передний/задний), n (%)	77 (38,9%) / 121 (61,1%)	7 (41,2%) / 10 (58,8%)	34 (34,7%) / 64 (65,3%)	36 (43,4%) / 47 (56,6%)	ТКФ: p=0,4965
Стенты с покрытием / без покрытия, смешанные, n (%)	120 (60,6%) / 56 (28,3%) / 22 (11,1%)	7 (41,2%) / 7 (41,2%) / 3 (17,6%)	56 (57,1%) / 28 (28,6%) / 14 (14,3%)	57 (68,7%) / 21 (25,3%) / 5 (6,0%)	ТКФ: p=0,1078
Количество стентов, штук	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,5]	3,4; p=0,18
Продолжительность ИБС, лет	2,1±5,3	0,19±0,43*	1,6±3,8	3,2±7,0	6,1; p=0,048
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	30 (15,2%)	1 (5,9%)	15 (15,3%)	14 (16,9%)	ТКФ: p=0,6326
АГ, n (%) / продолжительность (лет)	190 (96,0%) / 5,0 [1,0; 11,0]	15 (88,2%) / 2,0 [0,2; 8,0]	95 (96,9%) / 5,0 [1,0; 10,0]	80 (96,4%) / 8,0 [2,0; 16,5]	ТКФ: p=0,2605 7,4 p=0,025
Сахарный диабет, n (%)	23 (11,6%)	1 (5,9%)	12 (12,2%)	10 (12,0%)	ТКФ: p=0,8924
Курение, n (%)	135 (68,2%)	14 (82,4%)	77 (78,6%)**	44 (53,0%)	ТКФ: p=0,0005
Продолжительность курения, лет	30,1±12,1	22,8±8,2 ***,#	28,9±11,1***	37,1±12,0	22,9; p<0,0001
Количество сигарет в сутки, штук	20,0 [11,0; 30,0]	22,5 [20,0; 40,0]	20,0 [12,5; 30,0]	20,0 [10,0; 20,0]	4,3 p=0,11
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,4±4,6	28,8±3,6	28,9±4,9	27,8±4,3	2,9 p=0,22
Окружность талии, см	98,9±10,4	98,1±9,1	99,9±10,8	98,0±10,2	0,9 p=0,63
Лица с ожирением	65 (32,8%)	7 (41,2%)	35 (35,7%)	23 (27,7%)	ТКФ: p=0,3808
Тропонин, нг/л	4,5 [0,7; 10,0]	2,1 [0,3; 9,4]	4,4 [0,6; 10,0]	6,3 [0,9; 12,7]	1,5; p=0,47
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [5,0; 6,0]	5,4 [4,9; 5,6]	5,4 [5,0; 6,1]	5,5 [5,1; 6,0]	1,0; p=0,59
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 [5,2; 7,6]	6,2 [5,0; 7,2]	6,6 [5,6; 7,8]	6,0 [4,9; 7,2]	3,8; p=0,14
Креатинин, мкмоль/л	86,5 [78,0; 99,0]	80,0 [69,5; 95,0]	86,5 [80,0; 98,0]	88,0 [77,0; 99,0]	2,9; p=0,23
СКФ по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	81,0 [70,0; 91,0]	106,0 [83,0; 111,0]***,##	82,5 [71,0; 93,0]**	74,0 [67,5; 87,0]	27,5; p<0,0001

Примечания: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТКФ – точный критерий Фишера; \* достоверные различия по сравнению с ПГ3, где \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001; # достоверные отличия по сравнению с ПГ2, где # p<0,05; ## p<0,01; df=2 для H-критерия Краскела – Уоллиса.

себя внимание непродолжительный анамнез ИБС у обследуемых лиц, так, у 123 человек (62,1%) ИБС дебютировала в виде ИМ, у 16 человек (8,1%) продолжительность ИБС была до 6 месяцев, у 33 человек (16,7%) – от 1 года до 5 лет и только у 26 человек (13,1%) был более длительный (от 6 до 20 лет) анамнез ИБС.

При сравнении возрастных подгрупп между собой выявлены различия по продолжительности АГ и ИБС, количеству курящих лиц, продолжительности курения и по уровню СКФ (табл. 1). При попарном сравнении подгрупп выявлены отличия по количеству курящих лиц между ПГ2 и ПГ3 ( $p=0,0013$ ), по продолжительности курения между ПГ1 и ПГ3 ( $p=0,0009$ ), ПГ2 и ПГ3 ( $p=0,0003$ ) и ПГ1 и ПГ2 ( $p=0,0402$ ). В более молодом возрасте процент курящих выше, однако продолжительность курения была больше в старших возрастных подгруппах. СКФ была выше у более молодых лиц и с возрастом понижалась. При попарном сравнении выявлены отличия по СКФ между ПГ1 и ПГ3 ( $p=0,000012$ ), ПГ2 и ПГ3 ( $p=0,0033$ ) и ПГ1 и ПГ2 ( $p=0,0016$ ) (табл. 1).

Показатели агрегометрии в обследованных подгруппах представлены в табл. 2.

**Таблица 2**  
**Показатели импедансной агрегометрии в подгруппах с разным возрастом**  
**Table 2**  
**Indicators of impedance aggregometry in different age subgroups**

Показатели	Общая группа, n=198	ПГ1, n=17	ПГ2, n=98	ПГ3, n=83	H-критерий Краскела – Уоллиса, p
ASPI-test 1	19,0 [12,0; 30,5]	22,0 [11,0; 43,5]	18,5 [12,0; 30,5]	20,0 [13,0; 28,0]	0,5; p=0,77
ASPI-test 2	27,0 [20,0; 42,0]***	26,0 [17,5; 46,0]	27,5 [20,5; 42,0]**	25,5 [20,0; 44,0]*	0,62; p=0,73
ASPI-test 3	23,0 [17,5; 32,5]##	33,0 [16,5; 43,0]	22,0 [18,0; 31,0]##	23,0 [17,0; 31,0]	2,1; p=0,35
Критерий Фридмана, p	22,98 p=0,00001	0,82 p=0,66	16,17 p=0,00031	7,54 p=0,023	
ADP-test 1	32,0 [21,0; 51,0]	34,0 [29,5; 50,5]	30,5 [20,0; 51,5]	30,0 [22,0; 49,5]	1,00; p=0,61
ADP-test 2	37,0 [27,0; 53,0]*	36,0 [27,5; 57,0]	41,0 [28,5; 56,5]*	33,0 [24,0; 52,5]	3,07; p=0,21
ADP-test 3	31,0 [22,0; 44,5]###	35,0 [23,5; 46,0]	32,0 [23,5; 44,5]##	29,0 [21,0; 44,0]	1,29; p=0,52
Критерий Фридмана, p	14,62 p=0,00067	1,81 p=0,40	10,92 p=0,0042	3,62 p=0,16	
TRAP-test 1	77,0 [58,0; 95,0]§§§§	80,5 [55,0; 117,0]	75,5 [57,5; 99,0]§§	77,0 [58,5; 92,0]§	0,28; p=0,86
TRAP-test 2	97,0 [79,5; 116,0]****	102,0 [81,0; 125,0]	100,0 [81,5; 116,5]****	94,0 [71,0; 111,5]****	1,94; p=0,37
TRAP-test 3	91,0 [69,0; 107,0]###	91,0 [66,5; 112,5]	91,0 [72,5; 108,5]#	83,0 [63,5; 101,5]#	1,76; p=0,41
Критерий Фридмана, p	60,30 p<0,00001	2,36 p=0,31	37,92 p<0,00001	21,47 p=0,00002	

Примечания: \* достоверные различия между первым и вторым измерениями, где \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$ ; \*\*\*\*  $p<0,0001$ ; # достоверные различия между вторым и третьим измерениями, где #  $p<0,05$ ; ##  $p<0,01$ ; ###  $p<0,001$ ; § достоверные различия между первым и третьим измерениями, где §  $p<0,05$ ; §§  $p<0,01$ ; §§§§  $p<0,0001$ . Для критерия Краскела – Уоллиса число степеней свободы  $df=2$ , для критерия Фридмана –  $df=2$  также.

Гипотеза о существовании различий между показателями ASPI-test, ADP-test, TRAP-test в динамике в общей группе пациентов с Q-ИМ проверена с помощью критерия Фридмана (табл. 2). При попарном сравнении показателей происходило нарастание значений 2ASPI-test ( $p=0,00047$ ), 2ADP-test ( $p=0,026$ ) и 2TRAP-test ( $p=0,000003$ ) к 12–14-м суткам ИМ по сравнению с исходными данными с последующим снижением показателей 3ASPI-test ( $p=0,0075$ ), 3ADP-test ( $p=0,000102$ ) и 3TRAP-test ( $p=0,0003$ ) к 28–30-м суткам ИМ по сравнению с данными второго измерения. Значения 3TRAP-test были выше, по сравнению с исходными значениями 1TRAP-test ( $p=0,000093$ ).

Динамика изменений агрегатограммы в подгруппах носила подобный характер. В ПГ1 различия были недостоверными. В ПГ2 и ПГ3 получены достоверные различия между повторными измерениями для ASPI-test, ADP-test, TRAP-test с помощью критерия Фридмана (табл. 2).

При попарном сравнении показателей в ПГ2 выявлены различия между 1ASPI-test и 2ASPI-test ( $p=0,0099$ ), 2ADP-test и 3ADP-test ( $p=0,032$ ) и 1TRAP-test и 2TRAP-test ( $p=0,000003$ ). В последующем в ПГ2 происходило снижение значений 3ASPI-test ( $p=0,0053$ ), 3ADP-test ( $p=0,0049$ ) и 3TRAP-test ( $p=0,019$ ) к 28–30-м суткам ИМ по сравнению с данными второго измерения на 12–14-е сутки ИМ. Значения 3TRAP-test были выше, по сравнению с исходными значениями 1TRAP-test ( $p=0,0089$ ).

При попарном сравнении показателей в ПГ3 происходило нарастание значений 2ASPI-test ( $p=0,043$ ) и 2TRAP-test ( $p=0,000042$ ) к 12–14-м суткам ИМ, по сравнению с исходными данными, с последующим снижением показателей 3TRAP-test ( $p=0,012$ ) к 28–30-м суткам по сравнению с данными второго измерения на 12–14-е сутки ИМ. Значения 3TRAP-test были выше, по сравнению с исходными значениями 1TRAP-test ( $p=0,02$ ).

При сравнении показателей агрегатограммы в разные сроки исследования между возрастными подгруппами различий получено не было (табл. 2).

Частота встречаемости ВОРТ по данным агрегометрии в исследуемых группах представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, у пациентов общей группы происходило нарастание частоты ВОРТ по 2ASPI-test к 12–14-м суткам ИМ, по сравнению с исходными данными ( $p=0,004$ ), с последующим снижением частоты ВОРТ по 3ASPI-test к 28–30-м суткам, по сравнению с данными, полученными на 12–14-е сутки ИМ ( $p=0,028$ ). Частота ВОРТ на фоне приема клопидогрела была ниже к 28–30-м суткам, по сравнению с данными, полученными на 12–14-е сутки ИМ ( $p=0,029$ ). ВОРТ к обоим препаратам одновременно (АСК и клопидогрелу) была выше к 12–14-м суткам ИМ по сравнению с исходными данными ( $p=0,04$ ). К 28–30-м суткам ИМ частота встречаемости недостаточного ответа на ДАТТ (общая ВОРТ) была ниже, по сравнению с данными, полученными на 12–14-е сутки ИМ ( $p=0,009$ ) (табл. 3). В ПГ2 выявлено снижение частоты ВОРТ по 3ASPI-test к 28–30-м суткам, по сравнению с данными, полученными на 12–14-е сутки ИМ ( $p=0,032$ ), и подобная динамика для общей ВОРТ ( $p=0,016$ ). В остальном различий по частоте встречаемости ВОРТ ни в динамике в подгруппах, ни между возрастными подгруппами не выявлено (табл. 3).

В нашем исследовании обнаружено высокое количество пациентов с наличием ВОРТ (недостаточным ответом на ДАТТ) исходно 39,9% с последующим увеличением до 51,0% и некоторым снижением до 35,4% ( $p<0,01$ ) через 28–30 дней от начала ИМ.

**Таблица 3**  
**Частота встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов в подгруппах с разным возрастом**

**Table 3**

**Incidence of high residual platelet reactivity in different age subgroups**

ВОРТ	Общая группа, n=198	ПГ1, n=17	ПГ2, n=98	ПГ3, n=83
ASPI-test 1	49 (24,7%)	5 (29,4%)	25 (25,5%)	19 (22,9%)
ADP-test 1	51 (25,8%)	4 (23,5%)	27 (27,6%)	20 (24,1%)
ASPI+ADP 1	21 (10,6%)	2 (11,8%)	12 (12,2%)	7 (8,4%)
Всего ВОРТ	79 (39,9%)	7 (41,2%)	40 (40,8%)	32 (38,6%)
ASPI-test 2	84 (42,4%)*	7 (41,2%)	42 (42,9%)	35 (42,2%)
ADP-test 2	59 (29,8%)	5 (29,4%)	30 (30,6%)	24 (28,9%)
ASPI+ADP 2	42 (21,2%)*	4 (23,5%)	20 (20,4%)	18 (21,7%)
Всего ВОРТ	101 (51,0%)	8 (47,1%)	52 (53,1%)	41 (49,4%)
ASPI-test 3	58 (29,3%)#	10 (58,8%)	26 (26,5%)#	22 (26,5%)
ADP-test 3	32 (16,1%)#	5 (29,4%)	16 (16,3%)	11 (13,2%)
ASPI+ADP 3	20 (10,1%)	5 (29,4%)	8 (8,1%)	7 (8,4%)
Всего ВОРТ	70 (35,4%)##	10 (58,8%)	34 (34,7%)#	26 (31,3%)

Примечания: \* достоверные различия между первым и вторым измерениями, где \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001; \*\*\*\* p<0,0001; # достоверные различия между вторым и третьим измерениями, где # p<0,05; ## p<0,01.

Согласно данным литературы, ВОРТ на фоне приема АСК у пациентов с ИМ на 4-е сутки наблюдалась в 26% случаев, в 7% – на ингибитор рецепторов P2RY12 тромбоцитов, и на оба препарата одновременно – в 4% случаев [9]. Частота встречаемости ВОРТ на АСК сопоставима с нашими данными, а частота встречаемости ВОРТ на клопидогрел в нашем исследовании была выше (25,8%). Низкий процент ВОРТ на ингибитор рецепторов P2RY12 тромбоцитов в данном исследовании [9] объясним частым использованием прасугрела (50%) и тикагрелора (34%). По данным других авторов, ВОРТ на фоне приема АСК у пациентов с ОКС была –11–12% [10, 11], что ниже по сравнению с нашими данными, тогда как ВОРТ на фоне приема клопидогрела у пациентов с ОКС исходно была от 29,5% [12] до 40,7% [13], что даже несколько выше, по сравнению с нашими данными.

Динамику активности тромбоцитов и повышение спонтанной агрегации тромбоцитов в течение 14 дней – 1 месяца после ИМ по сравнению с исходными значениями наблюдали и другие авторы [14–18].

В литературе имеются единичные исследования, демонстрирующие большую частоту встречаемости ВОРТ на прием АСК у пациентов младше 49 лет [11]. Есть работы, в которых недостаточный ответ на АСК чаще встречается в старших возрастных группах, старше 70–75 лет [19, 20]. В нашем исследовании мы не выявили различий показателей агрегатограммы и частоты встречаемости ВОРТ в зависимости от возраста пациентов.

Метаанализ 17 исследований с участием 20 839 пациентов показал, что у получавших клопидогрел пациентов с ВОРТ в 2,7 раза выше риск тромбоза стента и в 1,5 раза выше риск смертности после ЧКВ [21]. Ранее систематический обзор и метаанализ показали, что пациенты, идентифицированные как имеющие лабораторную резистентность к АСК, скорее всего имеют и «клиническую резистентность» к АСК,

поскольку они демонстрируют значительно более высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, которые идентифицированы как (лабораторно) чувствительные к АСК [4]. И хотя определение агрегации тромбоцитов не рекомендуется в качестве рутинного теста в руководствах [1, 2], но учитывая, что клопидогрел по-прежнему является наиболее часто используемым антитромбоцитарным средством у нас в стране, мы считаем, что определение агрегации тромбоцитов может быть полезным для оптимизации антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИМ.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Выявлена высокая частота встречаемости ВОРТ (недостаточного ответа на ДАТТ) среди пациентов с Q-ИМ в разные сроки ИМ (39,9% исходно, 51,0% через 12–14 дней и 35,4% ( $p < 0,01$ ) через 28–30 дней от начала ИМ).
2. У пациентов с Q-ИМ имеется динамика изменений показателей агрегатограммы. Так, происходило нарастание значений 2ASPI-test ( $p < 0,001$ ), 2ADP-test ( $p < 0,05$ ) и 2TRAP-test ( $p < 0,0001$ ) к 12–14-м суткам ИМ по сравнению с исходными данными. Значения 3ASPI-test, 3ADP-test и 3TRAP-test к 28–30-м суткам ИМ были ниже, по сравнению со значениями 2ASPI-test ( $p < 0,01$ ), 2ADP-test ( $p < 0,001$ ) и 2TRAP-test ( $p < 0,001$ ), а значения 3TRAP-test были выше по сравнению со значениями 1TRAP-test ( $p < 0,0001$ ).
3. Не выявлено различий показателей агрегатограммы и частоты встречаемости ВОРТ в зависимости от возраста пациентов.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. (2017) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. (2017) ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 39(3): 213–260. doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419.
3. Warlo E.M.K., Arnesen H., Seljeflot I. (2019) A brief review on resistance to P2Y12 receptor antagonism in coronary artery disease. *Thromb J*, 17(1):2–9. doi: 10.1186/s12959-019-0197-5.
4. Snoep J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C. et al. (2007) Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis. *Archives of Internal Medicine*, 167(15):1593–1599. doi: 10.1001/archinte.167.15.1593.
5. Lomakin N.V., Buryachkovskaya L.I., Sumarokov A.B. (2019) Interrelation of platelet functional activity with the prognosis of adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. Results of the registry study. *Cardiology*, 59(10):5–13. (in Russian)
6. Kukula K., Klopotoski M., Kunicki P. et al. (2017) Platelet aggregation and the risk of stent thrombosis or bleeding in elective percutaneous coronary intervention patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 28(5):383–388. doi: 10.1097/MBC.0000000000000614.
7. Calatzis A., Loreth R., Spannagl M. (2007) Multiplate® platelet function analysis – application and interpretation. *Verum Diagnostica GmbH*, 35p.
8. Edwards A.L. (1948) Note on the «correction for continuity» in testing the significance of the difference between correlated proportions. *Psychometrika*, 13(3):185–187.
9. Dillinger J.G., Saeed A., Spagnoli V. et al. (2016) High platelet reactivity on aspirin in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Thromb Res*, 144:56–61. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.002.
10. Amsallem M., Manzo-Silberman S., Dillinger J.-G. et al. (2015) Predictors of High On-Aspirin Platelet Reactivity in High-Risk Vascular Patients Treated With Single or Dual Antiplatelet Therapy. *The American Journal of Cardiology*, 115(9): 1305–1310. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.012.
11. Winter M.P., Schneeweiss T., Cremer R. et al. (2019) Platelet reactivity patterns in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Clin Invest*, 49(6):1–9. doi: 10.1111/eci.13102.
12. Aradi D., Tornoyos A., Pintér T. et al. (2014) Optimizing P2Y12 Receptor Inhibition in Patients With Acute Coronary Syndrome on the Basis of Platelet Function Testing. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(11):1061–1070. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.023.
13. Geisler T., Booth J., Tavlaki E. et al. (2015) High Platelet Reactivity in Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Randomised Controlled Trial Comparing Prasugrel and Clopidogrel. *PLoS ONE*, 10(8): e0135037. doi: 10.1371/journal.pone.0135037.
14. Ogurtsov P.P., Kochetov A.G., Lyang O.V. (2012) Diagnosis of aggregative aspirin resistance in patients with myocardial infarction in secondary prevention of thromboembolic complications. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*, 2:116–121. (in Russian)

15. Barinov E.F., Sulaeva O.N., Kireeva M.A. (2012) Dynamics of platelet aggregation in patients with acute myocardial infarction on the background of pathogenetic therapy. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*, 1(2):29–31 (in Russian).
16. Grinshtein I.Yu., Savchenko A.A., Grinshtein Yu.I. et al. (2016) Dynamics of changes in hemostasis and functional activity of neutrophils in patients with different sensitivity to acetylsalicylic acid in acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*, 8(136):36–41. (in Russian)
17. Hochholzer W., Ruff Ch.T., Mesa R.A. et al. (2016) Variability of individual platelet reactivity over time in patients treated with clopidogrel: insights from the ELEVATE-TIMI 56 trial. *Thromb Res.*, 144: 56–61. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.002.
18. Alfredsson J., Swahn E., Gustafsson K.M. et al. (2019) Individual long-term variation of platelet reactivity in patients with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Platelets*, 30(5):572–578. doi: 10.1080/09537104.2018.1479519.
19. Verdoia M., Pergolini P., Rolla R. et al. (2016) Advanced age and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor. *J Thromb Haemos.t.*, 14:57–64. doi: 10.1111/jth.13177.
20. Liang W., Zhang P., Liu M. (2021) Association between renal function and platelet reactivity during aspirin therapy in elderly patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *BMC Geriatrics*, 21(1):75. doi: 10.1186/s12877-021-02018-y.
21. Aradi D., Kirtane A., Bonello L., et al. (2015) Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.*, 36(27):1762–1771. doi: 10.1093/eurheartj/ehv104.



Валюженич Я.И.<sup>1</sup> ✉, Юдина О.А.<sup>2</sup>, Рудой А.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

## Роль трансформирующего фактора роста $\beta$ в морфогенезе расширения и расслоения грудной аорты

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Валюженич Я.И. – дизайн и проведение исследования, обзор литературы, оформление статьи; Юдина О.А. – дизайн и проведение исследования, редактирование статьи; Рудой А.С. – концепция исследования.

Работа проведена в рамках задания 01.02 «Разработать и внедрить методы диагностики, лечения и медицинской профилактики разрыва (расслоения) наследственных аневризм грудной аорты» подпрограммы «Кардиология и кардиохирургия» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы.

Подана: 29.08.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: [valiuzhenichdoc@gmail.com](mailto:valiuzhenichdoc@gmail.com)

### Резюме

**Цель.** Установить особенности экспрессии TGF- $\beta$  в стенке восходящего отдела аорты при аортопатиях различной этиологии.

**Материалы и методы.** Оценены локализация и интенсивность окрашивания диаминобензидином к трансформирующему фактору роста  $\beta$  в меди аорты у 60 пациентов с аортопатиями в возрасте от 18 до 57 лет при иммуногистохимическом исследовании.

**Результаты.** Позитивное окрашивание диаминобензидином к TGF- $\beta$  было выявлено во всех слоях стенки аорты образцов всех исследованных групп. Ремоделирование стенки аорты явилось ответом на атеросклеротические, гемодинамические, воспалительные и диспластические процессы. Распределение TGF- $\beta$  характеризовалось неравномерностью с наибольшей интенсивностью в меди. Выявлены статистически значимые отличия следующих параметров экспрессии TGF- $\beta$ : средняя интенсивность всех пикселей в исследуемых группах ( $p=0,02$ ); отношение сильнопозитивных пикселей к общему количеству пикселей ( $p=0,02$ ); средняя интенсивность, исключая сильноположительные пиксели ( $p=0,0008$ ); количество негативных пикселей ( $p=0,0008$ ); сумма значений интенсивности для всех негативных пикселей ( $p=0,016$ ); общее количество позитивных и негативных пикселей ( $p=0,001$ ).

**Выводы.** Роль TGF- $\beta$  в морфогенезе расширения и расслоения грудной аорты характеризуется широкой вариабельностью. Впервые получены данные о локализации и характере экспрессии тканевого TGF- $\beta$  при аортопатиях, обусловленных АГ. Оценка локализации и характера экспрессии тканевого TGF- $\beta$  в стенке аорты может послужить дополнительным критерием в дифференциальной диагностике этиологических факторов при аортопатиях и выборе дальнейшей тактики лекарственной терапии.



**Ключевые слова:** трансформирующий ростовой фактор роста  $\beta$ , расширение и расщепление грудной аорты, ремоделирование сосудистой стенки, аортопатия, морфогенез

Yaroslav I. Valiuzhenich<sup>1</sup> ✉, Ol'ga A. Udina<sup>2</sup>, Andrei S. Rudoy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

## Role of Transforming Growth Factor $\beta$ in Morphogenesis of Dilatation and Dissection of the Thoracic Aorta

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Yaroslav I. Valiuzhenich – research design and conduct, literature review, article design; Ol'ga A. Udina – research design and conduct, article editing; Andrei S. Rudoy – research concept.

The work was performed within the framework of the task 01.02 "To develop and implement methods of diagnosis, treatment and medical prevention of rupture (dissection) of hereditary thoracic aortic aneurysms" under the subprogram "Cardiology and cardiosurgery" of the SSTP "Scientific and technological support of quality and accessibility of medical services", 2021–2025.

Submitted: 29.08.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: valiuzhenichdoc@gmail.com

### Abstract

**Purpose.** To establish the features of TGF $\beta$  expression in the wall of the ascending aorta in various aortopathies.

**Materials and methods.** The localization and intensity of staining with diaminbenzidine to transforming growth factor  $\beta$  in the aortic media in 60 patients with aortopathies aged 18 to 57 years were evaluated by immunohistochemistry.

**Results.** Positive staining with diaminbenzidine to TGF- $\beta$  was detected in all layers of the aortic wall of samples from all studied groups. Remodeling of the aortic wall was a response to atherosclerotic, hemodynamic, inflammatory and dysplastic processes. The distribution of TGF- $\beta$  was characterized by unevenness with the greatest intensity in the media. Statistically significant differences in the following IHC parameters were revealed: the average intensity of all pixels in the studied groups ( $p=0.02$ ); analysis of the ratio of strongly positive pixels to the total number of pixels ( $p=0.02$ ); medium intensity, excluding strongly positive pixels ( $p=0.0008$ ); the number of negative pixels ( $p=0.0008$ ); sums of intensity values for all negative pixels ( $p=0.016$ ); analysis of the total number of pixels, positive and negative ( $p=0.001$ ).

**Conclusions.** The role of TGF- $\beta$  in morphogenesis of dilatation and dissection of the thoracic aorta is characterized by wide variability. For the first time, data were obtained on localization and expression pattern of tissue TGF- $\beta$  in aortopathies caused by hypertension. Assessing the localization and expression pattern of tissue TGF- $\beta$  in the aortic wall might serve as an additional criterion in the differential diagnosis of etiological factors in aortopathies and in the choice of further drug therapy tactics.

**Keywords:** transforming growth factor- $\beta$ , dilatation and dissection of the thoracic aorta, remodeling of the vascular wall, aortopathy, morphogenesis

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В основе развития патологии аорты, по данным научной литературы, лежат мультисистемные, плеiotропные изменения, приводящие к широкой вариабельности морфологической картины. Выявлена значимая роль трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ) при изучении патогенеза патологии аорты, роль которого особенно значима при наследственных нарушениях соединительной ткани [1]. TGF- $\beta$  является представителем семейства димерных полипептидов, которые активно синтезируются многими типами клеток и широко распространены в тканях [2]. В настоящий момент известны три изоформы TGF- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3), играющие важную роль в регуляции роста и развития организма.

TGF- $\beta$  может одновременно проявлять три основных типа биологической активности: ингибирует пролиферацию большинства клеток, но также может и стимулировать рост некоторых мезенхимальных клеток, оказывает иммуносупрессорный эффект, усиливает формирование межклеточного матрикса [3].

Известно, что TGF- $\beta$  как медиатор фиброгенеза активируется в связи с повреждением сосудистой стенки. Активация TGF- $\beta$  является результатом, отличным от причины повреждения сосудов [4]. Чрезмерная экспрессия TGF- $\beta$  указывает на прогрессирование сочетанных заболеваний [5]. Плазменный TGF- $\beta$  в последние годы привлек к себе внимание в качестве надежного биомаркера для оценки эффективности терапии ремоделирования аорты у пациентов с синдромом Марфана [6].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить особенности экспрессии TGF- $\beta$  в стенке восходящего отдела аорты при аортопатиях различной этиологии.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн работы был представлен когортным одномоментным исследованием по типу «случай – контроль». Материалом для исследования послужили фрагменты аневризмы грудной аорты, полученные во время ее протезирования в РНПЦ «Кардиология». Исследованы фрагменты аорты на границе расслоения и неизменной части, а также проксимальных и дистальных отделах резекции (не менее 6 фрагментов). Материал фиксирован 10%-ным нейтральным формалином, гистологическая проводка проведена по общепринятой методике. Исследование включало световую микроскопию образцов, окрашенных гематоксилином и эозином и пентахромом по Мовату, а также ИГХ-исследование с антителами к TGF- $\beta$ 1, морфометрическую оценку и статистическую обработку полученных данных. Материал распределен на 4 исследуемые группы (ИГ) в соответствии с морфологической картиной и клиническим диагнозом:

- ИГ1 – генетические аортопатии: синдромные и несиндромные аортопатии, аортопатия, ассоциированная с двустворчатым аортальным клапаном (ДАК);

- ИГ2 – аортопатии, связанные с хронической ревматической болезнью сердца;
- ИГ3 – аортопатии, обусловленные артериальной гипертензией;
- ИГ4 – воспалительные аортопатии (IgG<sub>4</sub>-ассоциированные, сифилитический мезоаортит, ассоциированные с инфекционным эндокардитом).

Для оптимизации гистологического заключения была применена стандартизированная номенклатура (в частности – гистопатологические дескрипторы) в соответствии с консенсусной документацией, относящейся к унифицированной номенклатуре для различных невоспалительных дегенеративных поражений аорты.

Выполнено сканирование препаратов, окрашенных моноклональными антителами к TGF- $\beta$ , с использованием цифрового слайд-сканера MoticEasyScan для морфометрического анализа. Позитивное окрашивание диамибензидином к TGF- $\beta$  было выявлено во всех слоях стенки аорты образцов всех исследованных групп. Ремоделирование стенки аорты явилось ответом на атеросклеротические, гемодинамические, воспалительные и диспластические процессы. Распределение TGF- $\beta$  характеризовалось неравномерностью с наибольшей интенсивностью в меди аорты.

Микрофотографии (5–10 репрезентативных полей зрения) гистологических срезов импортировались в среду компьютерной программы AperioImageScope v12.4.3.5008 для количественной оценки результатов ИГХ-исследования. Оценен ряд показателей в максимально возможном количестве полей зрения по стандартному алгоритму подсчета позитивных пикселей PositivePixelCount v9. Рассчитаны следующие параметры для каждого цветового маркера: Nwp – количество слабопозитивных пикселей (желтый цвет на изображении разметки); Np – количество позитивных пикселей (оранжевый цвет на изображении с разметкой); Nsp – количество сильнопозитивных пикселей (красный цвет на изображении разметки); lwp – сумма значений интенсивности для всех слабопозитивных пикселей; lp – сумма значений интенсивности для всех позитивных пикселей; lsp – сумма значений интенсивности для всех сильнопозитивных пикселей; lavg – средняя интенсивность всех пикселей:  $lavg = (lwp + lp + lsp) / (Nwp + Np + Nsp)$ ; Nsr – отношение сильнопозитивных пикселей к общему количеству пикселей  $Nsr = Nsp / (Nwp + Np + Nsp)$ ; lwavg – средняя интенсивность, исключая сильноположительные пиксели:  $lwavg = (lwp + lp) / (Nwp + Np)$ ; Nn – количество негативных пикселей (синий цвет на изображении с разметкой); ln – сумма значений интенсивности для всех негативных пикселей; NTotal – общее количество пикселей, позитивных и негативных ( $Nwp + Np + Nsp + Nn$ ); позитивность – общее количество позитивных пикселей, деленное на общее количество пикселей:  $(Nwp + Np + Nsp) / (Nwp + Np + Nsp + Nn)$ .

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи стандартного пакета программ Correspondence Analysis ППП Statistica 11.0. Полученные результаты обработаны с вычислением медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей, средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m). Для оценки характера распределения полученных данных использован критерий Колмогорова – Смирнова. Для сравнительной характеристики признаков использованы сравнение двух независимых выборок с помощью U-критерия Манна – Уитни, а также сравнение трех и более независимых выборок при помощи H-критерия Краскела – Уоллиса. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Позитивное окрашивание диаминбензидином к TGF- $\beta$  было выявлено во всех слоях стенки аорты образцов всех исследованных групп. Ремоделирование стенки аорты явилось ответом на атеросклеротические, гемодинамические, воспалительные и диспластические процессы. Распределение TGF- $\beta$  характеризовалось неравномерностью с наибольшей интенсивностью в медиі стенки аорты (рис. 1).

Межгрупповой дисперсионный анализ выявил статистически значимые отличия следующих параметров экспрессии TGF- $\beta$ : средняя интенсивность всех пикселей в исследуемых группах ( $p=0,02$ ) (рис. 2); отношение сильнопозитивных пикселей к общему количеству пикселей ( $p=0,02$ ) (рис. 3); средняя интенсивность, исключая сильноположительные пиксели ( $p=0,0008$ ) (рис. 4); количество негативных пикселей ( $p=0,0008$ ) (рис. 5); сумма значений интенсивности для всех негативных пикселей ( $p=0,016$ ) (рис. 6); общее количество позитивных и негативных пикселей ( $p=0,001$ ) (рис. 7).

Число позитивных пикселей в ОГЗ значительно различалось со всеми группами и было максимальным среди них ( $p<0,05$ ) (табл. 2).

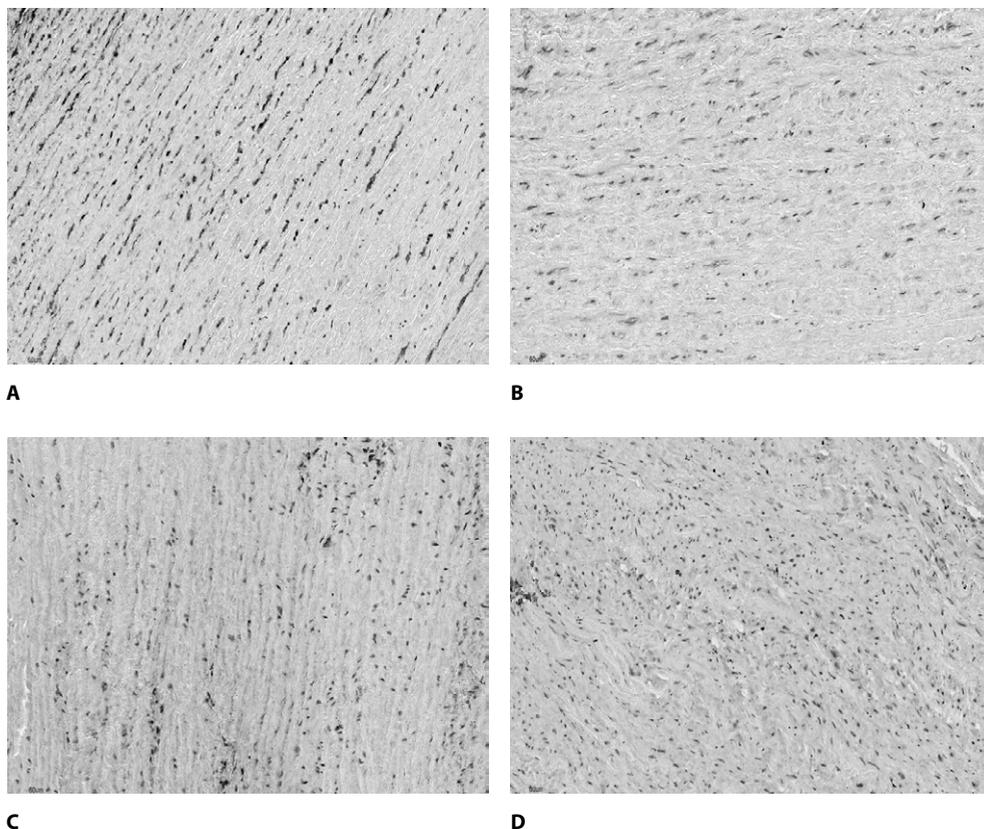
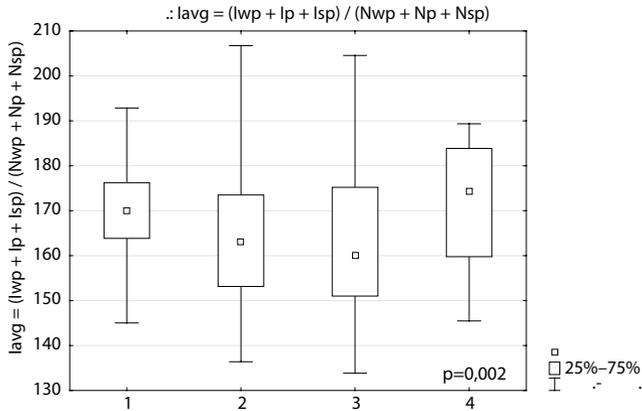
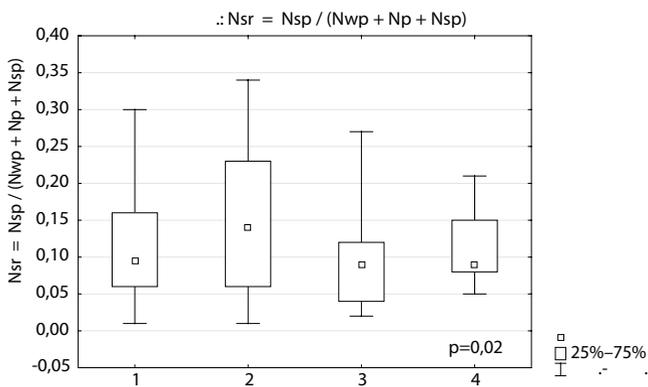


Рис. 1. Экспрессия TGF- $\beta$ 1 в медиі в группах: А – ИГ1; В – ИГ2; С – ИГ3; D – ИГ4  
Fig. 1. Expression of TGF- $\beta$ 1 in media in groups: A – OG 1; B – OG 2; C – OG 3; D – OG 4

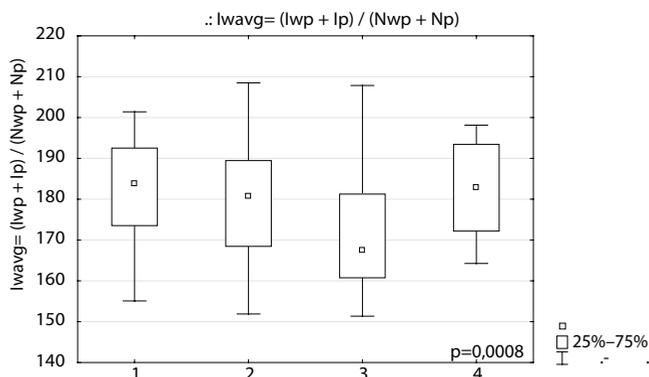


**Рис. 2. Одномерный (межгрупповой) дисперсионный анализ средней интенсивности всех пикселей в исследуемых группах (критерий Краскела – Уоллиса)**  
**Fig. 2. One-dimensional (intergroup) analysis of variance of the average intensity of all pixels in the studied groups (Kruskal – Wallis Test)**

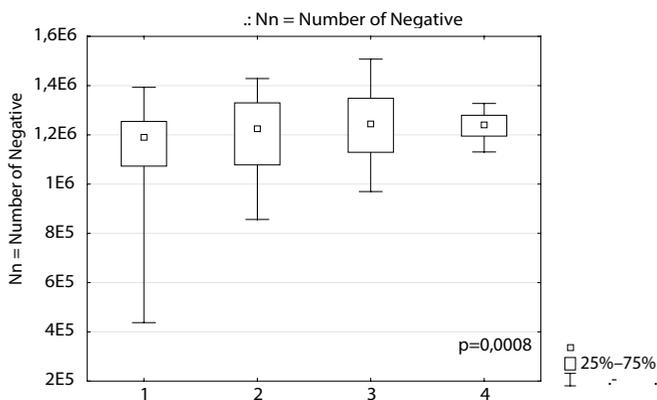
Средняя интенсивность всех пикселей была наибольшей в ИГ4 – 174,34 [159,79; 183,87] и ИГ1 – 170,035 [163,86; 176,22], а наименьшая в ИГ3 – 160,09 [151,01; 175,22] ( $p=0,02$ ). Установлены значимые различия по средней интенсивности всех пикселей в ИГ1 и ИГ2 ( $U=4846$ ,  $p<0,05$ ), ИГ1 и ИГ3 ( $U=1346$ ,  $p<0,05$ ) (табл. 7). При оценке средней интенсивности, исключая сильноположительные пиксели, выявлено, что наибольшие показатели экспрессии определены в ИГ1 – 184 [173,5; 192,54], в ИГ3 показатель был минимальным – 183 [172,19; 193,43] ( $p=0,0008$ ). Отмечены статистически



**Рис. 3. Одномерный (межгрупповой) дисперсионный анализ отношения сильноположительных пикселей к общему количеству пикселей в исследуемых группах (критерий Краскела – Уоллиса)**  
**Fig. 3. One-dimensional (intergroup) analysis of variance of the ratio of strongly positive pixels to total number of pixels in the studied groups (Kruskal – Wallis Test)**



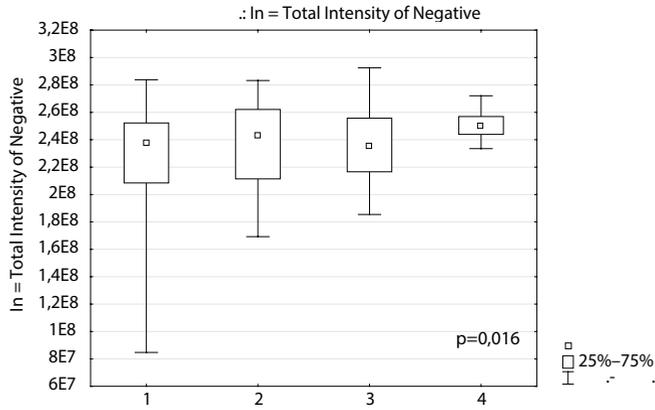
**Рис. 4. Одномерный (межгрупповой) дисперсионный анализ средней интенсивности, исключая сильноположительные пиксели в исследуемых группах (критерий Краскела – Уоллиса)**  
**Fig. 4. One-dimensional (intergroup) analysis of variance of average intensity, excluding strongly positive pixels in the studied groups (Kruskal – Wallis Test)**



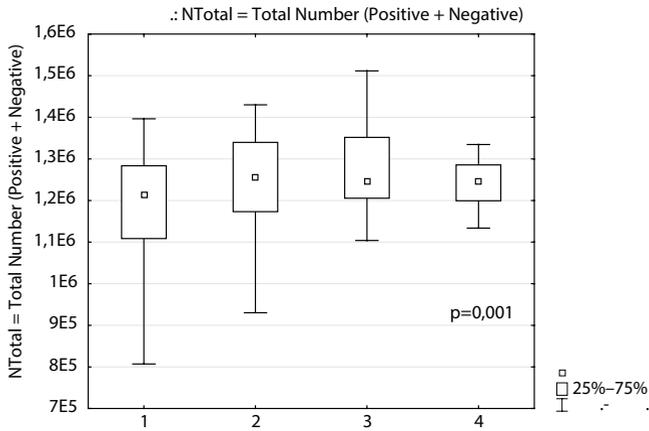
**Рис. 5. Одномерный (межгрупповой) дисперсионный анализ количества негативных пикселей в исследуемых группах (критерий Краскела – Уоллиса)**  
**Fig. 5. One-dimensional (intergroup) analysis of variance of negative pixels number in the studied groups (Kruskal – Wallis Test)**

**Таблица 1**  
**Дисперсионный анализ Nwp = Number of Weak Positive (Манна – Уитни)**  
**Table 1**  
**Analysis of Variance Nwp = Number of Weak Positive (Mann – Whitney)**

	ИГ1	ИГ2	ИГ3	ИГ4
Me (25–75%)	3502,5 [1655 – 14 829]	2820 [1039 – 11 269]	6785 [1761 – 14 270]	3772 [3009–5702]
ИГ1		$p=0,06$	$p=0,23$	$p=0,60$
ИГ2			$p=0,03$	$p=0,19$
ИГ3				$p=0,18$



**Рис. 6. Одномерный (межгрупповой) дисперсионный анализ суммы значений интенсивности для всех негативных пикселей в исследуемых группах (критерий Краскела – Уоллиса)**  
**Fig. 6. One-dimensional (intergroup) analysis of variance of total intensity for all negative pixels in the studied groups (Kruskal – Wallis Test)**



**Рис. 7. Одномерный (межгрупповой) дисперсионный анализ общего количества пикселей, позитивных и негативных, в исследуемых группах (критерий Краскела – Уоллиса)**  
**Fig. 7. One-dimensional (intergroup) analysis of variance of total number of pixels, both positive and negative, in the studied groups (Kruskal – Wallis test)**

**Таблица 2**  
**Дисперсионный анализ Np = Number of Positive (Манна – Уитни)**  
**Table 2**  
**Analysis of Variance Np = Number of Positive (Mann – Whitney)**

	ИГ1	ИГ2	ИГ3	ИГ4
Me (25–75%)	1187 [358 – 14 945]	1396 [314–6861]	5889 [1329 – 19 923]	1739 [652–4729]
ИГ1		p=0,60	p=0,03	p=0,86
ИГ2			p=0,007	p=0,66
ИГ3				p=0,04

**Таблица 3**

**Дисперсионный анализ Nsp = Number of Strong Positive (медиа, адвентиции) (Манна – Уитни)**

**Table 3**

**Analysis of variance Nsp = Number of Strong Positive (media, adventitia) (Mann – Whitney)**

	ИГ1	ИГ2	ИГ3	ИГ4
Me (25–75%)	474 [386–1297]	464 [382–1040]	648 [392–2469]	618 [419–1455]
ИГ1		p=0,72	p=0,48	p=0,54
ИГ2			p=0,27	p=0,38
ИГ3				p=0,89

**Таблица 4**

**Дисперсионный анализ Iwp = Total Intensity of Weak Positive (Манна – Уитни)**

**Table 4**

**Analysis of variance Iwp = Total Intensity of Weak Positive (Mann – Whitney)**

	ИГ1	ИГ2	ИГ3	ИГ4
Me (25–75%)	685 234 [331 508 – 2 796 243]	552 230 [208 227 – 2 167 825]	1 305 576 [347 733 – 2 739 096]	747 055 [604 720 – 1 151 977]
ИГ1		p=0,06	p=0,24	p=0,61
ИГ2			p=0,04	p=0,19
ИГ3				p=0,18

**Таблица 5**

**Дисперсионный анализ Ip = Total Intensity of Positive (Манна – Уитни)**

**Table 5**

**Analysis of variance Ip = Total Intensity of Positive (Mann – Whitney)**

	ИГ1	ИГ2	ИГ3	ИГ4
Me (25–75%)	180 866 [53 987 – 2 140 894]	223 550 [44 887 – 1 084 176]	909 561 [215 215 – 3 019 759]	270 762 [101 194 – 705 410]
ИГ1		p=0,57	p=0,03	p=0,86
ИГ2			p=0,007	p=0,66
ИГ3				p=0,04

**Таблица 6**

**Дисперсионный анализ Isp = Total Intensity of Strong Positive (Манна – Уитни)**

**Table 6**

**Analysis of Variance Isp = Total Intensity of Strong Positive (Mann – Whitney)**

	ИГ1	ИГ2	ИГ3	ИГ4
Me (25–75%)	37 836 [31 684 – 102 282]	37 983 [31 614 – 79 770]	51 749 [32 875 – 185 935]	46 619 [33 349 – 111 549]
ИГ1		p=0,84	p=0,25	p=0,66
ИГ2			p=0,16	p=0,52
ИГ3				p=0,67

**Таблица 7**

**Дисперсионный анализ Iavg = (Iwp + Ip + Isp) / (Nwp + Np + Nsp) (Манна – Уитни)**

**Table 7**

**Analysis of variance Iavg = (Iwp + Ip + Isp) / (Nwp + Np + Nsp) (Mann – Whitney)**

	ИГ1	ИГ2	ИГ3	ИГ4
Me (25–75%)	170,035 [163,86–176,22]	163,03 [153,15–173,51]	160,09 [151,01–175,22]	174,34 [159,79–183,87]
ИГ1		p=0,0001	p=0,006	p=0,61
ИГ2			p=0,66	p=0,07
ИГ3				p=0,15

**Таблица 8**

**Дисперсионный анализ  $I_{wavg} = (I_{wp} + I_p) / (N_{wp} + N_p)$  (Манна – Уитни)**

**Table 8**

**ANOVA  $I_{wavg} = (I_{wp} + I_p) / (N_{wp} + N_p)$  (Mann – Whitney)**

	ИГ1	ИГ2	ИГ3	ИГ4
Me (25–75%)	184 [173,54–192,54]	180,69 [168,45–189,47]	167,55 [160,76–181,26]	183 [172,19–193,43]
ИГ1		p=0,03	p=0,0002	p=0,91
ИГ2			p=0,005	p=0,27
ИГ3				p=0,01

**Таблица 9**

**Дисперсионный анализ  $N_n = \text{Number of Negative}$  (Манна – Уитни)**

**Table 9**

**Analysis of variance  $N_n = \text{Number of Negative}$  (Mann – Whitney)**

	ИГ1	ИГ2	ИГ3	ИГ4
Me (25–75%)	1 189 402 [1 073 031 – 1 254 635]	1 225 063 [1 078 014 – 1 330 006]	1 242 840 [1 129 186 – 1 348 298]	1 241 029 [1 194 850 – 1 279 560]
ИГ1		p=0,001	p=0,003	p=0,03
ИГ2			p=0,34	p=0,97
ИГ3				p=0,10

**Таблица 10**

**Дисперсионный анализ  $I_n = \text{Total Intensity of Negative}$  (Манна – Уитни)**

**Table 10**

**Analysis of Variance  $I_n = \text{Total Intensity of Negative}$  (Mann – Whitney)**

	ИГ1	ИГ2	ИГ3	ИГ4
Me (25–75%)	237 702 361 [208 437 033 – 252 268 227]	242 714 473 [211 408 252 – 262 108 376]	234 848 764 [216 567 858 – 255 705 613]	249 649 213 [243 939 621 – 256 936 325]
ИГ1		p=0,04	p=0,22	p=0,01
ИГ2			p=0,98	p=0,16
ИГ3				p=0,10

**Таблица 11**

**Дисперсионный анализ  $N_{Total} = \text{Total Number (Positive + Negative)}$  (Манна – Уитни)**

**Table 11**

**Analysis of Variance  $N_{Total} = \text{Total Number (Positive + Negative)}$  (Mann – Whitney)**

	ИГ1	ИГ2	ИГ3	ИГ4
Me (25–75%)	1 215 161 [1 108 464 – 1 283 585]	1 257 495 [1 173 197 – 1 339 655]	1 245 480 [1 205 606 – 1 351 837]	1 247 582 [1 199 353 – 1 285 515]
ИГ1		p=0,002	p=0,001	p=0,11
ИГ2			p=0,30	p=0,73
ИГ3				p=0,58

**Таблица 12**

**Дисперсионный анализ  $A_{Total} = \text{Total Area (millimeter-squared)}$  (Манна – Уитни)**

**Table 12**

**Analysis of Variance Total = Total Area (millimeter-squared) (Mann – Whitney)**

	ИГ1	ИГ2	ИГ3	ИГ4
Me (25–75%)	-1 215 161 [-1 283 585 – -1 108 464]	-1 257 495 [-1 339 655 – -1 173 197]	-1 245 480 [-1 351 837 – -1 205 606]	-1 247 582 [-1 199 353 – -1 285 515]
ИГ1		p=0,002	p=0,001	p=0,11
ИГ2			p=0,30	p=0,73
ИГ3				p=0,58

значимые различия в ИГ1 и ИГ2 ( $U=5706$ ,  $p<0,05$ ); ИГ1 и ИГ3 ( $U=1346$ ,  $p<0,05$ ); ИГ2 и ИГ3 ( $U=1258$ ,  $p<0,05$ ) (табл. 8). Минимальное значение негативных пикселей было выявлено в ИГ1 – 1 189 402 [1 073 031; 1 254 635], максимальное число негативных пикселей – в ИГ3 и ИГ4 – 1 242 840 [1 129 186; 1 348 298] и 1 241 029 [1 194 850; 1 279 560] ( $p=0,0008$ ). Медианы числа негативных пикселей имели различия в следующих группах: ИГ1 и ИГ2 ( $U=5194$ ,  $p<0,05$ ), ИГ1 и ИГ3 ( $U=1531$ ,  $p<0,05$ ), ИГ1 и ИГ4 ( $U=653$ ,  $p<0,05$ ) (табл. 9). Сумма значений интенсивности для всех негативных пикселей была наибольшей в ИГ4 – 249 649 213 [243 939 621; 256 936 325], а минимальной в ИГ1 – 237 702 361 [208 437 033; 252 268 227] ( $p=0,016$ ). Значимые различия установлены между ИГ1 и ИГ2 ( $U=5772$ ,  $p<0,05$ ); ИГ1 и ИГ4 ( $U=582$ ,  $p<0,05$ ) (табл. 10).

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе не представлены данные о локализации и особенностях экспрессии TGF- $\beta$ , а также о корреляции тканевого и сывороточного TGF- $\beta$  при различных вариантах аортопатий.

Следует отметить, что, по данным некоторых авторов, TGF- $\beta$  принимает участие в формировании патологических изменений стенки аорты и при атеросклеротическом генезе ее расширения и расслоения. Однако в литературе существуют некоторые разногласия относительно точной функции TGF- $\beta$  при атеросклерозе [7, 8]. Отдельные авторы считают, что TGF- $\beta$ , вероятнее всего, модулирует фиброзный и воспалительный компоненты поражения при атеросклерозе аорты, поясняя это тем, что TGF- $\beta$  продуцируется как сосудистыми клетками, так и клетками воспаления. TGF- $\beta$  также может участвовать и в развитии атеросклероза посредством передачи сигналов. Ряд исследований показал, что TGF- $\beta$  способствует стабильному течению атеросклероза аорты, что нашло подтверждение в нашем исследовании. Низкие уровни тканевой экспрессии TGF- $\beta$  в ИГ2 ассоциировались со стабильными атеросклеротическими бляшками в исследуемых образцах [9]. В экспериментальных работах показано, что повышенная экспрессия TGF- $\beta$  макрофагами уменьшает развитие атеросклеротических поражений у мышей с дефицитом ApoE, стабилизирует существующие бляшки и может предотвращать разрыв нестабильной бляшки [10, 11]. Таким образом, экспрессия TGF- $\beta$  выше при стабильных атеросклеротических процессах, чем при нестабильных [12].

Расширение и расслоение восходящего отдела аорты также может быть обусловлено повышением жесткости миокарда за счет фиброза. Фиброз миокарда является отличительной чертой патологического ремоделирования сердца при механическом или биохимическом стрессе, таком как гипертензия, перегрузка давлением, воспаление или инфаркт миокарда [13]. Генетические мышинные модели предоставили доказательства роли различных компонентов в сигнальном пути TGF- $\beta$  повышения жесткости миокарда и развития сердечной недостаточности. Гипертрофия кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз усиливаются в сердце мышей с повышенным уровнем циркулирующего TGF- $\beta$ . Эти изменения являются результатом опосредованного снижения экспрессии интерстициальных коллагеназ [14]. TGF- $\beta$  может оказывать как противовоспалительное, так и стимулирующее фиброз действие посредством ингибирующего эффекта T $\beta$ RII на TGF- $\beta$  [15].

Нами впервые получены данные о локализации и характере экспрессии тканевого TGF- $\beta$  при АГ. Именно в образцах из группы пациентов с АГ было выявлено



наибольшее количество сильнопозитивных пикселей (648 [392; 2469]) и воспалительных аортопатий (618 [419; 1455]), что можно объяснить высокой активностью патологических процессов в сосудистой стенке. Гиперэкспрессия TGF- $\beta$  при АГ может быть обусловлена такими факторами, как повышенный уровень ангиотензина II, повышенное системное АД, повышенное напряжение сдвига жидкости. Предыдущие исследования продемонстрировали, что циркулирующие уровни TGF- $\beta$  в сыворотке положительно коррелируют со средним артериальным давлением у пациентов с хронической болезнью почек [16]. Экспрессия TGF- $\beta$  при АГ носит дифференцированный характер и связана с полиморфизмом ДНК в промоторе: концентрация в плазме активного, а также кислотоактивируемого TGF- $\beta$  находится под генетическим контролем (оценка наследуемости – 0,54) [17].

Полученные нами результаты о различиях суммы значений интенсивности для всех позитивных пикселей значимо различались в ИГ1 и ИГ3, ИГ2 и ИГ3 ( $p=0,039$  и  $p=0,007$  соответственно) и согласуются с данными литературы о стимуляции TGF- $\beta$  экспрессии эндотелина-1 и ингибировании выработки оксида азота, приводящей к повышению проницаемости стенки сосудов [18, 19]. TGF- $\beta$  потенцирует отложение белков внеклеточного матрикса в стенках сосудов, тем самым влияя на их жесткость и податливость [20]. Указанные изменения проявляются утолщением сосудистой стенки: так, в ИГ3 толщина была наибольшей среди ИГ и составляла 7886,233 мкм [1937,809; 5965,10]. Таким образом, TGF- $\beta$  играет важную роль в регуляции АД и ремоделировании стенки аорты при АГ.

В группе пациентов ИГ1 (с ННСТ и двустворчатым аортальным клапаном) средняя интенсивность пикселей была значимо выше, чем в остальных группах, – 170,0 [163; 176],  $p=0,001$ . Указанные изменения отражают распространенность изменений в меди при дисплазии соединительной ткани, которая реализуется через TGF- $\beta$ -зависимые пути. Это предположение находит свое подтверждение и при оценке средней интенсивности, когда исключаются сильноположительные пиксели – 184 [173; 192],  $p=0,05$ . Полученные нами данные согласуются с предположением исследователей о том, что данные изменения стенки аорты обусловлены TGF- $\beta$ -зависимым изменением фенотипа гладкомышечных клеток (ГМК) меди с сократительного на секреторный [21]. Следует отметить, что исследователями установлено сходство между потерей передачи сигналов TGF- $\beta$  в пораженных атеросклерозом коронарных артериях человека с усиленной передачей сигналов TGF- $\beta$  и потерей сократительного фенотипа ГМК [22].

В нашем исследовании были выявлены изменения не только гладкомышечных клеток и эластических волокон в ИГ1, но и экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), а также установлены различные паттерны их изменений. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что выраженное трансламмеллярное накопление ЭЦМ с гиперэкспрессией TGF- $\beta$  характерно именно для пациентов с генетическими аортопатиями.

Также установлена роль TGF- $\beta$  в индукции формирования аортопатий при вальвулопатиях аортального клапана [23]. Этот механизм также обусловлен накоплением ЭЦМ в створках аортального клапана, в котором узкоспециализированные структуры, такие как интерстициальные клетки, поддерживают гомеостаз ткани клапана, регулируя биосинтез ЭЦМ [24]. Поскольку TGF- $\beta$  является мощным индуктором накопления и ремоделирования внеклеточного матрикса, существует

причинно-следственная связь между aberrантной активацией TGF- $\beta$ , нарушением кровотока и изменениями функции клапана. Нарушение передачи сигналов TGF- $\beta$ , активация интерстициальных клеток, пролиферация с фиброзом и утолщением створок рассматривается как наиболее вероятный механизм развития вальвулопатии и взаимосвязанных с ними аортопатий [25]. Хотя TGF- $\beta$  может ингибировать пролиферацию, он может усиливать раннюю иммиграцию поврежденной ткани в мезенхимальные клетки за счет увеличения продукции матриксной металлопротеиназы-1 [26]. Эксперименты на животных на моделях Марфана показали, что активация TGF- $\beta$  и одновременная активация матриксных металлопротеиназ, по-видимому, способствуют образованию аневризмы аорты, которая характеризуется выраженной медийной дегенерацией с уменьшением количества гладкомышечных клеток и накоплением внеклеточного матрикса [27, 28].

Развитие аневризмы аорты также может быть связано со значительно усиленной функцией передачи сигналов TGF- $\beta$ /Smad в результате ремоделирования аорты, включающего как повреждение, так и восстановление *vasa vasorum*. Возможная роль TGF- $\beta$  зачастую игнорируется исследователями при изучении сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку его эффекты сильно зависят от окружающих тканей, а сигнальные каскады сложные и недостаточно определенные. Тем не менее, все большее число сердечно-сосудистых заболеваний связывают с мутациями или неправильно экспрессируемыми сигнальными компонентами TGF- $\beta$  [29]. Условная инактивация генов, экспрессирующих компоненты передачи сигналов TGF- $\beta$  в эндотелиальных клетках, приводит к формированию сосудистых фенотипов [30]. Исследования клеточных культур выявили ключевые взаимодействия между TGF- $\beta$  и другими регуляторами ангиогенеза. Эти результаты обеспечивают механистическую основу для многофункционального поведения TGF- $\beta$ . Кроме того, было обнаружено, что TGF- $\beta$  играет важную роль в дифференцировке (сосудистых) стволовых клеток [31]. В результате TGF- $\beta$  занял центральное место в исследованиях сосудов наряду с другими регуляторами ангиогенеза.

Участие TGF- $\beta$  в патогенезе аневризмы аорты позволяет рассматривать антагонист ангиотензинпревращающих ферментов как потенциальный лекарственный препарат в терапии этого заболевания.

Установленные TGF- $\beta$  пути морфогенеза будут способствовать решению вопросов диагностики и консервативной терапии аортопатий.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что роль TGF- $\beta$  в морфогенезе расширения и расслоения грудной аорты характеризуется широкой вариабельностью.
2. Пациенты ИГ1 продемонстрировали выраженную расторможенность активности TGF- $\beta$ -сигнальных каскадов, приведшей к развитию «ранней» аневризмы аорты.
3. Впервые получены данные о локализации и характере экспрессии тканевого TGF- $\beta$  при аортопатиях, обусловленных АГ.
4. Низкие уровни экспрессии TGF- $\beta$  в ИГ2 ассоциированы со стабилизацией атеросклеротического процесса.

5. Оценка локализации и характера экспрессии тканевого TGF- $\beta$  в стенке аорты может послужить дополнительным критерием в дифференциальной диагностике этиологических факторов при аортопатиях и выборе дальнейшей тактики лекарственной терапии.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Timofeev E., Malev E., Zemtsovsky E. The activity of transforming growth factor- $\beta$  in young age with marfanoid habitus. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(1):49–56. doi: 10.17816/ped10149-56
2. Harradine K.A., Akhurst R.J. Mutations of TGF $\beta$  signaling molecules in human disease. *Annals of Medicine*. 2006;38(6):403–414. doi: 10.1080/07853890600919911
3. Hinck A.P., Mueller T.D., Springer T.A. Structural Biology and Evolution of the TGF- $\beta$  Family. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2016;8(12):a022103. doi: 10.1101/cshperspect.a022103
4. Franken R., Radonic T., den Hartog A.W., Groenink M. COMPARE study group The revised role of TGF- $\beta$  in aortic aneurysms in Marfan syndrome. *Neth Heart J*. 2015;23(2):116–121. doi: 10.1007/s12471-014-0622-0
5. Matt P., Schoenhoff F., Habashi J. GenTAC Consortium Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Circulation*. 2009;120(6):526–532. doi: 10.1161/circulationaha.108.841981
6. Benke K., Ágg B., Szilveszter B. The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Cardiol J*. 2013;20(3):227–234. doi: 10.5603/CJ.2013.0066
7. Grainger D.J. Transforming growth factor- $\beta$  and atherosclerosis: So far, so good for the protective cytokine hypothesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:399–404. doi: 10.1161/01.atv.0000114567.76772.33
8. Toma I., McCaffrey T.A. Transforming growth factor- $\beta$  and atherosclerosis: Interwoven atherogenic and atheroprotective aspects. *Cell Tissue Res*. 2012;347:155–175. doi: 10.1007/s00441-011-1189-3
9. Frutkin A.D., Otsuka G., Stempien-Otero A. TGF- $\beta$ 1 limits plaque growth, stabilizes plaque structure, and prevents aortic dilation in apolipoprotein E-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:1251–1257. doi: 10.1161/atvaha.109.186593
10. Hobson K.G., Cho K., Adamson L.K. Burn-induced thymic apoptosis corresponds with altered TGF- $\beta$ 1 and Smad 2/3. *J Surg Res*. 2002;105(1):4–9. doi: 10.1006/jsre.2002.6430
11. Reifenberg K. Overexpression of TGF- $\beta$ 1 in macrophages reduces and stabilizes atherosclerotic plaques in ApoE-deficient mice. *PLoS One*. 2012;7(7):e40990. doi: 10.1371/journal.pone.0040990
12. Herder C., Peeters W., Zierer A. TGF- $\beta$ 1 content in atherosclerotic plaques, TGF- $\beta$ 1 serum concentrations and incident coronary events. *Eur J Clin Invest*. 2012;42:329–337. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02587.x
13. Wang S. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Developmental cell*. 2008;15(2):261–271. doi: 10.1016/j.devcel.2008.07.002
14. Rosenkranz S. Alterations of  $\beta$ -adrenergic signaling and cardiac hypertrophy in transgenic mice overexpressing TGF- $\beta$ 1. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2002;283(3):1253–1262. doi: 10.1152/ajpheart.00578.2001
15. Xu J., Oakley J., McGee E.A. Stage-specific expression of Smad2 and Smad3 during folliculogenesis. *Biol Reprod*. 2002;66(6):1571–1578. doi: 10.1095/biolreprod66.6.1571
16. Li B., Khanna A., Sharma V. TGF- $\beta$ 1 DNA polymorphisms, protein levels and blood pressure. *Hypertension*. 1999;33:271–275. doi: 10.1161/01.hyp.33.1.271
17. David J.G., Kirsten H., Mathias C. Specter, Genetic Control of the Circulating Concentration of Transforming Growth Factor Type  $\beta$ 1. *Human Molecular Genetics*. 1999;8(1):93–97. doi: 10.1093/hmg/8.1.93
18. Kurihara H., Yoshizumi M., Sugiyama T. Transforming growth factor- $\beta$  stimulates the expression of endothelin mRNA by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;159:1435–1440. doi: 10.1016/0006-291x(89)92270-5
19. Roberts A.B., Vodovotz Y., Roche N.S. Role of nitric oxide in antagonistic effects of transforming growth factor- $\beta$  and interleukin-1 $\beta$  on the beating rate of cultured cardiac myocytes. *Mol Endocrinol*. 1992;6:1921–1930. doi: 10.1210/mend.6.11.1282674
20. O'Callaghan C.J., Williams B. Mechanical strain-induced extracellular matrix production by human vascular smooth muscle cells; role of TGF- $\beta$ 1. *Hypertension*. 2000;36:319–324. doi: 10.1161/01.HYP.36.3.319
21. Gomez D., Owens G.K. Smooth muscle cell phenotypic switching in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2012;95:156–164. doi: 10.1093/cvr/cvs115
22. Chen P.Y., Qin L., Li G. Smooth muscle FGF/TGF- $\beta$  cross talk regulates atherosclerosis progression. *EMBO Mol Med*. 2016;8:712–728. doi: 10.15252/emmm.201506181
23. Taylor P.M., Batten P., Brand N.J. The cardiac valve interstitial cell. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35:113–118. doi: 10.1016/S1537-2725(02)00100-0
24. Hinton R.B., Yutzey K.E. Heart valve structure and function in development and disease. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:29–46. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142145
25. Hagler M.A., Hadley T.M., Zhang H. TGF- $\beta$  signalling and reactive oxygen species drive fibrosis and matrix remodelling in myxomatous mitral valves. *Cardiovasc Res*. 2013;99:175–184. doi: 10.1093/cvr/cvt083
26. Gugjoo M.B., Amarpal, Abdelbaset-Ismael A. Mesenchymal stem cells with IGF-1 and TGF- $\beta$ 1 in laminin gel for osteochondral defects in rabbits. *Biomed Pharmacother*. 2017;93:1165–1174. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.032
27. Xiong W., Meisinger T., Knispel R. MMP-2 regulates Erk1/2 phosphorylation and aortic dilatation in Marfan syndrome. *Circ Res*. 2012;110(12):e92–e101. doi: 10.1161/circresaha.112.268268
28. Wu D., Shen Y.H., Russell L. Molecular mechanisms of thoracic aortic dissection. *J Surg Res*. 2013;184(2):907–924. doi: 10.1016/j.jss.2013.06.007
29. Ten Dijke P., Arthur H.M. Extracellular control of TGF $\beta$  signalling in vascular development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(11):857–69. doi: 10.1038/nrm2262
30. Jakobsson L., van Meeteren L.A. Transforming growth factor  $\beta$  family members in regulation of vascular function: in the light of vascular conditional knockouts. *Exp Cell Res*. 2013;319(9):1264–70. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.02.015
31. Watanabe N., Gavioli M., Sedy J.R. BTLA is a lymphocyte inhibitory receptor with similarities to CTLA-4 and PD-1. *Nat Immunol*. 2003;4(7):670–9. doi: 10.1038/ni944



Апинон О.В.<sup>1</sup>, Трисветова Е.Л.<sup>2</sup> ✉

<sup>1</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## Многофакторные нарушения соединительной ткани у молодых людей с патологической извитостью внутренних сонных артерий

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция, написание текста, редактирование – Трисветова Е.Л.; набор материала, обработка статистическими методами, дизайн исследования, написание раздела «Результаты» – Апинон О.В.

Подана: 29.08.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: trisvet-47@mail.ru

### Резюме

**Цель.** Определить встречаемость фенотипов многофакторных наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) у молодых людей, оперированных по поводу патологической извитости внутренней сонной артерии (ВСА).

**Материалы и методы.** У молодых людей, оперированных по поводу извитости внутренней сонной артерии, с признаками сосудисто-мозговой недостаточности исследован фенотип, выполнено эхокардиографическое исследование с расчетом Z-критерия и сопоставлением ширины аорты и патологической извитости внутренней сонной артерии.

**Результаты.** В исследовании участвовали 18 молодых людей (средний возраст  $37,1 \pm 8,13$  года), оперированных по поводу патологической извитости внутренней сонной артерии. Фенотипы наследственных нарушений соединительной ткани определены у 13 человек (1-я группа): марфаноподобный – у 8, элерсоподобный – у 3, неклассифицируемый – у 2, у остальных (2-я группа,  $n=5$ ) отсутствовали признаки наследственных нарушений соединительной ткани. В 1-й группе преобладали субъективные симптомы в расчете на одного пациента ( $p=0,04$ ). Помимо С- и S-образной извитости внутренней сонной артерии, в 1-й группе наблюдали достоверно часто кинкинги по сравнению с койлингами ( $p=0,01$ ), во 2-й группе частота кинкинга и койлинга не различалась. Малые аномалии сердца при эхокардиографическом исследовании обнаружили только у пациентов 1-й группы, при сравнении Z-критерия его пограничная величина в 1-й группе значимо превышала показатель во 2-й группе ( $p=0,04$ ). Выявлена связь пограничного Z-критерия у пациентов 1-й группы с патологической извитостью внутренней сонной артерии, в 2,4 раза большая по сравнению с молодыми людьми без наследственных нарушений соединительной ткани.

**Заключение.** Многофакторные ННСТ являются одной из причин формирования патологической извитости ВСА и нередко ассоциируются с пограничным расширением грудной аорты. Исследование сосудистого русла при выявлении фенотипов многофакторных ННСТ относится к необходимым диагностическим методам для своевременного лечения и предупреждения серьезных осложнений.



**Ключевые слова:** наследственные нарушения соединительной ткани, многофакторные фенотипы, патологическая извитость, внутренняя сонная артерия, аорта

Apinon O.<sup>1</sup>, Trisvetova E.<sup>2</sup> ✉

<sup>1</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Multifactorial Connective Tissue Disorders in Young People with Pathological Tortuosity of the Internal Carotid Arteries

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** study concept, text writing, and editing – Trisvetova E.; material collection and processing using statistical methods, study design, and writing the section "Results" – Apinon O.

Submitted: 29.08.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: trisvet-47@mail.ru

### Abstract

**Purpose.** To determine the occurrence of phenotypes of multifactorial hereditary connective tissue disorders (HCTD) in young people operated on for pathological tortuosity of the internal carotid artery.

**Materials and methods.** In young people operated on for tortuosity of the internal carotid artery with signs of cerebrovascular insufficiency, the phenotype was studied, and an echocardiographic study was performed with the calculation of the z-test and comparison of the width of the aorta and pathological tortuosity of the internal carotid artery.

**Results.** The study involved 18 young people (mean age  $37.1 \pm 8.13$  years) operated on for pathological tortuosity of the internal carotid artery. Phenotypes of hereditary connective tissue disorders were identified in 13 subjects (group 1): Marfan-like in 8, Ehlers-like in 3, unclassified in 2; the rest subjects (group 2,  $n=5$ ) had no signs of hereditary connective tissue disorders. In group 1, subjective symptoms prevailed per patient ( $p=0.04$ ). In addition to C- and S-shaped tortuosity of the internal carotid artery, kinking was significantly more common in group 1 compared to coiling ( $p=0.01$ ), in group 2 the frequency of kinking and coiling did not differ. Minor cardiac anomalies were found in echocardiographic examination only in group 1 patients; when comparing the Z-criterion, its borderline value in group 1 significantly exceeded that in group 2 ( $p=0.04$ ). The relationship between the borderline Z-criterion in group 1 patients with pathological tortuosity of the internal carotid artery was 2.4 times greater than in young individuals without hereditary connective tissue disorders.

**Conclusion.** Multifactorial HCTDs are one of the reasons for the formation of pathological tortuosity of the ICA and are often associated with borderline expansion of the thoracic aorta. The study of the vascular bed in identifying the phenotypes of multifactorial HCTDs is one of the necessary diagnostic methods for timely treatment and prevention of serious complications.

**Keywords:** hereditary connective tissue disorders, multifactorial phenotypes, pathological tortuosity, internal carotid artery, aorta

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Для наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) характерными являются системные проявления с изменениями структуры и функции многих органов. В результате генетических нарушений, влияния многих неблагоприятных факторов в период эмбриогенеза и после рождения ребенка происходят нарушения регуляции синтеза и катаболизма компонентов внеклеточного матрикса и клеточных элементов соединительной ткани, ассоциированные с полисиндромными клиническими проявлениями [1]. Согласно современным рекомендациям, разработанным в России и Беларуси, ННСТ представлены двумя группами: моногенные синдромы с известными диагностическими критериями (синдром Марфана, Элерса – Данло, несовершенный остеогенез и т. п.) и многофакторные фенотипы, напоминающие моногенные синдромы, но не отвечающие их диагностическим критериям [2, 3]. Распространенность моногенных синдромов невелика, а многофакторные ННСТ встречаются часто в популяции. Несмотря на отсутствие крупных международных эпидемиологических исследований, результаты выполненных работ свидетельствуют о том, что многофакторные ННСТ встречаются в 6–10% случаев в популяции [3–5].

Наиболее частые и серьезные осложнения при ННСТ связаны с сердечно-сосудистыми проявлениями. Морфологические изменения, характерные для моногенных ННСТ, приводят к изменениям структуры сосудистых стенок, нарушениям геометрии сосуда (расширение, аневризма), гемодинамическим осложнениям с нарушениями кровоснабжения различных органов и тканей. Публикации на тему сосудистых нарушений при многофакторных ННСТ немногочисленные, однако указываются те же изменения, которые характерны для моногенных синдромов [4–6]. Важность исследования сосудистых изменений при многофакторных синдромах и поиска признаков, вызывающих сосудистые катастрофы, обусловлена тем, что ННСТ имеют прогрессирующее течение. В неопределенный возрастной период к признакам многофакторного фенотипа могут присоединиться типичные проявления моногенного синдрома и несвоевременность оказания медицинской помощи усугубит прогноз жизни.

Патологическая извитость внутренних сонных артерий (ВСА) занимает второе место после атеросклероза среди причин появления сосудисто-мозговой недостаточности [7]. По мнению исследователей, встречаемость патологической извитости ВСА вариативна – 18–34% [8–10]. Среди причин, вызывающих патологическую извитость ВСА, отмечают наследственные заболевания, атеросклеротическое поражение артерий и факторы риска: артериальную гипертензию, пожилой возраст, избыточную массу тела, дегенеративные изменения шейного отдела позвоночника [8]. У лиц молодого возраста нередко в качестве причины нарушений мозгового кровообращения диагностируют патологическую извитость ВСА. В случае выявления признаков дизэмбриогенеза, определения моногенного синдрома или многофакторного фенотипа необходимо исследовать сосудистое русло с целью диагностики и предупреждения осложнений [11]. Для определения встречаемости многофакторных ННСТ у молодых людей, оперированных по поводу патологической извитости ВСА, выполнено настоящее исследование.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить встречаемость фенотипов многофакторных ННСТ у молодых людей, оперированных по поводу патологической извитости ВСА.



## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование по медицинской документации отделений сосудистой хирургии за период с 2008 г. по 2019 г. проводили в Гомельском областном кардиологическом диспансере и Гомельском областном клиническом госпитале инвалидов Отечественной войны. Из 196 пациентов, оперированных по поводу патологической извитости ВСА (пластика или протезирование сосуда), молодые люди 18–44 лет (средний возраст  $37,1 \pm 8,1$  года) составили группу из 18 (9,2%) человек. Молодых людей дополнительно исследовали по разработанной тематической карте, включавшей катамнез, анамнестические данные, физикальное исследование с антропометрией и оценкой фенотипа, инструментальные исследования сердечно-сосудистой системы (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ)), клинические лабораторные методы исследования.

По совокупности признаков дизэмбриогенеза выделяли фенотипы многофакторных наследственных нарушений соединительной ткани: марфаноподобный (костные признаки системного вовлечения соединительной ткани  $\leq 6$  баллов, пограничное расширение корня аорты  $Z \leq 2$  и миопия  $\leq 3,0$  диоптрии); элерсоподобный («неполный» синдром Элерса – Данло или наличие  $\geq 2$  «малых» признаков вовлечения кожи и «малых» проявлений вовлечения сосудов, мышц и суставов); неклассифицируемый (наличие  $\leq 6$  признаков системного вовлечения соединительной ткани, если исключить моногенные наследственные нарушения соединительной ткани, марфаноподобный и элерсоподобный фенотипы) [3].

ЭхоКГ проводили по стандартному протоколу, рассчитывали Z-критерий, отражающий, на сколько стандартных отклонений фактический диаметр корня аорты отличается от должного. Ширину корня аорты на уровне синусов Вальсальвы (по формуле Cornell) соотносили с площадью поверхности тела и возрастом пациента (возраст  $>20 < 40$  лет –  $z = (\text{полученный результат} - \text{должная величина}) / 0,24$ ; возраст  $>40$  лет –  $z = (\text{полученный результат} - \text{должная величина}) / 0,37$ ) [2].

Комплексное ультразвуковое исследование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий выполнено в режиме цветового и энергетического доплеровского картирования. При выявлении изменения прямолинейности хода описаны локализация и форма деформации сосуда в режиме цветового доплеровского картирования: гемодинамически значимые деформации в виде C- или S-образной извитости, кинкинга – перегиба сосуда под острым углом, койлинга – перегиба и ангуляции.

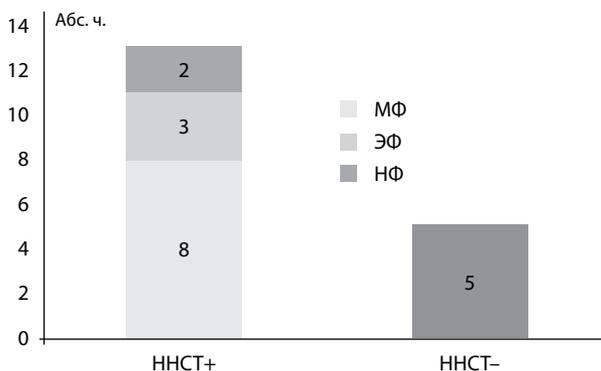
Статистический анализ данных проводился с использованием языка программирования для статистической обработки данных R и программного обеспечения STATISTICA 10. Уровень значимости устанавливался равным  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Системные признаки нарушений соединительной ткани в диагностическом количестве выявили у 13 человек – 1-я группа (мужчины – 4, женщины – 9). Признаков ННСТ не обнаружили у 5 женщин – 2-я группа (рис. 1).

Марфаноподобный фенотип выявили у 4 мужчин и 4 женщин, элерсоподобный (3) и неклассифицируемый (2) фенотип – у женщин.

Согласно анамнестическим данным, 1 пациент с ННСТ лечился по поводу артериальной гипертензии, у 2 из группы без ННСТ диагностирована артериальная гипертензия. В 1-й группе 3 пациента сообщили о перенесенном инфаркте мозга



**Рис. 1. Количество пациентов с ННСТ (ННСТ+) и распределение по фенотипам, а также количество пациентов без ННСТ (ННСТ-)**

Примечания: МФ – марфаноподобный фенотип; ЭФ – элерсиподобный фенотип; НФ – неклассифицируемый фенотип.

**Fig. 1. The number of patients with HCTD (HCTD+) and distribution by phenotype, as well as the number of patients without HCTD (HCTD-)**

(у 2 пациентов до оперативного лечения ВСА, у одного – через один год после хирургического лечения). Во 2-й группе 1 пациент перенес инфаркт мозга за три года до оперативного лечения и в течение первого года после протезирования ВСА.

Субъективные симптомы у пациентов 1-й и 2-й групп незначительно различались, головокружение ( $p < 0,01$ ) и эпизоды синкопе ( $p < 0,03$ ) достоверно часто отмечали пациенты 1-й группы (табл. 1). Среднее количество симптомов на одного человека также различалось с преобладанием их в 1-й группе ( $5,23 \pm 1,43$  против  $3,4 \pm 1,67$ ;  $p < 0,04$ ).

**Таблица 1**  
**Количество пациентов с субъективными симптомами в группах исследованных**  
**Table 1**  
**The number of patients with subjective symptoms in the study groups**

Субъективные симптомы	Кол-во пациентов, абс. ч. (%)		Достоверность различий, p
	1-я группа (n=13)	2-я группа (n=5)	
Кардиалгия	2 (15,4)	1 (20)	0,56
Перебои в работе сердца	3 (23,1)	–	–
Головная боль	8 (61,6)	3 (60)	0,13
Головокружение	12 (92,3)	2 (40)	0,01
Шум в голове	7 (53,9)	1 (20)	0,1
Снижение памяти	9 (69,2)	3 (60)	0,08
Снижение зрения	5 (38,5)	1 (20)	0,10
Липотимия	9 (69,2)	4 (80)	0,17
Эпизод синкопе (один или более)	7 (53,8)	1 (20)	0,03
Среднее количество симптомов на одного человека	$5,23 \pm 1,43$	$3,4 \pm 1,67$	0,04
Средняя продолжительность симптомов, лет	$3,2 \pm 4,52$	$1,7 \pm 1,92$	0,27

**Таблица 2**  
**Клиническая характеристика групп исследованных**  
**Table 2**  
**Clinical characteristics of the study groups**

Показатели	1-я группа	2-я группа	Достоверность различий, p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,67 [20,2–23,4]	23,58 [21,5–25,8]	0,402
САД, мм рт. ст.	124,23 [120–130]	124 [110–140]	0,88
ДАД, мм рт. ст.	76,92 [80–85]	74 [70–80]	0,491
ЧСС, уд/мин	71,46 [67–75]	68 [65–72]	0,551

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Результаты клинического исследования пациентов обеих групп достоверно не различались (табл. 2). Пациенты с артериальной гипертензией исследованы на фоне антигипертензивной терапии с хорошим контролем артериального давления.

В отличие от пациентов 2-й группы, у которых не выявлено патологии на ЭКГ, у одного пациента 1-й группы с марфаноподобным фенотипом по поводу синдрома слабости синусового узла три года назад выполнена имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

При сравнении лабораторных показателей (анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови) достоверных различий в показателях обеих групп не выявлено.

Результаты ультразвукового доплеровского исследования (УЗИ с доплером) внутренних сонных артерий до оперативного лечения свидетельствовали о равном количестве пациентов с поражением правого или левого сосуда, деформацией в виде С- и S-образной извитости. Анатомические (ультразвуковые) особенности у пациентов с ННСТ и патологической извитостью внутренних сонных артерий включали достоверно часто кинкинги по сравнению с койлингами (84,6% против 15,4% соответственно;  $\chi^2=6,2$ ,  $p=0,01$ ). У пациентов без ННСТ таких различий не выявлено (60% и 40% соответственно;  $\chi^2=0,2$ ,  $p=0,65$ ).

При проведении ЭхоКГ в 1-й группе у 9 пациентов выявили малые аномалии сердца: пролапс митрального клапана 1-й степени – 1, аномально расположенные хорды левого желудочка – 8, из них одиночные и множественные – по 4 случая. Открытое овальное окно со сбросом крови слева направо обнаружили у одного пациента, умеренную регургитацию на трехстворчатом клапане – также у одного пациента. Во 2-й группе по результатам ЭхоКГ не выявили малых аномалий сердца.

Морфометрические показатели сердца и величина фракции выброса по результатам ЭхоКГ представлены в табл. 3.

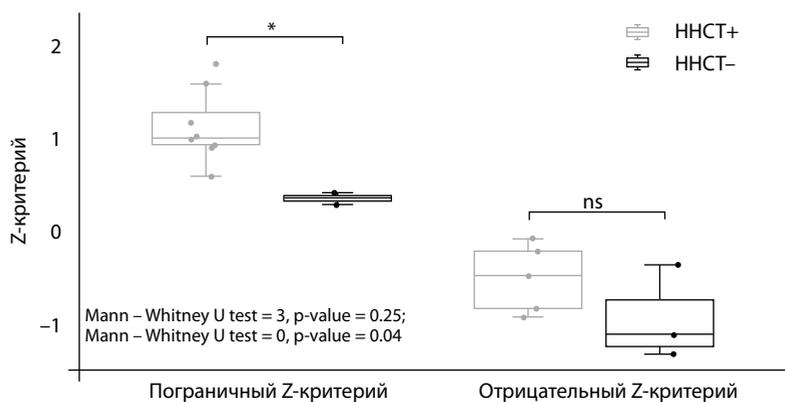
При сравнительном анализе морфометрических показателей сердца и аорты в группах исследованных пациентов не выявлено достоверных различий.

При сравнении Z-критерия определили его пограничную величину, значимо большую в 1-й группе по сравнению с показателем 2-й группы (0,96 (0,89–1,23) против –0,32 (0,3–0,35) соответственно;  $p=0,04$ ) (рис. 2).

Показатели Z-критерия и массы миокарда левого желудочка сравнили у мужчин и женщин 1-й и 2-й групп исследованных (табл. 4).

**Таблица 3**  
**Основные морфометрические показатели и величина фракции выброса по результатам ЭхоКГ в группах исследованных**  
**Table 3**  
**Main morphometric parameters and ejection fraction value by EchoCG in the study groups**

Показатели	Параметры, мм (Ме (25–75))		Достоверность различий, р
	ННСТ+	ННСТ-	
Ао на уровне синусов Вальсальвы	32 [29–37]	29 [27–30]	0,102
Ао восходящая	27 [25–31]	26 [26–27]	0,485
Диаметр ЛП	30 [28–31]	30 [28–31]	0,842
Толщина МЖП	8 [7–10]	9 [8–11]	0,485
Толщина ЗС ЛЖ	9 [7–10]	8 [8–12]	0,726
ФВ (по Teichholz), %	66 [63–71]	67 [65–71]	0,657



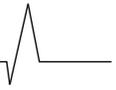
**Рис. 2. Сравнительный анализ Z-критерия в группах исследованных**

Примечание: \* достоверность различий при  $p=0,04$ .

**Fig. 2. Comparative analysis of Z-criterion in the study groups**

**Таблица 4**  
**Сравнительный анализ показателей Z-критерия и массы миокарда левого желудочка у мужчин и женщин в обеих группах исследованных**  
**Table 4**  
**Comparative analysis of Z-criterion and left ventricular myocardial mass in men and women in both groups**

Показатели	ННСТ+ (n=13)		Достоверность различий, р (1–2)	ННСТ- (n=5)	Достоверность различий, р (2–3)
	1. Мужчины (n=4)	2. Женщины (n=9)			
Возраст, лет	40 [40–41]	42 [28–44]	нд	38 [34–39]	0,79
Z-критерий	1,34 [1,09–1,6]	-0,09 [-0,5–0,85]	0,00	-0,39 [-1,15–0,27]	0,24
ММ ЛЖ, г	169,94 [159–183,56]	99,3 [86,53–107,8]	0,01	97,31 [95,41–107,8]	0,74



Достоверно большие показатели Z-критерия (1,34 (1,09–1,6) против –0,09 (–0,5–0,85) соответственно;  $p < 0,00$ ) и массы миокарда левого желудочка (169,94 г (159–183,56) против 99,3 г (86,53–107,8) соответственно;  $p < 0,01$ ) наблюдали у мужчин по сравнению с женщинами в 1-й группе. При сравнении тех же показателей у женщин 1-й и 2-й групп различий не выявлено.

Значение пограничного Z-критерия коррелировало с 4 и более костными признаками дизэмбриогенеза у 3 мужчин (22,2%) и 3 женщин (22,2%) 1-й группы. Выявление у молодых людей с многофакторными фенотипами ННСТ с патологической извитостью ВСА  $\geq 4$  костных признаков дизэмбриогенеза при использовании в качестве регрессора пограничного Z-критерия повышало относительные риски сосудистых осложнений в 1,6 раза (95% ДИ 0,48–4,89).

Данные, характеризующие потенциально возможную взаимосвязь, выявлены при отношении шансов – формирование пограничного Z-критерия у молодых пациентов с ассоциацией с многофакторными ННСТ в 2,4 раза больше по сравнению с молодыми людьми без ННСТ (95% ДИ 0,29–19,79).

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании лиц молодого возраста с патологической извитостью ВСА, перенесших острые или имевших хронические цереброваскулярные заболевания, показано, что нередко многофакторные ННСТ являются основной причиной изменений артерий. При многофакторных ННСТ, помимо С- и S-образной извитости ВСА, преобладали перегибы сосуда под острым углом, в отличие от пациентов без ННСТ, у которых одинаково часто отметили кинкинги и койлинги артерии. Патологическая извитость ВСА встречалась преимущественно при марфаноподобном фенотипе, диагностированном по совокупности признаков дизэмбриогенеза.

В опубликованных исследованиях об извитости ВСА отмечено, что распространенность патологии повышается при ННСТ. Так, в сравнительном исследовании пациентов с синдромом Марфана извитость ВСА в 3 раза превышала показатели группы без ННСТ [10]. Авторы отмечали неодинаковую распространенность патологической извитости ВСА при различных синдромах ННСТ. Любая извитость ВСА при синдроме Марфана составила 88%, при синдроме Loeys – Dietz – 63%, при 1-м типе нейрофиброматоза – 42%, при сосудистом и несосудистых типах синдрома Элерса – Данло – 19%.

Высокая частота извитости ВСА при синдроме Марфана объясняется генетическим дефектом в структуре фибриллина-1 и повышением активности сигнальных путей трансформирующего фактора роста  $\beta$ , тогда как синдром Loeys – Dietz обусловлен мутациями в рецепторе белка трансформирующего фактора роста  $\beta$ . Нарушения сборки микрофибрилл коллагена в результате дефекта фибриллина-1 приводят к aberrантной передаче сигналов трансформирующего фактора роста  $\beta$ , необходимого для правильного формирования внеклеточного матрикса. Для сосудистого и несосудистых типов синдрома Элерса – Данло также характерна аномальная структура коллагена [11, 12]. Связь патологической извитости ВСА и расширения восходящей аорты отмечена при синдроме Марфана, положительная прогностическая ценность сочетания расширения или аневризмы аорты с извитостью ВСА составила 95,4%, специфичность – 98,6% [10].

Одной из причин патологической извитости ВСА считают нарушение структуры эластических волокон, их фрагментацию, уменьшение количества гладкомышечных клеток, нарушения соотношения клеточных элементов и волокон в экстрацеллюлярном матриксе [7, 12]. Подобные изменения вызывают ухудшение механических свойств стенок артерии и способствуют формированию извитости, вызывающей гемодинамические нарушения.

Рандомизированных исследований состояния сосудистого русла при многофакторных ННСТ не проводили. Результаты настоящего исследования не противоречат положению о системных изменениях, в том числе сосудистых, при наличии диагностических признаков дизэмбриогенеза, соответствующих марфаноподобному, элерсоподобному и неклассифицируемому фенотипу.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, многофакторные ННСТ являются одной из причин формирования патологической извитости ВСА и нередко ассоциируются с пограничным расширением грудной аорты. Исследование сосудистого русла при выявлении марфаноподобного, элерсоподобного и неклассифицируемого фенотипа относится к диагностическим методам, необходимым для своевременного лечения и предупреждения серьезных осложнений.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Takeda N., Yagi H., Hara H. Pathophysiology and Management of Cardiovascular Manifestations in Marfan and Loeys – Dietz Syndromes. *Int Heart J.* 2016;57(3):271–277. doi: 10.1536/ihj.16-094
2. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian recommendations (I revision). *Russ J Cardiol.* 2013;1(1s1):5–32. doi: 10.15829/1560-4071-2013-1s1-5-32. (in Russian)
3. *Diagnosis and treatment of hereditary connective tissue disorders. National clinical guidelines.* Minsk: "Professional editions". 2015:48. (in Russian)
4. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Connective tissue dysplasia. Guide for doctors.* St. Petersburg: Elbi-SPb. 2009; 704 p. (in Russian)
5. Multiple organ disorders in connective tissue dysplasia in children. Diagnostic algorithms. Lead tactics. Draft Russian recommendations. Part 2. *Medical News of North Caucasus.* 2016;11(2);issue 2:239–263. doi: 10.14300/mnnc.2016.11050. (in Russian)
6. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Physicians for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision). *Medical News of North Caucasus.* 2018;13(1.2):137–209. doi: 10.14300/mnnc.2018.13037. (in Russian)
7. Kim S.T., Brinjikji W., Lehman V.T. Association between carotid artery tortuosity and carotid dissection: a case – control study. *J Neurosurg Sci.* 2018;62(4):413–417. doi: 10.23736/S0390-5616.16.03790-5
8. Del Corso L., Moruzzo D., Conte B. Tortuosity, kinking, and coiling of the carotid artery: expression of atherosclerosis or aging? *Angiology.* 1998;49(5):361–371. doi: 10.1177/000331979804900505
9. Saba L., Argiolas G.M., Sumer S. Association between internal carotid artery dissection and arterial tortuosity. *Neuroradiology.* 2015;57(2):149–153. doi: 10.1007/s00234-014-1436-x
10. Welby J.P., Kim S.T., Carr C.M. Carotid artery tortuosity is associated with connective tissue diseases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(10):1738–1743. doi: 10.3174/ajnr.A6218
11. Wang L., Zhao F., Wang D. Pressure drop in tortuosity/kinking of the internal carotid artery: simulation and clinical investigation. *BioMed Res Int.* 2016;2428970. doi: 10.1155/2016/2428970
12. Morris S.A., Orbach D.B., Geva T. Increased vertebral artery tortuosity index is associated with adverse outcomes in children and young adults with connective tissue disorders. *Circulation.* 2011;124(4):388–396. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990549



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.5.005>  
УДК 616.12-008.046-092+616.379-008.64



Ефремова Л.С. ✉, Васильева Л.В., Гостева Е.В.  
Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,  
Воронеж, Россия

## Связь альдостерона, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и фактора некроза опухоли-альфа с ремоделированием миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Ефремова Л.С. – проведение исследования, написание текста, редактирование статьи; Васильева Л.В. – дизайн, редактирование текста и утверждение финального варианта статьи; Гостева Е.В. – редактирование текста и утверждение финального варианта статьи.

Подана: 01.07.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: ljudmilarogowa@yandex.ru

### Резюме

**Цель.** Изучить связь альдостерона (АЛ), тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) с ремоделированием миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) и сахарным диабетом (СД).

**Материалы и методы.** Обследовано 76 пациентов, 40 мужчин (52,6%) и 36 женщин (47,4%), от 46 до 73 лет с диагнозом СД и ХСНунФВ (ФВ 41–49%), с I и II функциональным классом ХСН по NYHA. Контрольную группу составили 16 человек. Пациентам проведены ЭхоКГ, определение сыровоточных уровней АЛ, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  методом ИФА. Пациенты разделены на 2 группы: 1-я – лица с ХСНунФВ и СД, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), – 37 человек (48,7%); 2-я – пациенты с ХСНунФВ и СД – 39 человек (51,3%). Для статистического анализа использовалась программа Statistica 10.0. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Выявлено значимое повышение объемных и индексных показателей левого желудочка (ЛЖ) и левого предсердия (ЛП) у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й: КДО ЛЖ на 15,2%, КСО ЛЖ на 13,5%, ОЛП на 14,6%, ИММ ЛЖ на 19,8%, ИОЛП на 16,1% ( $p < 0,05$ ). Установлено ремоделирование миокарда: концентрическая гипертрофия – в 1-й группе 13,5%, во 2-й группе 56,4%; концентрическое ремоделирование ЛЖ – в 1-й группе 21,6%, во 2-й группе 38,5%; эксцентрическая гипертрофия – в 1-й группе 64,9%, во 2-й группе 5,1%. Сыровоточные уровни АЛ, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  пациентов 1-й группы превышали таковые пациентов 2-й группы: АЛ – в 1,6 раза, ТИМП-1 – в 1,9 раза, ФНО- $\alpha$  – в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** У пациентов с СД и ХСНунФВ, перенесших ИМ, преобладает эксцентрический тип ремоделирования ЛЖ, а значения объемных и индексных показателей ЛЖ и ЛП выше по сравнению с пациентами с СД и ХСНунФВ, у которых, кроме того,

преобладают концентрические типы ремоделирования ЛЖ. Лица с СД и ХСНунФВ, перенесшие ИМ, имеют и более высокие сывороточные уровни АЛ, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$ , поэтому динамика этих биомаркеров может быть использована для диагностики прогрессирования ХСНунФВ у пациентов с СД.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, альдостерон, ТИМП-1, ФНО- $\alpha$ , ремоделирование, инфаркт миокарда

---

Efremova L. ✉, Vasilieva L., Gosteva E.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

## Relationship of Aldosterone, Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 and Tumor Necrosis Factor-Alpha with Myocardial Remodeling in Patients with Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Efremova L. – research conducting, text writing, text editing; Vasilieva L. – design, text editing and final version approval; Gosteva E. – text editing and final version approval.

Submitted: 01.07.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: ljudmilarogowa@yandex.ru

### Abstract

---

**Purpose.** To study the relationship of aldosterone (AL), TIMP-1 and TNF- $\alpha$  with myocardial remodeling in patients with chronic heart failure with moderately reduced ejection fraction (HFmrEF) and diabetes mellitus (DM).

**Materials and methods.** A total of 76 patients were examined, including 40 men (52.6%) and 36 women (47.4%), aged between 46 and 73 years and diagnosed with DM and HFmrEF (EF=41–49%), and with NYHA functional class I and II HF. The control group consisted of 16 subjects. Patients underwent ECHO-KG, determination of serum levels of AL, TIMP-1 and TNF- $\alpha$  by ELISA. Patients were divided into 2 groups: group 1 – patients with HFmrEF and DM after myocardial infarction (MI), 37 subjects (48.7%), group 2 – patients with HFmrEF and DM, 39 subjects (51.3%). For statistical analysis the software Statistica 10.0 was used. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** A significant increase in volumetric and index parameters of the left ventricle (LV) and left atrium (LA) was revealed in group 1 patients compared with group 2: LV EDV by 15.2%, LV ESV by 13.5%, VLP by 14.6%, LVMI by 19.8%, and LAVI by 16.1% ( $p < 0.05$ ). Myocardial remodeling was revealed: concentric hypertrophy – 13.5% in group 1, and 56.4% in group 2; concentric LV remodeling – 21.6% in group 1, and 38.5% in group 2; eccentric hypertrophy – 64.9% in group 1, and 5.1% in group 2. Serum levels of AL, TIMP-1 and TNF- $\alpha$  in group 1 patients exceeded those in group 2: AL by 1.6 times, TIMP-1 by 1.9 times, and TNF- $\alpha$  by 2.4 times ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** In patients with diabetes and chronic heart failure who underwent myocardial infarction, the eccentric type of LV remodeling was prevalent, whereas the



values of volumetric and index parameters of the left ventricle and left ventricle are higher if compared to patients with diabetes and chronic heart failure, in whom, moreover, concentric types of LV remodeling were prevalent. Patients with diabetes and chronic heart failure who underwent MI also had higher serum levels of AL, TIMP-1 and TNF- $\alpha$ , so the dynamics of these biomarkers could be used to diagnose the progression of chronic heart failure in patients with diabetes.

**Keywords:** chronic heart failure, diabetes mellitus, aldosterone, TIMP-1, TNF- $\alpha$ , remodeling, myocardial infarction

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета (СД) является сложной коморбидной патологией с высоким сердечно-сосудистым риском [1]. СД значительно отягощает течение ХСН, одновременно являясь фактором риска ее развития. И ХСН, и СД оказывают негативное влияние на функцию миокарда, приводя в конечном итоге к ремоделированию миокарда, нарушению наполнения левого желудочка и прогрессированию ХСН [2].

В патогенезе ХСН и СД одним из основных механизмов развития ремоделирования миокарда является повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), приводящее к гиперпродукции альдостерона и, как следствие, к нарушению водного и минерального обмена, усилению эндотелиальной дисфункции, развитию фиброза миокарда и ремоделированию миокарда [3]. Важную роль в развитии ремоделирования миокарда при прогрессировании ХСН и СД играет инфламейджинг, который сопровождается усилением выработки провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ). Гиперпродукция ФНО- $\alpha$  приводит к активации матриксных металлопротеиназ (ММП) и к нарушению баланса между выработкой ММП и их тканевых ингибиторов (ТИМП-1). Вследствие активации ММП происходит повышение активности ТИМП-1, что способствует нарушению структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса, усилению коллагенообразования, развитию фиброза миокарда и ремоделированию миокарда [4].

Прогрессирование ХСН и развитие сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, приводит к дальнейшему повышению активации альдостерона, усилению провоспалительных и профибротических процессов в миокарде с последующим формированием постинфарктного фиброза миокарда и ремоделирования миокарда [5]. Патофизиологические процессы ремоделирования миокарда вызывают изменения структурных и функциональных показателей сердца, определяемых при ЭхоКГ-исследовании. Поэтому изучение взаимосвязи сывороточного содержания альдостерона, ТИМП-1, ФНО- $\alpha$  и процессов ремоделирования миокарда может быть полезно для диагностики прогрессирования ХСН у пациентов с СД. Интерес представляет изучение этих взаимосвязей у пациентов с СД и ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) левого желудочка, так как литературные сведения по этой теме немногочисленны.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  на процессы ремоделирования миокарда при прогрессировании ХСНунФВ у пациентов с СД.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 76 пациентов, 40 мужчин (52,6%) и 36 женщин (47,4%), с диагнозом ХСН и СД в возрасте от 46 до 73 лет (средний возраст  $64,0 \pm 4$  года). По классификации NYHA с помощью теста с 6-минутной ходьбой ХСН I ФК диагностирована у 32 человек (42,1%), II ФК – у 44 пациентов (57,9%). У всех включенных в исследование пациентов имелся СД 2-го типа в стадии компенсации. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – лица с ХСНунФВ и СД, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), 37 человек (48,7%); 2-я группа – лица с ХСНунФВ и СД, 39 человек (51,3%). Обе группы сопоставимы по клиническим, демографическим признакам и другим показателям. Контрольную группу составили 16 человек, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемыми лицами, без клинических и лабораторных проявлений ХСН и СД. У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследование являлись возраст старше 18 лет, наличие подтвержденных диагнозов ХСН I, II ФК и СД 2-го типа, умеренно сниженная фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭхоКГ (ФВ ЛЖ 41–49%), а также перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе давностью более 6 месяцев. Критериями исключения являлись наличие острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда в анамнезе давностью менее 6 месяцев, ХСН III, IV ФК по классификации NYHA, сохраненная ФВ ЛЖ (равная 50% и выше) и сниженная ФВ ЛЖ (равная 40% и ниже) по данным ЭхоКГ, наличие острых инфекционных заболеваний, алкоголизма, психических заболеваний. Всем пациентам, включенным в исследование, проведены: общеклиническое обследование, ЭхоКГ, биохимическое исследование крови с определением показателей углеводного и липидного обмена. Определение сывороточных концентраций альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  проводилось методом ИФА с помощью коммерческой тест-системы «Aldosteron EIA, Diagnostic Systems Laboratories» (США) – для альдостерона, «Cloud-Clone Corp.» (Китай) – для ТИМП-1, «Вектор-Бест» (Россия) – для ФНО- $\alpha$ . Референсные значения: альдостерона – 40–160 пг/мл, ТИМП-1 – 720–830 нг/мл, ФНО- $\alpha$  – 0–8,1 пг/мл. Эхокардиографию проводили на сканере MyLab 70 (Esaote, Италия) по стандартному протоколу. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.0. Количественные признаки описывали как медиану и интерквартильные интервалы (Me [Q25; Q75]). Для анализа количественных данных использовались методы параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (критерии Манна – Уитни) статистики. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Для выявления структурно-функциональных изменений сердца у пациентов с СД и ХСНунФВ при развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ, изучены показатели ЭхоКГ у пациентов 1-й группы с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ (37 чел., 48,7%), и у пациентов 2-й группы с ХСНунФВ и СД (39 чел., 51,3%). Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели ЭхоКГ пациентов с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, и пациентов с ХСНунФВ и СД (Ме [Q25; Q75])

Table 1

Echocardiographic parameters of patients with HFmrEF and DM who underwent MI, and of patients with HFmrEF and DM (Ме [Q25; Q75])

Показатель, единицы измерения	1-я группа (ХСН + СД + ИМ), n=37 (48,7%)	2-я группа (ХСН + СД), n=39 (51,3%)	Контрольная группа, n=16
ФВ ЛЖ (Simpson), %	44 (41; 47)	47 (43; 49)	62 (58; 64)
КДО ЛЖ, мл	159 (104; 206) <sup>#</sup>	138 (102; 184) <sup>*</sup>	114 (92; 127)
КСО ЛЖ, мл	84 (61; 114) <sup>#</sup>	74 (58; 103) <sup>*</sup>	45 (38; 57)
МЖП, мм	12 (10; 14)	13 (12; 15)	10 (8; 11)
ЭС ЛЖ, мм	12 (10; 13)	12 (10; 14)	9 (8; 10)
ОТС ЛЖ, см	0,47 (0,44; 0,51) <sup>#</sup>	0,51 (0,45; 0,55) <sup>*</sup>	0,36 (0,33; 0,41)
ДД ЛЖ, Е/А	0,69 (0,58; 0,86)	0,71 (0,62; 1,14)	1,36 (1,1; 1,82)
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	151 (112; 195) <sup>#</sup>	126 (105; 162) <sup>*</sup>	85 (65; 108)
ОЛП, мл	63,5 (51,5; 72,4) <sup>#</sup>	55,4 (42,0; 62,7) <sup>*</sup>	43,8 (23,6; 56,8)
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	48,2 (39,0; 58,0) <sup>#</sup>	41,5 (36,0; 45,0) <sup>*</sup>	23,6 (19,8; 27,4)

Примечания: \* p&lt;0,05 по сравнению с контрольной группой; # p&lt;0,05 между 1-й и 2-й группами.

В результате ЭхоКГ-исследования выявлено достоверное повышение объемных показателей левого желудочка (ЛЖ) и левого предсердия (ЛП) у пациентов обеих групп по сравнению с контрольной группой, а также достоверное повышение этих показателей у пациентов 1-й группы, включающей лиц с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, по сравнению со 2-й группой, включающей пациентов с ХСНунФВ и СД: конечно-диастолического объема ЛЖ (КДО ЛЖ) – на 15,2%, конечно-систолического объема ЛЖ (КСО ЛЖ) – на 13,5%, объема левого предсердия (ОЛП) – на 14,6% (p<0,05). Линейные размеры левых отделов сердца и значения массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) были больше у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й, однако они не достигли порога статистической значимости (p=0,06). Значения индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) и индекса объема левого предсердия (ИОЛП) в обеих группах пациентов достоверно превышали таковые в контрольной группе, и они были достоверно выше у лиц 1-й группы по сравнению со 2-й группой: ИММ ЛЖ – на 19,8%, ИОЛП – на 16,1% (p<0,05). Показатель относительной толщины стенки (ОТС ЛЖ) в обеих группах пациентов достоверно превышал таковой в контрольной группе; у пациентов 1-й группы он был достоверно ниже, чем у пациентов 2-й. Ремоделирование миокарда ЛЖ было выявлено у всех лиц: по типу концентрической гипертрофии в 1-й группе – 13,5% (5 чел.), во 2-й группе – 56,4% (22 чел.); по типу концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ в 1-й группе – у 21,6% (8 чел.), во 2-й группе – у 38,5% (15 чел.); по типу эксцентрической гипертрофии в 1-й группе – у 64,9% (24 чел.), во 2-й группе – у 5,1% (2 чел.). У всех пациентов выявлено нарушение диастолической функции ЛЖ: по типу замедленной релаксации – у 68,4% (52 чел.), по псевдонормальному типу – у 31,6% (24 чел.).

Для выявления динамики сывороточных уровней альдостерона, ТИМП-1 и ФНО-α проведено исследование содержания этих биомаркеров у пациентов с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, и пациентов с ХСНунФВ и СД. Результаты представлены в табл. 2.

**Таблица 2**

**Содержание биомаркеров в сыворотке крови пациентов с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, и пациентов с ХСНунФВ и СД**

**Table 2**

**Biomarkers content in blood serum of patients with HFmrEF and DM who underwent MI, and patients with HFmrEF and DM**

Показатель	1-я группа (ХСН + СД + ИМ), n=37 (48,7%)	2-я группа (ХСН + СД), n=39 (51,3%)	Контрольная группа, n=16
Альдостерон, пг/мл	281,3 (219,4–298,3)**	172,5 (156,4–219,5)*	126,4 (101,3–153,8)
ТИМП-1, нг/мл	2428,3 (1762,3–2429,5)**	1291,5 (941,8–1828,3)*	738,8 (641,6–863,4)
ФНО-α, пг/мл	61,4 (39,5–68,3)**	24,9 (13,2–41,4)*	6,8 (2,6–11,4)

Примечания: \* p<0,05 по сравнению с контрольной группой; \*\* p<0,05 между 1-й и 2-й группами.

При изучении сывороточных уровней альдостерона, ТИМП-1 и ФНО-α было выявлено достоверное повышение содержания этих биомаркеров у пациентов обеих групп по сравнению с контрольной группой: уровень альдостерона – в 1,3 раза выше, уровень ТИМП-1 – в 1,7 раза выше, а уровень ФНО-α – в 3,6 раза выше, чем в группе контроля. Выявлено достоверное повышение содержания этих биомаркеров у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы: уровень альдостерона – в 1,6 раза выше, уровень ТИМП-1 – в 1,9 раза выше, уровень ФНО-α – в 2,4 раза выше, чем во 2-й группе.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН и СД тесно взаимосвязано с процессами нейрогуморальной активации, развитием эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса, поддержанием хронического воспаления, нарушением метаболизма миокардиоцитов и изменением структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса, снижением чувствительности тканей к инсулину, повреждающим действием гипергликемии.

Повышение активности РААС приводит к усилению преобразования ангиотензина I в ангиотензин II, который, в свою очередь, обуславливает увеличение продукции альдостерона надпочечниками. Избыточная выработка альдостерона приводит к избыточной активации минералокортикоидных рецепторов в сердце, что способствует апоптозу кардиомиоцитов, стимулирует синтез коллагена с последующим развитием фиброза миокарда и его ремоделирования [6]. Повышенная концентрация альдостерона крови приводит к увеличению внутри- и внесосудистого объема жидкости, развитию эндотелиальной дисфункции и прогрессированию ХСН. Развитие инфаркта миокарда и формирование постинфарктной дисфункции миокарда сопровождается нейрогуморальной дисрегуляцией после ишемического повреждения и некроза, нарастанием активации РААС и гиперпродукции альдостерона, прогрессированием эндотелиальной дисфункции и фиброзированием миокарда [7]. При развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, происходит усиление иммуновоспалительных и профибротических процессов в миокарде, что приводит к повышению сывороточных уровней биомаркеров воспаления и фиброза, способствует формированию постинфарктного фиброза миокарда и ремоделирования миокарда [8]. В нашей работе выявлено достоверное



повышение сывороточного содержания альдостерона у пациентов с СД и ХСНунФВ ЛЖ по сравнению с контрольной группой в 1,3 раза, а также достоверное повышение уровня альдостерона у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы в 1,6 раза. Результаты данного исследования отражают повышение активности альдостероновой системы при прогрессировании ХСН и при возникновении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что приводит к формированию фиброза миокарда и его ремоделированию.

Усиление профибротических и провоспалительных процессов в миокарде при прогрессировании ХСН вызывает повышение сывороточного содержания ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  у пациентов с СД и ХСНунФВ ЛЖ. Повышенная продукция ТИМП-1 развивается в ответ на увеличение выработки ММП, вызывающих деструкцию коллагена внеклеточного матрикса. ТИМП-1, ингибируя ММП, способствует усилению синтеза коллагена и его накоплению во внеклеточном матриксе с последующим развитием фиброза миокарда и ремоделированием миокарда [9]. Усиление профибротических процессов при формировании постинфарктного фиброза миокарда сопровождается существенным повышением уровня ТИМП-1 в сыворотке крови пациентов [10]. При СД гипергликемия оказывает повреждающее действие на метаболизм и функцию кардиомиоцитов и клеток эндотелия, способствует усугублению эндотелиальной дисфункции, поэтому сывороточные уровни ТИМП-1 у лиц с СД более высокие, чем у лиц без СД. Свойственные сахарному диабету гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность потенцируют процессы фиброза во внеклеточном матриксе [11]. В нашем исследовании выявлено повышение сывороточного уровня ТИМП-1 у пациентов с ХСНунФВ ЛЖ и СД по сравнению с контрольной группой в 1,7 раза. В 1-й группе установлено достоверное повышение уровня ТИМП-1 по сравнению со 2-й группой в 1,9 раза, что свидетельствует о нарастании постинфарктных фиброзных изменений в миокарде. Динамика биомаркера ТИМП-1 обусловлена нарастанием процессов фиброза и ремоделированием миокарда у лиц с ХСНунФВ ЛЖ и СД при прогрессировании ХСН и возникновении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Регуляция выработки ТИМП-1 тесно взаимосвязана с экспрессией ФНО- $\alpha$ . Повышение продукции ФНО- $\alpha$ , поддерживаемое хроническим воспалением у пациентов с ХСН и СД, приводит к увеличению выработки ММП и, как следствие, к гиперпродукции ТИМП-1 и развитию в дальнейшем фиброза миокарда и его ремоделирования [4]. Повышенный уровень ФНО- $\alpha$  является причиной апоптоза эндотелия сосудов, инактивации оксида азота в эндотелии и усугубления эндотелиальной дисфункции, способствует образованию свободных радикалов и развитию оксидативного стресса [12]. Гиперпродукция ФНО- $\alpha$  при СД способствует липидной инфильтрации сосудистой стенки на фоне гипергликемии и оксидативного стресса, росту атероматозных бляшек, прогрессированию атеросклероза и развитию в дальнейшем сосудистых осложнений. Повышенный уровень ФНО- $\alpha$  индуцирует процесс апоптоза кардиомиоцитов, приводящий к нарушению сократительной функции миокарда и прогрессированию ХСН [13]. В нашем исследовании выявлено возрастание сывороточных уровней ФНО- $\alpha$  у пациентов с СД и ХСНунФВ ЛЖ по сравнению с контрольной группой в 3,6 раза. В 1-й группе сывороточный уровень ФНО- $\alpha$  превышал таковой во 2-й группе в 2,4 раза, что обусловлено усилением иммуновоспалительных процессов при развитии постинфарктного фиброза миокарда у пациентов с ХСНунФВ и СД.

Полученные данные о динамике этого биомаркера показывают нарастание инфлаемиджинга по мере прогрессирования ХСН с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда.

Таким образом, у пациентов с СД и ХСНунФВ ЛЖ при прогрессировании ХСН и сердечно-сосудистых осложнениях определяются повышенные сывороточные уровни альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$ , что тесно взаимосвязано со структурой и функцией миокарда и ремоделированием миокарда.

По данным исследований последних лет, у лиц с ХСНунФВ повышены значения объемных показателей ЛЖ и ИММ ЛЖ, а СД и инсулинорезистентность ассоциированы с увеличением ММ ЛЖ и ОТС ЛЖ и предрасполагают к развитию концентрических вариантов ремоделирования ЛЖ [14]. В результате нашего исследования у всех пациентов выявлено ремоделирование ЛЖ с достоверным увеличением КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ИММ ЛЖ, ИОЛП по сравнению с контрольной группой, а также достоверное повышение этих показателей в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й. В группе с СД и ХСНунФВ основными типами ремоделирования были концентрическая гипертрофия (56,4%) и концентрическое ремоделирование ЛЖ (38,4%). В группе лиц с СД и ХСНунФВ ЛЖ, перенесших ИМ, чаще выявлялась эксцентрическая гипертрофия (64,9%), а пациентов с концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием ЛЖ было существенно меньше (соответственно 13,5% и 21,6%). Ремоделирование миокарда и коронарных сосудов приводит к нарушению диастолической функции ЛЖ [15]. В нашей работе диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена у всех пациентов, по типу замедленной релаксации – у 68,4%, по псевдонормальному типу – у 31,6%. Величина ИОЛП расценивается как маркер хронического ремоделирования ЛП, является косвенным критерием давления наполнения ЛЖ и коррелирует с другими ЭхоКГ-показателями диастолической функции ЛЖ [16]. Выявленное в нашем исследовании у пациентов обеих групп достоверное увеличение ИОЛП по сравнению с контрольной группой обусловлено нарастанием перегрузки ЛП, которая больше выражена у лиц с СД и ХСНунФВ, перенесших ИМ, поэтому значения ИОЛП у пациентов 1-й группы достоверно превышают таковые во 2-й группе. Установленная динамика объемных и индексных показателей левых отделов сердца является результатом прогрессирования ремоделирования миокарда у пациентов с СД и ХСНунФВ при развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, результаты ЭхоКГ-исследования пациентов отражают углубление структурных и функциональных нарушений в ремоделированном миокарде при прогрессировании ХСН и тесно взаимосвязаны с нарастанием уровня биомаркеров в сыворотке крови пациентов с ХСНунФВ и СД. Такая взаимосвязь структурно-функциональных нарушений миокарда и ремоделирования миокарда с сывороточными уровнями альдостерона, ТИМП-1 и ФНО- $\alpha$  может быть использована для диагностики прогрессирования ХСНунФВ ЛЖ у пациентов с СД.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Ремоделирование миокарда у пациентов с ХСНунФВ ЛЖ и СД обусловлено прогрессированием нейрогуморальной активации, инфлаемиджинга, нарушением состояния внеклеточного матрикса с развитием фиброза миокарда. Эти процессы сопровождаются повышением сывороточных уровней АЛ, ТИМП-1, ФНО- $\alpha$ .

2. При ЭхоКГ-исследовании признаками ремоделирования миокарда у пациентов с СД и ХСНунФВ являются увеличение объемных и индексных показателей ЛЖ и ЛП, преобладание концентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования ЛЖ, нарушение диастолической функции ЛЖ. У пациентов, перенесших ИМ, отмечаются значимо большие объемные и индексные показатели левых отделов сердца, а также преобладание эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ.
3. У пациентов с ХСНунФВ и СД, перенесших ИМ, отмечаются достоверно большие значения сывороточных уровней АЛ, ТИМП-1, ФНО- $\alpha$  по сравнению с пациентами с ХСНунФВ и СД, поэтому динамика этих биомаркеров может быть использована для диагностики прогрессирования ХСНунФВ у лиц с СД.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):40–83. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083. (in Russian)
2. Mamedov M.N., Bondarenko I.Z., Mareev Y.V., Kanorskii S.G., Khalimov Yu.Sh., Agafonov P.V. New statement on chronic heart failure in patients with diabetes mellitus of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: comments of Russian experts. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2018;20:43–50. doi: 10.24412/2311-1623-2018-20-43-50. (in Russian)
3. Obrezan A.G., Kulikov N.V. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. *Russ J Cardiol*. 2017;9(149):83–92. Available at: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-83-92>. (in Russian)
4. Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2016;2:11–22. doi: 10.14427/jipai.2016.2.23. (in Russian)
5. Gosteva E.V., Vasilieva L.V., Osipova O.A., Starodubtseva I.A., Suslova E.Yu. Assessment of the impact of pharmacotherapy on the structural and functional heart indices in patients with chronic heart failure with middle range ejection fraction taking into account comorbid pathology. *Therapy*. 2021;1(43):39–46. Available at: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.1.39-46>. (in Russian)
6. Miklishanskaya S.V., Mazur N.A., Shestakova N.V. Mechanisms for the formation myocardial fibrosis in norm and in certain cardiovascular diseases, how to diagnose it. *Medical Council*. 2017;12:75–81. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-75-81>. (in Russian)
7. Kashtalov V.V., Sedykh D.Yu., Barbarash O.L. Antagonists of mineralocorticoid receptors in the treatment of patients with post-infarcted heart failure: the role of eplerenone. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):51–55. doi: 10.26442/20751753.2019.1.190260. (in Russian)
8. Efremova L.S., Vasilieva L.V., Gosteva E.V. Significance of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 and tumor necrosis factor-alpha for diagnosing the progression of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus. *Medical Almanac*. 2021;4(69):48–54. (in Russian)
9. Myasoedova E.I. The content of matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor in patients with ischemic cardiomyopathy. *Journal of new medical technologies*. 2016;23(4):50–53. doi: 10.12737/23850. (in Russian)
10. Pecherina T.B., Barbarash O.L. Clinical and prognostic significance of matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(2):84–94. doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94. (in Russian)
11. Belenkov Y.N., Privalova E.V., Iusupova A.O., Zhito A.V. Markers of Vascular Wall Fibrosis Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 in Patients with Ischemic Heart Disease with and without Concomitant Type-2 Diabetes Mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;59(5):61–66. Available at: <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.5.10258>. (in Russian)
12. Khazova E.V., Bulashova O.V., Oslopov V.N., Malkova M.I., Zaplatova D.A., Kolpakova E.A., Gazizianova V.M. Tumor necrosis factor  $\alpha$  – systemic marker of inflammation in heart failure patients. *Practical medicine*. 2017;2(103):24–27. (in Russian)
13. Topolyanskaya S.V. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Age-Related Pathologies. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(6):414–421. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421. (in Russian)
14. Lebedev D.A., Lyasnikova E.A., Vasilyeva A.A., Vasilyeva E.Yu., Babenko A.Yu., Shlyakhto E.V. Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3967. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3967. (in Russian)
15. Dushina A.G., Lopina E.A., Libis R.A. Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(2):7–11. Available at: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-7-11>. (in Russian)
16. Drapkina O.M., Dzhoieva O.N. Modern echocardiographic criteria for heart failure with preserved ejection fraction: not only diastolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2454. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2454. (in Russian)



Колоцей Л.В. ✉, Горчакова О.В., Снежицкий В.А.  
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

## Значение полиморфизма G84A гена нейрональной синтазы оксида азота в развитии лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка, подготовка текста рукописи – Колоцей Л.В.; выполнение молекулярно-генетических методов исследования, редактирование текста – Горчакова О.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование текста – Снежицкий В.А.

Подана: 18.05.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: lkolotsey@mail.ru

### Резюме

**Цель.** Оценить взаимосвязь полиморфизма G84A гена нейрональной NO-синтазы (NOS1) с уровнем нейрональной NO-синтазы плазмы крови и электрокардиографическими показателями реполяризации желудочков, а также риском развития лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT) на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

**Материалы и методы.** В исследование включено 100 пациентов: из них 75 человек (основная группа) – с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца, принимавших антиаритмические препараты III класса (амиодарон либо соталол), и 25 (контрольная группа) – с хроническими формами ИБС и/или АГ без анамнеза нарушений ритма сердца. В зависимости от наличия или отсутствия лекарственно-индуцированного СУИ QT пациенты, принимавшие антиаритмические препараты, были разделены на 2 группы – «СУИ QT» (n=45) и «Без СУИ QT» (n=30). Всем пациентам проводились инструментальные, лабораторные и молекулярно-генетические исследования, в том числе определение полиморфизма G84A гена NOS1 с помощью методики полимеразной цепной реакции. Распределение аллелей и генотипов в исследуемых группах пациентов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

**Результаты.** У пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT достоверно чаще встречалась рецессивная аллель А полиморфизма G84A гена NOS1 (42,39%) по сравнению с пациентами без СУИ QT (21,67%,  $p = 0,013$ ), а также участниками контрольной группы (22%,  $p = 0,015$ ). Пациенты с генотипом AA характеризовались достоверно более низким уровнем нейрональной NO-синтазы плазмы крови ( $p = 0,045$ ), а также увеличением продолжительности скорректированных интервалов QT, JT и их дисперсии ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с генотипом GG. Риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса ассоциирован с наличием генотипа AA (OR=1,74, 95% ДИ 1,13–2,71) и аллели А (OR=1,66, 95% ДИ 1,24–2,22) полиморфизма G84A гена NOS1.



**Выводы.** Установлено статистически значимое преобладание рецессивной аллели А полиморфного варианта G84A гена NOS1 у пациентов с СУИ QT по сравнению с пациентами без СУИ QT и контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Пациенты с наличием рецессивной аллели А и гомозиготного генотипа AA полиморфизма G84A гена NOS1 имеют повышенный риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT, вызываемого приемом антиаритмических препаратов III класса, что может учитываться при дифференцированной терапии пациентов с нарушениями ритма сердца.

**Ключевые слова:** лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT, нейрональная NO-синтаза, генетический полиморфизм G84A, антиаритмические препараты III класса

Liudmila V. Kalatsei ✉, Olga V. Gorchakova, Victor A. Snezhitskiy  
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

## Significance of G84A Polymorphism of Neuronal Nitric Oxide Synthase Gene in the Development of Drug-Induced Long QT Syndrome

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** study concept and design, material collection and statistical analysis, text writing – Liudmila V. Kalatsei; molecular genetic research methods, text editing – Olga V. Gorchakova; study concept and design, text editing – Victor A. Snezhitskiy.

Submitted: 18.05.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: lkolotsey@mail.ru

### Abstract

**Purpose.** To evaluate the relationship of neuronal NO synthase (NOS1) gene G84A polymorphism with plasma neuronal NO synthase levels and electrocardiographic parameters of ventricular repolarization as well as with the risk of drug-induced prolonged QT syndrome (LQTS) against the background of class III antiarrhythmic drugs.

**Materials and methods.** A total of 100 patients were included in the study: 75 of them (the main group) had coronary artery disease (CAD) and/or arterial hypertension (AH) and heart rhythm disturbances and were administered class III antiarrhythmic drugs (amiodarone or sotalol), and 25 (the control group) had chronic forms of CAD and/or hypertension without history of cardiac arrhythmias. Depending on presence or absence of drug-induced LQTS, patients taking antiarrhythmic drugs were divided into 2 groups: LQTS group ( $n=45$ ) and Non-LQTS group ( $n=30$ ). All patients underwent instrumental, laboratory and molecular genetic testing, including NOS1 gene G84A polymorphism using the polymerase chain reaction technique. The distribution of alleles and genotypes in the studied groups corresponded to the Hardy – Weinberg equilibrium ( $p > 0.05$ ).

**Results.** Recessive A allele of NOS1 gene G84A polymorphism was significantly more common in patients with drug-induced LQTS (42.39%) if compared with patients without drug-induced LQTS (21.67%,  $p=0.013$ ), as well as with control group patients (22%,  $p=0.015$ ). Patients with AA genotype were characterized by a significantly lower

level of neuronal plasma NO synthase ( $p=0.045$ ), as well as by an increase in duration of corrected QT and JT intervals and their dispersion ( $p<0.05$ ) if compared with patients with GG genotype. The risk of drug-induced LQTS while taking class III antiarrhythmic drugs is associated with the presence of AA genotype (RR=1.74, 95% CI 1.13–2.71) and A allele (RR=1.66, 95% CI 1.24–2.22) of the G84A polymorphism of the NOS1 gene.

**Conclusions.** A statistically significant predominance of the recessive allele A of the G84A polymorphic variant of the NOS1 gene was found in patients with LQTS compared with patients without LQTS and patients of control group ( $p<0.05$ ). Patients with recessive A allele and homozygous genotype AA of NOS1 gene G84A polymorphism have an increased risk of developing drug-induced LQTS caused by class III antiarrhythmic drugs, which can be taken into account in differentiated therapy of patients with cardiac arrhythmias.

**Keywords:** drug-induced long QT syndrome, neuronal NO synthase, genetic polymorphism G84A, class III antiarrhythmic drugs

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT) – это потенциально жизнеугрожающая каналопатия, сопровождающаяся удлинением интервала QT на 12-канальной ЭКГ, синкопальными состояниями и высоким риском внезапной сердечной смерти вследствие развития полиморфных желудочковых нарушений ритма, в том числе желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» [1, 2]. По своей этиологии СУИ QT может быть как врожденным, так и приобретенным, причем последний наиболее часто обусловлен воздействием лекарственных препаратов [3]. В условиях кардиологического стационара самыми распространенными препаратами, способными вызывать удлинение интервала QT, являются антиаритмические препараты III класса по классификации M. Vaughan Williams (амиодарон и соталол) [3, 4].

Многочисленные клинические наблюдения показывают, что прием одних и тех же доз одинаковых антиаритмических препаратов по-разному отражается на продолжительности интервала QT и риске возникновения желудочковых нарушений ритма у разных пациентов. Так, по данным различных исследований, в европейских странах и Индии при назначении антиаритмических препаратов III класса удлинение интервала QT развивается в 1–5% случаев [3, 5, 6]. Согласно результатам А. Исмагилова и соавт., распространенность лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT в Российской Федерации составляет 7,5% среди стационарных пациентов и 9,2% среди амбулаторных пациентов [7]. В Республике Беларусь подобные статистические данные отсутствуют.

На сегодняшний день роль молекулярно-генетического компонента в патогенезе лекарственно-индуцированного СУИ QT не подлежит сомнению. Согласно концепции, разработанной D. Roden и соавт., у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT существует генетически запрограммированный низкий «резерв реполяризации», т. е. набор генетических мутаций, который не проявляется клинически до контакта с триггерным лекарственным препаратом [8, 9]. Пациенты с исходно низким «резервом реполяризации» сильнее подвержены риску удлинения интервала QT и развития полиморфной ЖТ при воздействии любых причинных факторов, в том числе лекарственных препаратов и электролитных нарушений [9].



Список возможных генов-кандидатов развития лекарственно-индуцированного СУИ QT достаточно обширен и включает не только довольно хорошо изученные гены, кодирующие белки, входящие в состав ионных каналов (KCNQ1, KCNH2, SCN5A и др.), но и гены многих метаболических и физиологических систем, в том числе и системы синтеза оксида азота (NO) [2, 4, 10].

NO – это уникальная молекула, участвующая в широком спектре биологических функций, обеспечивающая нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы в физиологических условиях и ее адаптацию в условиях патологии [10–12]. Образование молекулы NO осуществляется из аминокислоты L-аргинина с образованием L-цитруллина при участии ферментов NO-синтаз [11]. К настоящему времени описано три таких фермента: нейрональная NO-синтаза (NOS1), индуцибельная (макрофагальная) NO-синтаза (NOS2) и эндотелиальная NO-синтаза (NOS3) [10].

В 1999 г. Ху и соавт. обнаружили, что NOS1 экспрессируется не только в головном мозге, но и в миокарде и регулирует обратный захват ионов кальция саркоплазматической  $Ca^{2+}$ -АТФазой [13]. Известно, что нарушения внутриклеточного гомеостаза кальция играют важную роль в развитии желудочковых нарушений ритма. Основным каналом высвобождения ионов кальция из саркоплазматического ретикулума в кардиомиоцитах является рианодинорный рецептор-2 (RyR2) [14]. Нейрональная NO-синтаза отвечает за S-нитрозилирование кальциевого канала RyR2 [11, 14], а ее дефицит приводит к повышению уровня кальция и возникновению диастолических кальциевых волн. В свою очередь, кальциевые волны ассоциированы с возникновением ранних и отсроченных постдеполяризаций, которые на ЭКГ проявляются в виде удлинения интервала QT и создают потенциальный субстрат для развития полиморфной ЖТ [1, 4, 6].

Ген NOS1 расположен на длинном плече 12-й хромосомы (12q24.22) и включает в себя 33 экзона [15]. К настоящему времени известно более 100 полиморфизмов гена NOS1 [15]. Наиболее полно исследован полиморфизм в экзоне 1с промотора данного гена, проявляющийся заменой гуанина (G) на аденин (A) в 84-м положении нуклеотидной последовательности (rs41279104). По всей вероятности, эта замена вносит свой вклад в уменьшение экспрессии гена NOS1: генотип –84AA и аллель –84A связаны со сниженной на 30% *in vitro* и на 50% *in vivo* экспрессией нейрональной NO-синтазы, что может снижать эффективность реализации ее физиологических эффектов в миокарде [16].

В клинических исследованиях, посвященных изучению данного полиморфизма, наличие рецессивной аллели A было значимо ассоциировано с развитием ишемического инсульта [17], сахарного диабета 1-го типа [19], посттравматического гонартроза [20] и снижением вазодилатации при инфаркте миокарда [24]. Клинических исследований, посвященных взаимосвязи между лекарственно-индуцированным СУИ QT, желудочковыми нарушениями ритма и полиморфизмом G84A гена NOS1, к настоящему времени не проводилось, чем и обусловлена актуальность настоящего исследования.

Нами было высказано предположение о том, что нарушение образования и функций нейрональной NO-синтазы в результате появления функционального полиморфизма G84A в гене NOS1 может быть связано с патогенетическими механизмами развития лекарственно-индуцированного СУИ QT и ассоциировано с развитием желудочковых нарушений ритма у данной категории пациентов.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить взаимосвязь полиморфизма G84A гена NOS1 с уровнем нейрональной NO-синтазы плазмы крови и электрокардиографическими показателями реполяризации желудочков, а также риском развития лекарственно-индуцированного СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 100 пациентов: из них 75 человек (основная группа) – с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями ритма сердца, которые принимали антиаритмические препараты III класса (амиодарон либо соталол), и 25 (контрольная группа) – с хроническими формами ИБС и/или АГ без анамнеза нарушений ритма сердца.

Все пациенты, принимавшие антиаритмические препараты III класса, были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия удлинения интервала QT в ответ на прием антиаритмических препаратов. Первую группу («СУИ QT») составили 45 пациентов, из них 27 (60%) женщин и 18 (40%) мужчин, средний возраст –  $54,5 \pm 6,6$  года, у которых отмечалось лекарственно-индуцированное удлинение скорректированного интервала QT (Bazett) (свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин) на фоне приема антиаритмических препаратов III класса. Во вторую группу («Без СУИ QT») вошли 30 пациентов, из них 14 (46,6%) женщин и 16 (53,4%) мужчин, средний возраст –  $55,3 \pm 7,1$  года, без наличия лекарственно-индуцированного СУИ QT. В качестве группы контроля обследованы 25 пациентов с хроническими формами ИБС и/или АГ, из них 11 (44%) женщин и 14 (56%) мужчин, средний возраст –  $57,6 \pm 9,2$  года, без анамнеза нарушений ритма сердца и опыта приема антиаритмических препаратов.

В зависимости от наличия либо отсутствия неустойчивой полиморфной ЖТ по данным 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) на фоне антиаритмической терапии пациенты с лекарственно-индуцированным СУИ QT были дополнительно разделены на 2 подгруппы – «СУИ QT с полиморфной ЖТ» (12 человек) и «СУИ QT без полиморфной ЖТ» (33 человека).

Критериями исключения из исследования были: удлинение интервала QT свыше 450 мс у мужчин и свыше 470 мс у женщин до начала приема антиаритмических препаратов III класса; прием любых ЛС, кроме антиаритмических препаратов III класса (амиодарон или соталол), с подтвержденным либо вероятным риском ЖТ типа «пируэт», внесенных в базу «CredibleMeds»; прием антиаритмических препаратов III класса на амбулаторном этапе (менее 1 месяца до госпитализации в стационар); недавний острый инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование или коронарная ангиопластика (менее чем за 3 месяца до включения в исследование); гемодинамически значимое поражение коронарных артерий без эффективной реваскуляризации; гипертрофия левого желудочка (индекс Соколова – Лайона  $>35$  мм); увеличение продолжительности комплекса QRS  $\geq 100$  мс; постоянная и длительно персистирующая форма фибрилляции предсердий (ФП); 24 часа после восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП; нарушения атриовентрикулярного проведения (АВ-блокада второй и третьей степени); декомпенсированная патология эндокринной системы; активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии,



а также тяжелая соматическая патология с прогнозируемой продолжительностью жизни менее 1 года.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физикальные обследования, запись ЭКГ в 12 отведениях, 24-часовое ХМ-ЭКГ, а также определение концентрации NOS1 в плазме крови методом иммуноферментного анализа.

Молекулярно-генетические методы исследования включали в себя определение полиморфизма G84A гена NOS1 с помощью методики полимеразной цепной реакции. В качестве исследуемого материала для изучения полиморфизма использовали цельную венозную кровь. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-Экстран-1» («Синтол», РФ). Выявление каждого полиморфного варианта G84A гена NOS1 проводили с помощью соответствующего набора реактивов производства «Литех» (РФ). Амплификация ДНК проводилась на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия).

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Количественные данные, распределение которых являлось нормальным (гипотеза о нормальности распределения проверялась при помощи критериев Лиллиефорса и Шапиро – Уилка), приводились в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение. Если показатель был распределен по закону, отличному от нормального, то его описательные статистики были представлены как  $Me (Q1; Q3)$ , где  $Me$  – медиана,  $Q1, Q3$  – 1-й и 3-й квартили соответственно. Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи точного критерия Фишера и критерия  $\chi^2$  Пирсона. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Распределение аллелей и генотипов в исследуемых группах пациентов проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга и оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Для оценки ассоциации аллелей и генотипов с риском развития лекарственно-индуцированного СУИ QT рассчитывали относительный риск (ОР) с 95%-ым доверительным интервалом (95% ДИ).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты исследуемых групп на момент включения в исследование были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-нозологической характеристике (наличию и степени АГ, форме ИБС, наличию в анамнезе инфаркта миокарда, функциональному классу ХСН по классификации NYHA) (табл. 1).

Статистически значимые различия в частоте встречаемости нарушений сердечного ритма между первыми двумя группами пациентов и контрольной группой обусловлены критериями включения пациентов в данные группы.

Из антиаритмической терапии пациенты исследуемых групп получали амиодарон либо соталол. В группе «СУИ QT» амиодарон был назначен 29 (64,4%), а соталол –

**Таблица 1**  
**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов**  
**Table 1**  
**Clinical and anamnetic characteristics of patients**

Показатели	Критерии	Группа «СУИ QT» (n=45)	Группа «Без СУИ QT» (n=30)	Контрольная группа (n=25)	
Мужчины, n (%)		18 (40%)	16 (53,4%)	14 (56%)	
Возраст, лет (M±SD)		54,5±6,6	55,3±7,1	57,6±9,2	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)		29,3±4,9	29,9±3,9	29,5±4,2	
Курение, n (%)		10 (22,2%)	7 (23,3%)	7 (28%)	
АГ, n (%)	Нет АГ, n (%)	5 (11,1%)	2 (6,7%)	1 (4%)	
	1-я ст., n (%)	8 (17,8%)	8 (26,7%)	6 (24%)	
	2-я ст., n (%)	31 (68,9%)	18 (60%)	26 (68%)	
	3-я ст., n (%)	1 (2,2%)	2 (4,3%)	1 (4%)	
ИБС, n (%)	Нет ИБС, n (%)	5 (11,1%)	5 (16,7%)	2 (8%)	
	ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, n (%)	6 (13,3%)	3 (10%)	2 (8%)	
	Вазоспастическая стенокардия	4 (8,8%)	4 (12,5%)	3 (12%)	
	ССН	ФК I, n (%)	9 (20%)	7 (23,3%)	5 (20%)
		ФК II, n (%)	19 (42,2%)	10 (33,3%)	11 (44%)
		ФК III, n (%)	2 (4,4%)	1 (3,3%)	2 (8%)
ИМ в анамнезе, n (%)	7 (15,6%)	5 (16,7%)	5 (20%)		
ФК ХСН, n (%)	ФК 0, n (%)	2 (4,4%)	3 (10%)	1 (4%)	
	ФК I, n (%)	25 (55,6%)	14 (46,7%)	13 (52%)	
	ФК II, n (%)	15 (33,3%)	11 (36,7%)	10 (40%)	
	ФК III, n (%)	3 (6,7%)	2 (6,7%)	1 (4%)	
Нарушения ритма, n (%)	Пароксизмальная форма ФП, n (%)	12 (26,7%)*	7 (23,3%)*	–	
	Персистирующая форма ФП, n (%)	14 (31,1%)*	12 (40%)*	–	
	Частая ЖЭС, n (%)	16 (35,6%)*	12 (40%)*	–	
	Эпизоды неустойчивой монорморфной ЖТ, n (%)	14 (31,1%)*	8 (26,7%)*	–	
	Частая наджелудочковая экстрасистолия, n (%)	3 (6,7%)*	3 (10%)*	–	

Примечания: \* значение  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; СУИ QT – синдром удлиненного интервала QT; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССН – стабильная стенокардия напряжения; ФК – функциональный класс; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; ЖТ – желудочковая тахикардия; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия.

16 (35,6%) пациентам, что значимо не отличалось от показателей группы «Без СУИ QT», 20 пациентов (66,7%) из которой получали амиодарон, а 10 (33,3%) – соталол ( $p=0,865$ ).

Среднесуточные дозировки амиодарона в группе «СУИ QT» составили 339,1 (200; 462) мг, что не носило значимых различий с группой «Без СУИ QT» (315,1 (200; 416) мг,  $p=0,761$ ). Аналогичные особенности были выявлены и для соталола: 150,0 (150; 160) мг в группе «СУИ QT» против 144,8 (120; 160) мг в группе «Без СУИ QT»,  $p=0,726$ .

Процентное соотношение доли препаратов, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT, и общего количества применяемых ЛС составило 20,9 (14,3; 25) % в группе «СУИ QT» и 19,3 (14,3; 24,3) % в группе «Без СУИ QT» ( $p=0,711$ ).

**Таблица 2**

**Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма G84A гена NOS1 (абс./%)**

**Table 2**

**Distribution of genotypes and alleles frequencies of NOS1 gene G84A polymorphism (abs./%)**

Показатель	Частота (абс./%)	
	абс.	%
Генотип (n=100)		
GG	50	50
GA	39	39
AA	11	11
Аллель (n=200)		
G	139	69,5
A	61	30,5

Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму G84A гена NOS1 представлено в табл. 2. Так, установлено, что в исследуемой выборке доминантная аллель G встречалась в 69,5% случаев, а рецессивная аллель A – в 30,5% случаев. Распределение соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ( $\chi^2=0,64$ ,  $p=0,73$ ).

При изучении частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма G84A среди пациентов исследуемых групп (табл. 3) нами было установлено, что в группе пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT достоверно чаще встречалась рецессивная аллель A (42,39%) по сравнению с пациентами группы «Без СУИ QT» (21,67%,  $p=0,013$ ), а также контрольной группы (22%,  $p=0,015$ ). В группе пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT достоверно реже по сравнению с другими группами пациентов встречался генотип GG ( $p<0,05$ ), а также наблюдалась тенденция к более высокой встречаемости генотипов AA и GA, однако она не достигла критериев статистической значимости. Следует отметить, что у пациентов без наличия удлинения интервала QT и пациентов контрольной группы распределение частот

**Таблица 3**

**Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма G84A гена NOS1 по группам пациентов (абс./%)**

**Table 3**

**Distribution of genotypes and alleles frequencies of NOS1 gene G84A polymorphism by groups of patients (abs./%)**

Показатель	Частота (абс. и %)						p 1/2	p 1/3	p 2/3
	«СУИ QT» (n=45)		«Без СУИ QT» (n=30)		«Без ААТ» (n=25)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Генотип									
GG	16	33,33	19	63,33	15	60	0,017	0,022	0,960
GA	21	48,89	9	30	9	36	0,151	0,212	0,898
AA	8	17,78	2	6,67	1	4	0,298	0,143	0,949
Аллель									
G	51	57,61	47	78,33	39	78	0,013	0,015	0,811
A	39	42,39	13	21,67	11	22			
Соответствие равновесию Харди – Вайнберга	$\chi^2=0,19$ , $p=0,91$		$\chi^2=0,41$ , $p=0,82$		$\chi^2=0,06$ , $p=0,97$		-	-	-

**Таблица 4**  
**Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма G84A гена NOS1 среди пациентов группы «СУИ QT» с наличием и без наличия полиморфной ЖТ (абс./%)**  
**Table 4**  
**Distribution of genotypes and alleles frequencies of NOS1 gene G84A polymorphism among the patients of LQTS group with and without polymorphic VT (abs./%)**

Показатель	Частота (абс./%)				P
	Подгруппа «СУИ QT с полиморфной ЖТ» (n=12)		Подгруппа «СУИ QT без полиморфной ЖТ» (n=33)		
	абс.	%	абс.	%	
Генотип					
GG	3	25	13	39,39	0,213
GA	7	58,33	14	42,43	0,157
AA	2	16,67	6	18,18	0,491
Аллель					
G	13	54,17	40	60,61	0,428
A	11	45,83	26	39,39	
Соответствие равновесию Харди – Вайнберга	$\chi^2=0,37, p=0,83$		$\chi^2=0,40, p=0,81$		–

генотипов и аллелей не имело статистически значимых различий ( $p>0,05$ ) и носило сходный характер.

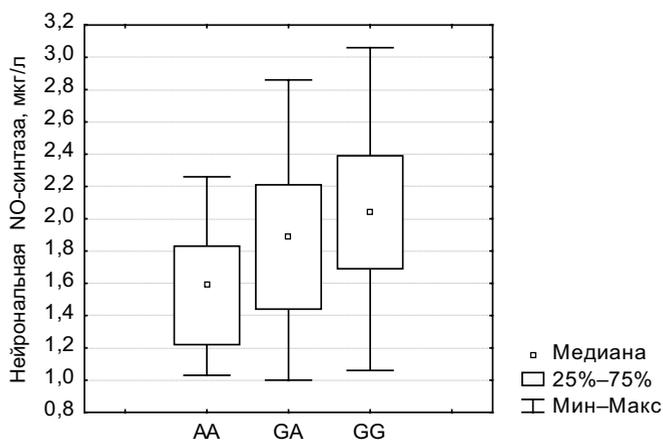
Затем мы провели анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма G84A гена NOS1 среди пациентов группы «СУИ QT» с наличием и без наличия полиморфной ЖТ по данным ХМ-ЭКГ (табл. 4). Достоверных межгрупповых различий по распределению генотипов и аллелей в данных подгруппах получено не было.

На следующем этапе исследования все пациенты, принимавшие антиаритмические препараты III класса (группы «СУИ QT» и «Без СУИ QT»), в зависимости от генотипа были разделены на три подгруппы: с генотипом GG (n=35), с генотипом GA (n=30), а также с генотипом AA (n=10).

При оценке уровней нейрональной NO-синтазы плазмы крови в полученных подгруппах нами было установлено, что пациенты с генотипом AA характеризуются достоверно более низкими уровнями NOS1 (1,59 (1,29; 1,82) мкг/л) по сравнению с пациентами с генотипом GG (2,01 (1,59; 2,37) мкг/л),  $p=0,045$ . Сходная тенденция наблюдалась и у пациентов с генотипом AA по сравнению с пациентами с генотипом GA (1,91 (1,43; 2,23) мкг/л), однако она не достигала статистически значимых значений ( $p=0,164$ ) (см. рисунок).

Сравнительная характеристика электрокардиографических показателей пациентов на фоне антиаритмической терапии в зависимости от их генотипа приведена в табл. 5.

Как следует из табл. 5, между пациентами с генотипами AA и GG выявлены значимые различия ( $p<0,05$ ) в большинстве показателей, характеризующих продолжительность реполяризации миокарда (корригированные интервалы QT и JT), ее гетерогенность (дисперсия интервалов QT и JT), а также баланс реполяризации и деполяризации миокарда (индекс КЭБ и корригированный индекс КЭБ). Статистически значимые различия между пациентами с генотипами AA и GA были отмечены в



**Уровни нейрональной NO-синтазы плазмы крови в зависимости от генотипа пациентов  
Neuronal NO synthase plasma levels depending on patient genotype**

продолжительности скорректированного интервала JT ( $p=0,036$ ), индексе КЭБ ( $p=0,036$ ) и процентной доле патологической альтернации зубца T ( $p=0,031$ ). Между пациентами с генотипами GG и GA не было выявлено достоверных различий ни в одном из исследуемых электрокардиографических показателей.

При оценке относительного риска развития у пациентов лекарственно-индуцированного СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса в зависимости от полиморфного варианта гена NOS1 были получены следующие результаты.

**Таблица 5**  
**Сравнительная характеристика электрокардиографических показателей пациентов на фоне антиаритмической терапии в зависимости от генотипа (Me (25%; 75%))**

**Table 5**  
**Comparative characteristics of electrocardiographic parameters of patients induced by antiarrhythmic therapy depending on genotypes (Me (25%; 75%))**

Показатель	Генотип GG (n=35)	Генотип GA (n=30)	Генотип AA (n=10)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Продолжительность интервала QTc (Bazett), мс	437 (399; 462)	454 (422; 482)	503 (470; 537)	0,169	0,022	0,124
Дисперсия интервала QT, мс	63 (53; 75)	68 (52; 76)	85 (63; 89)	0,201	0,052	0,274
Продолжительность интервала JTc (Bazett), мс	355 (310; 380)	365 (337; 392)	403 (380; 457)	0,241	0,005	0,036
Дисперсия интервала JT, мс	57 (49; 69)	64 (50; 73)	78 (59; 84)	0,072	0,036	0,310
Пространственный угол QRS-T, град.	83 (47; 111)	93 (64; 111)	113 (101; 152)	0,350	0,204	0,373
Патологическая альтернация зубца T, %	30 (25; 37)	22 (12; 37)	36 (25; 50)	0,175	0,286	0,031
Индекс КЭБ (QT/QRS)	5,18 (4,54; 5,67)	5,25 (4,88; 5,52)	6,02 (5,57; 6,67)	0,879	0,005	0,036
Корректированный индекс КЭБ (QTc/QRS)	5,12 (4,49; 5,69)	5,14 (4,65; 5,68)	5,71 (5,17; 6,31)	0,989	0,039	0,086

Примечания: QTc – скорректированный интервал QT; JTc – скорректированный интервал JT; КЭБ – кардиоэлектрофизиологический баланс.

Присутствие рецессивной аллели А в генотипе было связано с увеличением риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT (ОР=1,66, 95% ДИ 1,24–2,22). Аналогичная зависимость была продемонстрирована и для генотипа АА (ОР=1,74, 95% ДИ 1,13–2,71).

В то же время присутствие в генотипе аллели G снижало риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT (ОР=0,60, 95% ДИ 0,45–0,81), как и наличие генотипа GG (ОР=0,55, 95% ДИ 0,37–0,88). Уровень значимости данных взаимосвязей соответствовал  $p < 0,05$ .

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, частота встречаемости доминантной аллели G полиморфизма G84A гена NOS1 в общемировой популяции составляет около 88%, в то время как частота рецессивной аллели А – 12% [15]. Однако в европейской популяции это соотношение составляет 80% к 20%, в то время как в африканской и латиноамериканской – 93% к 7% [15]. У пациентов без нарушений ритма сердца, составивших контрольную группу в нашем исследовании, распределение частот аллелей соответствовало литературным данным (78% – аллель G, 22% – аллель А), как и у пациентов группы «Без СУИ QT» (78,33% – аллель G и 21,67% – аллель А). В то время как у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT частота встречаемости аллели А была достоверно выше (42,39%,  $p < 0,05$ ), чем в общей популяции.

Клиническое значение полиморфизма G84A гена NOS1 довольно широко освещено как в российских, так и в зарубежных научных исследованиях, касающихся различных отраслей медицины, что демонстрирует важнейшую роль системы синтеза оксида азота в функционировании всех органов и систем организма.

Так, в работе Е.И. Кондратьевой и соавт. присутствие в генотипе пациентов рецессивной аллели А полиморфизма G84A гена NOS1 повышало риск развития сахарного диабета 1-го типа в 1,49 раза ( $p = 0,016$ ) [19]. В исследовании В.В. Внукова и соавт. аллель А вышеуказанного полиморфизма была связана с развитием посттравматического остеоартрита коленного сустава (ОР=2,02, 95% ДИ 1,80–3,76) [20]. Н.Н. Страмбовская и соавт. обнаружили, что двухлокусная комбинация аллели А полиморфизма G84A гена NOS1 и аллели G полиморфизма 3238C/G гена ApoC3 ассоциирована с риском развития ишемического инсульта (ОШ=4,34, 95% ДИ 2,71–6,95) [17]. В то же время А.В. Шаханов и соавт. не обнаружили статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей полиморфизма G84A у пациентов с АГ и бронхиальной астмой, а также не выявили связи между генотипами пациентов и степенью тяжести изучаемых заболеваний [18].

В зарубежной литературе изучена преимущественно роль полиморфизма G84A гена NOS1 в развитии неврологической патологии, но существенных результатов получено не было. Так, D. Galimberti и соавт. не выявили различий в распределении аллелей и генотипов полиморфизма G84A у пациентов с болезнью Альцгеймера и у здоровых лиц [21]. Т. Okutsuma и соавт. не обнаружили взаимосвязи между наличием рецессивной аллели А и развитием шизофрении в японской популяции [22], что впоследствии было подтверждено в метаанализе, проведенном S. Ahmed и соавт. [23].

Большой интерес представляет исследование О. Nobrega и соавт., в котором изучалась связь распределения аллелей и генотипов полиморфизма G84A гена NOS1 с концентрацией NO в плазме крови у пациентов с инфарктом миокарда [24].



Так, согласно полученным данным, у пациентов с генотипом AA отмечалась самая низкая концентрация NO на пятые сутки после инфаркта по сравнению с другими генотипами ( $p < 0,05$ ), а также самый незначительный процент поток-опосредованной дилатации коронарных артерий ( $p = 0,009$ ), что свидетельствует о недостаточной степени выработки NO эндотелием [24].

Мы не обнаружили в научной литературе исследований, посвященных роли полиморфизма G84A гена NOS1 у пациентов с нарушениями ритма и проводимости, в связи с чем проведенное нами исследование имеет особую актуальность. Нами впервые было установлено распределение генотипов и аллелей полиморфизма G84A гена NOS1 у пациентов Гродненского региона с лекарственно-индуцированным СУИ QT, а также наличие взаимосвязи между выявленными генотипами, содержанием нейрональной NO-синтазы в плазме крови и электрокардиографическими показателями.

Полученные нами данные подтверждаются фундаментальными исследованиями A. Tieu и соавт. и C. Ronchi и соавт. [14, 25]. Так, в ходе изучения генетически модифицированных кардиомиоцитов морских свинок было обнаружено, что ингибирование функции NOS1 приводило к заметному удлинению потенциала действия, а также увеличению плотности кальциевых каналов L-типа и повышенной предрасположенности к возникновению постдеполяризаций, вызванных нестабильностью функционирования саркоплазматического ретикулума [25].

Кроме того, в кардиомиоцитах, смоделированных из стволовых клеток пациентов с СУИ QT, была снижена экспрессия нейрональной NO-синтазы, а также нарушено взаимодействие между NOS1 и ее адаптерным белком, что приводило к формированию субстрата, необходимого для возникновения полиморфной ЖТ [14].

Наше исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, в исследование были включены только пациенты, получавшие антиаритмические препараты III класса (амиодарон и соталол). Во-вторых, размер выборки был ограничен, что могло способствовать переоценке или недооценке величины обнаруженных ассоциаций, а также повлиять на отсутствие статистической значимости полученных межгрупповых различий. В связи с этим полученные результаты требуют уточнения и проверки на более многочисленной и разнородной группе пациентов.

## ■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT достоверно чаще встречалась рецессивная аллель A полиморфизма G84A гена NOS1 (42,39%) по сравнению с пациентами без лекарственно-индуцированного СУИ QT (21,67%,  $p = 0,013$ ), а также участниками контрольной группы (22%,  $p = 0,015$ ). В группе пациентов с СУИ QT достоверно реже по сравнению с другими группами пациентов встречался гомозиготный генотип GG ( $p < 0,05$ ).
2. Пациенты с генотипом AA характеризуются достоверно более низким уровнем нейрональной NO-синтазы плазмы крови ( $p = 0,045$ ), а также увеличением продолжительности скорректированных интервалов QT, JT и их дисперсии ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с генотипом GG.
3. Достоверных межгрупповых различий по распределению генотипов и аллелей в подгруппах пациентов с наличием и без наличия полиморфной ЖТ выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

4. Риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT на фоне приема антиаритмических препаратов III класса ассоциирован с наличием генотипа AA (OR=1,74, 95% ДИ 1,13–2,71) и аллели А (OR=1,66, 95% ДИ 1,24–2,22) полиморфизма G84A гена NOS1, что может учитываться при дифференцированной терапии пациентов с нарушениями ритма сердца.
- 

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Isbister G.K. (2015) Risk assessment of drug-induced QT prolongation. *Australian prescriber*, vol. 38, no 1, pp. 20–24. Available at: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.003>
2. Tester D.J., Ackerman M.J. (2014) Genetics of long QT syndrome. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, vol. 10, no 1, pp. 29–33. Available at: <https://doi.org/10.14797/mdcj-10-1-29>
3. Golovina A.A., Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D. (2020) Drug-induced long QT syndrome. *Journal of Arrhythmology*, vol. 27, no 3, pp. 42–52. Available at: <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-42-52>. (in Russian)
4. Koval'chuk L.S. (2016) Long QT syndrome and its role in the occurrence of complex cardiac arrhythmias and sudden death. *Problems of health and ecology*, vol. 49, no 3, pp. 13–17. (in Russian)
5. Shenthar J., Rachaiah J.M., Pillai V. (2017) Incidence of drug-induced torsades de pointes with intravenous amiodarone. *Indian Heart J*, vol. 69, no 6, pp. 707–713. doi: 10.1016/j.ihj.2017.05.024
6. Arunachalam K., Lakshmanan S., Maan A. (2018) Impact of Drug Induced Long QT Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Med Res*, vol. 10, no 5, pp. 384–390. doi: 10.14740/jocmr3338w
7. Ismagilov A.D., Shih E.V., Sizova Zh.M. (2016) Clinical and pharmacological aspects of the use of drugs that affect the QT interval in the elderly. *Clinical gerontology*, vol. 3, no 4, pp. 37–45. (in Russian)
8. Roden D.M. (1998) Taking the "idio" out of "idiopsyncratic": predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol: PACE*, vol. 21, no 5, pp. 1029–1034. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1998.tb00148.x>
9. Kalatsei L.V., Snezhitskiy V.A. (2021) Molecular genetic aspects of drug-induced long QT syndrome. *Cardiology in Belarus*, vol. 13, no 4, pp. 616–625. doi: 10.34883/Pl.2021.13.4.010. (in Russian)
10. Haselden W.D., Kedarasetti R.T., Drew P.J. (2020) Spatial and temporal patterns of nitric oxide diffusion and degradation drive emergent cerebrovascular dynamics. *PLoS Comput Biol*, vol. 16, no 7, pp. e1008069. doi: 10.1371/journal.pcbi.1008069
11. Förstermann U., Sessa W.C. (2012) Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*, vol. 33, no 7, pp. 829–37. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
12. Kalatsei L.V., Snezhitskiy V.A. (2021) Genetic variability of the nitric oxide synthesis system in the cardiomyocyte is a new predictor of the development of drug-induced long QT syndrome during antiarrhythmic therapy. *Cardiology in Belarus*, vol. 13, no 6, pp. 998–1009. Available at: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.13.6.013>. (in Russian)
13. Xu K.Y., Huso D.L., Dawson T.M. (1999) Nitric oxide synthase in cardiac sarcoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 96, no 2, pp. 657–62. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.2.657>
14. Tieu A., Akar F.G. (2021) 'Social distancing' of the neuronal nitric oxide synthase from its adaptor protein causes arrhythmogenic trigger-substrate interactions in long QT syndrome. *Cardiovasc Res*, vol. 117, no 2, pp. 338–340. Available at: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa179>
15. *NCBI Gene Database [Electronic resource]*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4842> (accessed 10 May 2022).
16. Miao X., Garcia-Barceló M.M., So M.T. (2010) Lack of association between nNOS-84G>A polymorphism and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis in a Chinese population. *J Pediatr Surg*, vol. 45, no 4, pp. 709–713. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.07.067
17. Strambovskaya N.N. (2015) Analysis of the complex carriage of genetic polymorphic variants associated with various types of ischemic stroke. *Acta Biomedica Scientifica*, no 5, pp. 94–99. (in Russian)
18. Shahanov A.V., Nikiforov A.A., Uryas'ev O.M. (2017) Polymorphism of nitric oxide synthase genes (NOS1 84G/A and NOS3 786C/T) in patients with bronchial asthma and hypertension. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, vol. 25, no 3, pp. 378–390. doi: 10.23888/PAVLOVJ20173378-390. (in Russian)
19. Kondrat'eva E.I., Puzyrev V.P., Tarasenko N.V. (2007) Genes of nitric oxide synthases (NOS1, NOS3) in the development of predisposition to type 1 diabetes mellitus. *Diabetes*, vol. 10, no 2, pp. 9–13. Available at: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5789>. (in Russian)
20. Vnukov V.V., Krolevets I.V., Panina S.B. (2015) Association of polymorphic markers of no-synthase genes with the development of post-traumatic gonarthrosis in residents of the Rostov region. *Ecological genetics*, vol. 13, no 3, pp. 15–22. (in Russian)
21. Galimberti D., Scarpini E., Venturilli E. (2008) Association of a NOS1 promoter repeat with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, vol. 29, no 9, pp. 1359–1365. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.003
22. Okumura T., Okochi T., Kishi T. (2009) No association between polymorphisms of neuronal oxide synthase 1 gene (NOS1) and schizophrenia in a Japanese population. *Neuromol Med*, vol. 11, no 2, pp. 123–127. doi: 10.1007/s12017-009-8068-z
23. Ahmed S.S., Husain R.S., Kumar S. (2017) Association between NOS1 gene polymorphisms and schizophrenia in Asian and Caucasian populations: a meta-analysis. *Neuromol Med*, vol. 19, no 2–3, pp. 452–461. doi: 10.1007/s12017-017-8460-z
24. Nobrega O.T., Campos-Staffaco A.M., Oliveira E.K. (2021) Nitric oxide synthase gene increases insulin resistance during acute phase of myocardial infarction. *Int J Gen Res*, no 14, pp. 3669–3676. doi: 10.2147/IJGM.S313661
25. Ronchi C., Bernardi J., Mura M. (2021) NOS1AP polymorphisms reduce NOS1 activity and interact with prolonged repolarization in arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res*, vol. 117, no 2, pp. 472–483. Available at: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa036>



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.5.007>  
УДК 615.03:547.995.17]:616.15-076



Малинка Т.В. ✉, Галицкая С.С.

Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

## АЧТВ vs антиХа: подмена понятий при контроле терапии низкомолекулярными гепаринами

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** обзор литературы, подбор и анализ данных – Малинка Т.В.; концепция и дизайн исследования – Галицкая С.С., Малинка Т.В.; редактирование – Галицкая С.С.

Подана: 10.08.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: malinkatamara@mail.ru

### Резюме

**Цель.** Сравнить диагностические способности антиХа и активированного частично-го тромбопластинового времени (АЧТВ) в контроле терапии низкомолекулярными гепаринами.

**Материалы и методы.** Для реализации задач исследования был проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 20 пациентов, находившихся на стационарном лечении в условиях государственного учреждения «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь в период с сентября по декабрь 2021 г. Сбор лабораторных данных для исследования проводился на этапе госпитализации пациентов с инфекцией COVID-19 в отделения стационара. В ходе работы оценены результаты 89 коагулограмм, включая уровни АЧТВ, РАЧТВ и антиХа. Данные представлены как медиана и межквартильный размах Me (Q1; Q3), среднее и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), минимальные (MIN) и максимальные (MAX) значения. Статистический анализ выполнялся с использованием пакетов программ SPSS Statistics (IBM, США) и Excel 2016 (Microsoft, США). Уровень статистической значимости тестов определялся по значению  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В результате статистического анализа коагулограмм установлено, что средние значения и медиана АЧТВ не достигали референсных значений и составили соответственно  $32,89 \pm 9,65$  сек. и 30,1 (27,55; 34,7). РАЧТВ в большинстве проб не достигло значения 1,5 и в 75% исследований его уровень составил менее 1,1. Линейным регрессионным анализом выявлено, что для групп коагулограмм с уровнями антиХа от 0,5 до 1,0 МЕ/мл и более 1,0 МЕ/мл отсутствует линейная взаимосвязь между значениями АЧТВ и антиХа: коэффициенты детерминации  $R^2$  полученных прогнозных моделей 0,0036 и 0,0649 соответственно. В то же время для группы анализов с уровнем антиХа до 0,5 МЕ/мл получена линейная регрессионная модель, успешно предсказывающая результаты значений коагулограмм в 38% исследований, что свидетельствует о более тесной связи АЧТВ и антиХа для низких диапазонов последнего, но сила связи между показателями недостаточная, чтобы рассуждать о высокой тождественности тестов между собой.

**Заключение.** На сегодняшний день можно говорить о том, что определение уровня антиХа является эффективным методом контроля терапии низкомолекулярными гепаринами. Хотя АЧТВ и является дешевым и легкодоступным тестом, который обычно используется для мониторинга применения нефракционированного гепарина, он не может обеспечить адекватный контроль целевой дозировки низкомолекулярных гепаринов.

**Ключевые слова:** антикоагулянтная терапия, контроль, низкомолекулярные гепарины, активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВ, антиХа

---

Tamara V. Malinka ✉, Svetlana S. Galitskaya

Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

## APTT vs AntiXa: Concept Substitution when Monitoring Low-Molecular-Weight Heparin Therapy

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** literature review, selection and analysis of analytical data – Tamara V. Malinka; study concept and design – Svetlana S. Galitskaya, Tamara V. Malinka; editing – Svetlana S. Galitskaya.

Submitted: 10.08.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: malinkatamara@mail.ru

### Abstract

---

**Purpose.** To compare diagnostic capabilities of antiXa and activated partial thromboplastin time (APTT) in monitoring low-molecular-weight heparin therapy.

**Materials and methods.** To achieve the purpose of the study, a retrospective analysis of clinical and laboratory data of 20 patients who were hospitalized at the State Institution "Republican Clinical Medical Center" of the Administration of the President of the Republic of Belarus from September to December 2021 was carried out. The collection of laboratory data was carried out at the stage of hospitalization of patients with COVID-19 infection in inpatient departments. A total of 89 coagulograms were evaluated, including the levels of APTT, RAPTT and antiXa. Data are presented as median and interquartile range Me (Q1:Q3), mean and standard deviation ( $M\pm SD$ ), and minimum (MIN) and maximum (MAX) values. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics (IBM, USA) and Excel 2016 (Microsoft, USA) software packages. The level of statistical significance of the tests was determined by  $p < 0.05$ .

**Results.** Statistical analysis of coagulograms revealed that the mean and median values of aPTT did not reach the reference values being  $32.89\pm 9.65$  sec and 30.1 (27.55; 34.7), respectively. RAPTT in most samples did not reach the value of 1.5, and in 75% tests its level was less than 1.1. Linear regression analysis revealed that for coagulograms groups with antiXa levels ranging from 0.5 to 1.0 IU/ml and more than 1.0 IU/ml there was no linear relationship between APTT and antiXa values: the coefficients of determination  $R^2$  of the obtained prediction models were 0.0036 and 0.0649 respectively. At the same time, a linear regression model was obtained for the group of tests with antiXa levels up to 0.5 IU/ml,



successfully predicting the results of coagulogram values in 38% of tests, indicating a closer relationship between aPTT and antiXa at low ranges of the latter, but the relation strength between values was not sufficient to reason about the high identity between the tests.

**Conclusion.** Today we can say that the determination of the level of antiXa is an effective method for monitoring therapy with low molecular weight heparins. Although the APTT is a cheap and readily available test that is commonly used to monitor the use of unfractionated heparin, it cannot adequately control the target dosage of low molecular weight heparins.

To date, it is reasonable to assume that the determination of antiXa levels is an effective method for monitoring low-molecular-weight heparin therapy. Although APTT is a low-cost and readily available test commonly used to monitor unfractionated heparin administration, it cannot provide adequate control of the target dosage of low-molecular-weight heparin.

**Keywords:** anticoagulant therapy, control, low-molecular-weight heparins, activated partial thromboplastin time, APTT, antiXa

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Поиск устойчивого равновесия при применении антикоагулянтной терапии не теряет своей актуальности, несмотря на обширный опыт работы с этой группой препаратов [1]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) эти лекарственные средства входят в пятерку групп медикаментов, которые чаще других вызывают нежелательные лекарственные реакции и сохраняют за собой звание препаратов высокого риска. Они занимают первое место по причинам обращений за неотложной помощью в связи с нежелательными лекарственными реакциями и второе место по обусловленным этим фактом госпитализациям [2, 3].

На сегодняшний день превалирует мнение, что при назначении препаратов этой группы рутинный мониторинг необязателен. Однако выделяют ряд клинических ситуаций, в которых осуществление контроля будет целесообразным. Например, почечная недостаточность, избыточный вес тела, длительный курс терапии антикоагулянтами.

Выбор метода контроля антикоагулянтной терапии определяется механизмом действия той или иной группы препаратов. Так, нефракционированный гепарин взаимодействует с естественным антикоагулянтом антитромбином III и повышает его способность связываться с активными факторами свертывающей системы. В то время как низкомолекулярные гепарины угнетают активность главным образом фактора Ха свертывающей системы крови, не оказывая заметного влияния на протеазную активность тромбина [4]. Соответственно, контроль за терапией низкомолекулярными гепаринами может осуществляться определением активности антиХа-фактора, отражающего степень угнетения данного компонента коагуляционного каскада. Действие же нефракционированного гепарина при необходимости определяется контролем уровня АЧТВ. При этом определение АЧТВ может только частично характеризовать антитромботическую активность низкомолекулярных гепаринов [5, 6].

Однако обзор реальной клинической практики показывает имеющуюся тенденцию оценки активности низкомолекулярных гепаринов не с помощью специфического метода – определения уровня антиХа, а на основании оценки уровня АЧТВ.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить диагностические способности антиХа и АЧТВ в контроле терапии низкомолекулярными гепаринами.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации задач исследования был проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 20 пациентов с инфекцией COVID-19, находившихся на стационарном лечении в условиях государственного учреждения «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (далее – Центр) в период с сентября по декабрь 2021 г. Учитывая основную цель исследования, в анализ включены пациенты, которые в соответствии с утвержденными протоколами лечения получали низкомолекулярные гепарины.

В ходе работы оценено 89 коагулограмм, содержащих информацию, об уровне АЧТВ, РАЧТВ и антиХа. Исследования проводились на анализаторе для оценки системы гемостаза модели ACL TOP 500CTS (Instrumentation Laboratory, США). В соответствии с рекомендациями инструкции по применению данного оборудования терапевтическая концентрация антиХа на фоне лечения низкомолекулярными гепаринами составляет 0,5–1,0 МЕ/мл. Для сопоставимости показателей все три параметра определялись из одной пробы крови.

Определение референсных значений антиХа может зависеть от конкретного наименования используемого препарата, кратности введения, а также рекомендаций производителя [7]. В основу ряда отечественных методических рекомендаций, в частности по ведению пациентов с инфекцией COVID-19, положена градация на три уровня антиХа: 1-й – до 0,5 МЕ/мл; 2-й – 0,5–1,0 МЕ/мл; 3-й – 1,0 МЕ/мл и выше. В соответствии с этими значениями антиХа результаты коагулограмм были разделены на три исследуемые группы.

Данные представлены как медиана и межквартильный размах Me (Q1; Q3), среднее и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), минимальные (MIN) и максимальные (MAX) значения. Статистический анализ выполнялся с использованием пакетов программ SPSS Statistics (IBM, США) и Excel 2016 (Microsoft, США). Уровень статистической значимости тестов определялся по значению  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре проведенной антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами отмечено использование 3 наименований препаратов: надропарина кальция, дальтепарина натрия, эноксапарина натрия (табл. 1). Пациентам, включенным в данное исследование, терапия низкомолекулярными гепаринами проводилась с первого дня нахождения в стационаре, что в среднем соответствовало 5–9-му дню от начала заболевания. Преимущественно использовался надропарин кальция (79% пациентов).

В результате статистического анализа коагулограмм установлено, что средние значения и медиана АЧТВ не достигали референсных значений и составили соответственно  $32,89 \pm 9,65$  сек. и 30,1 (27,55; 34,7). В большинстве проб РАЧТВ не достигло минимально требуемого значения 1,5 и в 75% исследований его уровень составил менее 1,1 (табл. 2).

**Таблица 1**  
**Структура проведенной антикоагулянтной терапии**  
**Table 1**  
**Structure of anticoagulant therapy performed**

Параметр	Данные
Начало терапии НМГ (от госпитализации), дни	1,0 (1,0; 1,0)
Начало терапии НМГ (от заболевания), дни	7,0 (5,0; 9,0)
Доза надропарина кальция, МЕ, MIN	5700 (5600; 8550)
Доза надропарина кальция, МЕ, MAX	11 400 (5700; 14 250)
Доза надропарина кальция, МЕ/кг, MIN	68 (58; 88)
Доза надропарина кальция, МЕ/кг, MAX	116 (68; 175)
Доза дальтепарина натрия, МЕ, MIN – MAX	5000–10 000
Доза дальтепарина натрия, МЕ/кг, MIN – MAX	61–122
Доза эноксапарина натрия, МЕ, MIN – MAX	3000–10 000
Доза эноксапарина натрия, МЕ/кг, MIN – MAX	41–129

С целью определения взаимосвязи между оцениваемыми критериями проведен корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона (табл. 3). Выявлена статистически значимая слабая положительная корреляционная связь уровней АЧТВ и РАЧТВ с уровнями антиХа. Полученные результаты свидетельствуют в пользу основной гипотезы данной работы – отсутствие тождественности АЧТВ и антиХа в контроле антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами.

Учитывая высокую, практически функциональную, корреляционную взаимосвязь между АЧТВ и РАЧТВ ( $r=0,0997$ ,  $p=0,0001$ ), для дальнейшего исследования принято решение применять показатель АЧТВ.

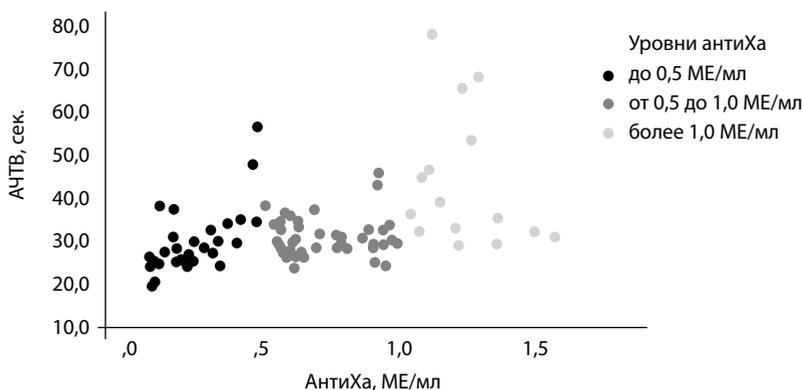
Для выяснения характера взаимосвязи АЧТВ и антиХа построена диаграмма рассеяния (рис. 1), которая выявила тенденцию к возможной линейной взаимосвязи между исследуемыми показателями, особенно в диапазоне антиХа до 0,5 МЕ/мл.

**Таблица 2**  
**Статистический анализ результатов коагулограмм**  
**Table 2**  
**Statistical analysis of coagulograms results**

Статистический критерий оценки	АнтиХа, МЕ/мл	АЧТВ, сек.	РАЧТВ
N	89	89	89
Среднее	0,65±0,37	32,89±9,65	1,04±0,30
Минимум	0,07	20,10	0,64
Максимум	1,58	78,30	2,50
Медиана (Q1; Q3)	0,61 (0,33; 0,93)	30,1 (27,55; 34,7)	0,96 (0,88; 1,1)

**Таблица 3**  
**Корреляционный анализ уровней АЧТВ и РАЧТВ с антиХа**  
**Table 3**  
**Correlation analysis between APTT and RAPT levels, and antiХа**

	Показатель	
	АЧТВ	РАЧТВ
Корреляция Пирсона, r	0,430	0,441
Знач. (двухсторонняя), p	0,0001	0,0001
N	89	89



**Рис. 1. Диаграмма рассеяния для АЧТВ и антиХа с группировкой по уровням антиХа**  
**Fig. 1. Scatterplot for APTT and antiXa grouped by antiXa levels**

С использованием методики однофакторного линейного регрессионного анализа установлено, что для всей исследуемой совокупности тестов взаимосвязь АЧТВ и антиХа можно описать следующей формулой:

$$Y = 11,078 \times X + 25,734,$$

где Y – это прогнозный уровень АЧТВ в секундах,  
 X – это измеренный уровень антиХа в МЕ/мл.

Полученная модель прогноза взаимосвязи АЧТВ и антиХа для всей совокупности образцов коагулограмм смогла правильно предсказать результаты менее чем в 19% исследований (коэффициент детерминации  $R^2=0,1846$ ), что позволяет сделать вывод об отсутствии существенной связи между исследуемыми уровнями АЧТВ и антиХа.

Для групп коагулограмм, ранжированных по уровням антиХа, проведенный корреляционный анализ установил, что только в группе анализов антиХа до 0,5 МЕ/мл имеется статистически значимая положительная корреляционная связь между антиХа и АЧТВ (табл. 4).

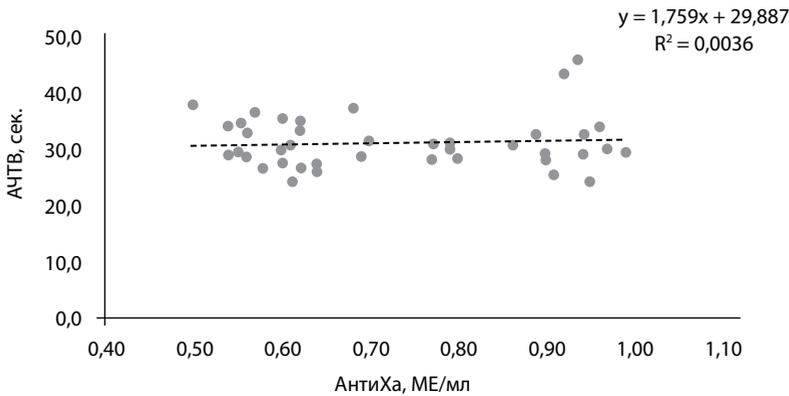
Линейным регрессионным анализом выявлено, что для групп коагулограмм с уровнями антиХа от 0,5 до 1,0 МЕ/мл и более 1,0 МЕ/мл отсутствует линейная взаимосвязь между исследуемыми параметрами: коэффициенты детерминации  $R^2$  полученных прогнозных моделей 0,0036 и 0,0649 соответственно (рис. 2 и 3). Что может служить еще одним аргументом в пользу нерациональности замены антиХа на АЧТВ при проведении контроля антикоагулянтной терапии у исследуемой когорты пациентов.

**Таблица 4**  
**Корреляционный анализ значений АЧТВ и РАЧТВ с антиХа**  
**Table 4**  
**Correlation analysis between APTT and RAPTT values, and antiXa**

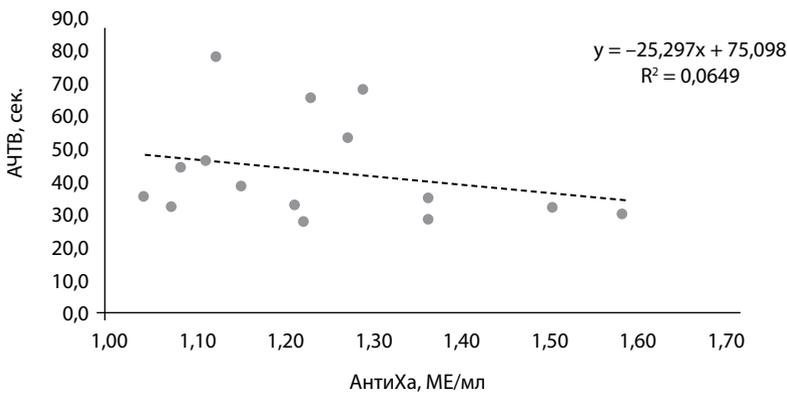
Группы по антиХа	АЧТВ	РАЧТВ
Менее 0,5 МЕ/мл	$r=0,619, p=0,0001$	$r=0,634, p=0,0001$
От 0,5 до 1,0 МЕ/мл	$r=0,060, p=0,699$	$r=0,063, p=0,063$
Более 1,0 МЕ/мл	$r=-0,255, p=0,359$	$r=-0,237, p=0,396$

В то же время для группы анализов с уровнем антиХа до 0,5 МЕ/мл получена линейная регрессионная модель, успешно предсказывающая результаты значений коагулограмм в 38% исследований (рис. 4), что свидетельствует о более тесной связи АЧТВ и антиХа для низких диапазонов последнего, но сила связи между показателями недостаточная, чтобы говорить о высокой тождественности тестов между собой. Данный факт, а также вышеописанная статистически значимая корреляция антиХа и АЧТВ в 1-й группе могут стать предпосылками для дальнейших углубленных исследований в этом направлении.

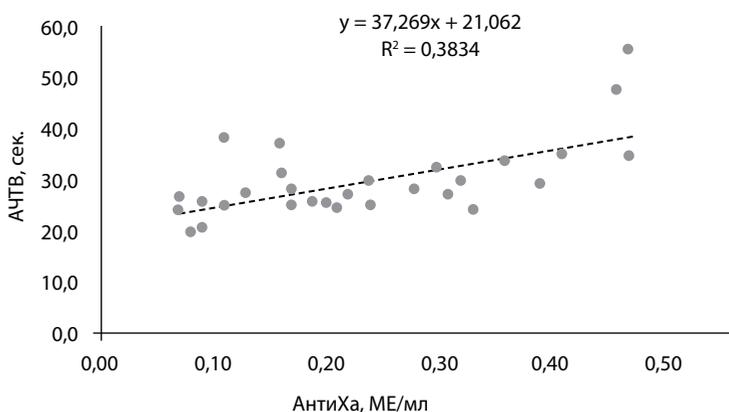
Результаты нашего исследования сопоставимы с данными, полученными шведскими учеными в 2014 г. [8]. В работе было оценено влияние двух препаратов низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин, тинзапарин) на такие показатели коагулограммы, как АЧТВ (определялся четырьмя различными методиками), антиХа и генерации тромбина. Несмотря на обозначенные авторами слабые места данной работы (исследование проводилось *in vitro* и забор крови осуществлялся только у здоровых



**Рис. 2. Диаграмма рассеяния для АЧТВ и антиХа (для интервала антиХа 0,5–1,0 МЕ/мл)**  
**Fig 2. Scatterplot for APTT and antiXa (for antiXa interval 0.5–1.0 ME/ml)**



**Рис. 3. Диаграмма рассеяния для АЧТВ и антиХа (для значений антиХа более 1,0 МЕ/мл)**  
**Fig. 3. Scatterplot for APTT and antiXa (for antiXa level higher than 1.0 ME/ml)**



**Рис. 4. Диаграмма рассеяния для АЧТВ и антиХа (для значений антиХа менее 0,5 МЕ/мл)**  
**Fig. 4. Scatterplot for APTT and antiXa (for antiXa level less than 0.5 ME/ml)**

пациентов), было установлено наличие меньшей корреляционной связи дозы вводимого антикоагулянта с АЧТВ, чем с антиХа.

В целом полученные данные свидетельствуют о низком соответствии значений антиХа и АЧТВ друг другу, особенно при назначении гепаринов с требуемыми целевыми показателями антиХа более 0,5 МЕ/мл. Данные результаты следует рассматривать как аргумент в пользу предпочтительного использования для мониторинга эффективности применения низкомолекулярных гепаринов измерение уровней антиХа [9, 10].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день можно говорить о том, что определение уровня антиХа является эффективным методом контроля терапии низкомолекулярными гепаринами. Хотя АЧТВ и является дешевым и легкодоступным тестом, он не может обеспечить адекватный контроль целевой дозировки низкомолекулярных гепаринов.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:3042–67.
2. Adverse Drug Events from Specific Medicines [Electronic resource]. Available at: <https://www.cdc.gov/medicationsafety/adverse-drug-events-specific-medicines.html>. (accessed 27.07.2022)
3. Overview – anticoagulant medicines [Electronic resource]. Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/anticoagulants/> (accessed 27.07.2022)
4. Sharma SK. Low molecular weight heparins. *Med J Armed Forces India*, 1998;54(3):285–286. doi: 10.1016/S0377-1237(17)30571-3.
5. Konorev MR. *Course of lectures on pharmacology*. Vitebsk, 2015, 250 p. (in Russian)
6. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med*. 2017;48(4):295–313.
7. Wei MY, Ward SM. The Anti-Factor Xa Range For Low Molecular Weight Heparin Thromboprophylaxis. *Hematol Rep*. 2015;7(4):5844. doi: 10.4081/hr.2015.5844.
8. Thomas O, Lybeck E, Strandberg K, Tynngård N, Schött U Monitoring Low Molecular Weight Heparins at Therapeutic Levels: Dose-Responses of, and Correlations and Differences between aPTT, Anti-Factor Xa and Thrombin Generation Assays. *PLoS ONE*, 2015;10(1): e0116835. doi: 10.1371/journal.pone.0116835
9. McRae HL, Militello L, Refaai MA. Updates in Anticoagulation Therapy Monitoring. *Biomedicines*. 2021;9(3):262. doi: 10.3390/biomedicines9030262.
10. Anticoagulant monitoring [Electronic resource]. Available at: <https://www.rcpa.edu.au/Manuals/RCPA-Manual/Clinical-Problems/A/Anticoagulant-monitoring> (accessed 27.07.2022)



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.5.008>  
УДК 614.2:004.658]:616.12-008.313.2(476.7)

Побиванцева Н.Ф.<sup>1</sup> ✉, Сурмач М.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Брестский областной кардиологический диспансер, Брест, Беларусь

<sup>2</sup> Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

## Разработка подходов к формированию баз данных пациентов с болезнями системы кровообращения в организации медицинской помощи при фибрилляции предсердий. Часть 1: алгоритм формирования и ведение баз данных на примере Брестской области

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, подбор и анализ данных, обзор литературы – Побиванцева Н.Ф.; научное руководство, редактирование – Сурмач М.Ю.

Подана: 12.09.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: kardorg@brest.by

### Резюме

**Цель.** Разработать подходы к формированию баз данных пациентов с болезнями системы кровообращения на примере фибрилляции предсердий и представить практический опыт по их использованию в Брестской области.

**Материалы и методы.** По материалам экспериментальной компьютеризированной базы данных пациентов с фибрилляцией предсердий, состоящих под диспансерным динамическим наблюдением в Барановичском межрайонном кардиологическом центре центральной поликлиники г. Барановичи в период 2016–2022 годов, в качестве пилотного проекта сформирована выборка в объеме наблюдения 200 человек методом случайного бесповторного отбора. Это составило 9,2% от числа всех пациентов с фибрилляцией предсердий, состоящих под наблюдением в данном учреждении здравоохранения (2164 пациента).

В работе даны обоснования необходимости создания и ведения баз данных пациентов с болезнями системы кровообращения (БДПБСК) для возможности последующего практического эффективного применения в деятельности на уровне территориальных поликлиник, межрайонных и областного кардиологических центров. Разработан и предложен алгоритм формирования экспериментальной базы данных пациентов с болезнями системы кровообращения, проведена экспериментальная отработка варианта БДПБСК на электронном носителе, и произведен анализ данных за период с 2016 по 2022 г. для пациентов с фибрилляцией предсердий, в том числе в целях дальнейшей разработки программного продукта БДПБСК и внедрения его во всех учреждениях здравоохранения области в период 2022–2024 гг.

**Результаты.** Несмотря на то что доля цереброваскулярных болезней по сравнению с ишемической болезнью сердца в структуре смертности населения Брестской области значительно ниже, частота летальных и инвалидизирующих осложнений

цереброваскулярной патологии в виде инфарктов мозга в 2–3 раза выше. В целях анализа и контроля за профилактикой кардиоэмболических инфарктов мозга на примере Брестской области показаны этапы разработки базы данных пациентов с болезнями системы кровообращения, внедрения предлагаемого алгоритма для пациентов с фибрилляцией предсердий как основного «поставщика» этого ресурса- и социально-затратного осложнения цереброваскулярных заболеваний. Как следует из анализа данных, полученных на материалах внедренной базы, «портрет» пациента с фибрилляцией предсердий в Барановичском МКЦ соответствует таковому в других амбулаторных регистрах, представленных в научных исследованиях. Это дает основания утверждать, что разработанный нами алгоритм позволяет сформировать репрезентативную базу данных для последующего возможного создания регистра пациентов с фибрилляцией предсердий.

**Заключение.** Представленный в работе алгоритм может применяться для создания регистра пациентов с фибрилляцией предсердий, необходимого в мониторинге качества оказания им медицинской помощи. Формирование базы предполагает в своей основе принцип «5 П» – профилактика, преемственность, поточность, планирование, прозрачность, что позволяет реализовывать основные функции управления: организации и контроля – в оказании медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения.

**Ключевые слова:** базы данных пациентов, регистр, болезни системы кровообращения, фибрилляция предсердий, организация медицинской помощи, Брестская область

---

Pabivantsava N.<sup>1</sup>✉, Surmach M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Brest Regional Cardiology Dispensary, Brest, Belarus

<sup>2</sup> Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

## Development of Approaches for Creating Databases of Patients with Circulatory Diseases in Organization of Medical Care for Atrial Fibrillation. Part 1: Algorithm for Database Generation and Management on the Example of the Brest Region

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** study concept and design, data selection and analysis, literature review – Pabivantsava N.; scientific supervision, editing – Surmach M.

Submitted: 12.09.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: kardorg@brest.by

### Abstract

---

**Purpose.** To develop approaches for generating databases of patients with circulatory system diseases on the example of atrial fibrillation and to present practical experience of their use in the Brest region.



**Materials and methods.** Based on the materials of the experimental computerized database of patients with atrial fibrillation under outpatient dynamic observation in Baranovichi Interdistrict Cardiology Center of Baranovichi central polyclinic in 2016–2022, as a pilot project, an observational sample of 200 subjects was generated by random, non-repeat sampling. It represented 9.2% of all patients with atrial fibrillation under supervision in the given healthcare facilities (2164 patients).

The study substantiates the rationale for creating and managing databases of patients with circulatory system diseases (BDPBSK) for their further effective application in practice at the level of territorial polyclinics and interdistrict and regional cardiological centers. An algorithm for creating an experimental database of patients with circulatory system diseases was developed and offered, an experimental testing of BPDBSC version on electronic media was carried out, and data analysis of patients with atrial fibrillation for the period from 2016 to 2022, including the further development of BPDBSC software product and its implementation in all health institutions in the region in the period 2022–2024 was performed.

**Results.** Despite of the fact that cerebrovascular diseases, in comparison with coronary heart disease, represent a considerably lower proportion in the structure of population mortality in the Brest region, the frequency of lethal and disabling complications of cerebrovascular pathology expressed as cerebral infarctions is 2–3 times higher. In order to analyze and control the prevention of cardioembolic cerebral infarctions on the example of the Brest region, the stages of developing a database of patients with circulatory system diseases, and implementing the proposed algorithm for patients with atrial fibrillation being the main "supplier" of this resource- and socially-expensive complication of cerebrovascular diseases are presented. According to the analysis of data obtained from the implemented database, the "portrait" of a patient with atrial fibrillation in Baranovichi ICC corresponds to that in other outpatient registries presented in scientific studies. This suggests that the developed algorithm allows generating a representative database for further potential creation of a registry of patients with atrial fibrillation.

**Conclusion.** The algorithm presented in the paper can be used to create a register of patients with atrial fibrillation, which is necessary in monitoring the quality of their medical care. The formation of the base assumes at its core the principle of "5" – prevention, continuity, flow, planning, transparency, which allows you to implement the main management functions: organization and control, in the provision of medical care to patients with diseases of the circulatory system. The algorithm presented in this work can be used for creating a register of patients with atrial fibrillation required in monitoring of their medical care quality. The database creation is based on "5" principle – prevention, consistency, continuity, planning, transparency, allowing implementing the main management functions: organization and control, when providing medical care to patients with circulatory system diseases.

**Keywords:** patient databases, registry, diseases of the circulatory system, atrial fibrillation, organization of medical care, Brest region

## ■ ВВЕДЕНИЕ

По данным Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения, болезни системы кровообращения определяют 63% смертности от неинфекционных заболеваний. Наибольшая доля смертей вызвана ишемической болезнью сердца и инсультом, которые начиная с 1990 года являются первопричинами утраты лет жизни в силу преждевременной смерти [1]. Вопрос контроля заболеваемости инфарктом мозга одинаково актуален для специалистов и организаторов кардиологической и неврологической служб, общеврачебной практики, учитывая, что причиной летальных осложнений является в большинстве случаев артериальная гипертензия и нарушение ритма сердца.

Наиболее часто встречаемым нарушением сердечного ритма является фибрилляция предсердий – патологический сердечный ритм, хаотично исходящий из предсердного очага. Распространенность этого вида аритмий в мире различна вследствие собственных подходов к учету данной патологии. Важно отметить, что фибрилляция предсердий – основной предиктор грозных сердечно-сосудистых осложнений, таких как острый коронарный синдром, тромбоэмболия легочной артерии, прогрессирование хронической сердечной недостаточности, а также первопричина возникновения такого состояния, как транзиторная ишемическая атака и кардиоэмболический инфаркт мозга [2]. Пандемия инфекции COVID-19 еще больше усугубила ситуацию по фибрилляции предсердий, так как показала высокую вероятность осложнений в виде аритмий у пациентов, перенесших COVID-19, вследствие поражения миокарда, а также по причине самой COVID-19-инфекции в результате цитокинового шторма, эндотелиальной дисфункции, нарушения водно-электролитного баланса и связанной с ним гипокалиемии, гипоксии и активации путей метаболизма, ассоциированных с рецепторами АПФ-2. По данным китайских коллег Wang D., Hu B., Hu C., у 17% пациентов, госпитализированных с ковид-инфекцией, зарегистрированы клинически значимые аритмии. В случае тяжелого течения заболевания в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии частота впервые выявленных грозных нарушений ритма достигала 44% [3]. По материалам Итальянского национального института здоровья [3], у 24,5% из 355 пациентов, погибших от COVID-19 в возрасте 79,5 года, 70% из которых были мужчинами, указывается на наличие фибрилляции предсердий в анамнезе, что свидетельствует о данной патологии как о весьма значимом отягчающем факторе течения инфекции. В связи с этим данная патология является междисциплинарной проблемой, входящей в компетенции врача-невролога, кардиолога и врача общей практики. С увеличением возраста пациента на фоне растущей средней продолжительности жизни, старения населения, присоединения множественной коморбидной патологии, такой как сахарный диабет, артериальная гипертензия, риск возникновения кардиоэмболического инфаркта мозга возрастает в несколько раз и проблема становится наиболее актуальной в связи с ее социально-экономической и демографической значимостью. Кроме того, надо отметить, что этот вид поражения головного мозга является наиболее инвалидизирующим, протекает заметно тяжелее и имеет большой процент смертности и летальности [4], так как при фибрилляции предсердий размеры образующихся причинных эмболов больше, чем при других формах их происхождения, например, при клапанной патологии или на фоне синусового ритма.



В практической деятельности непросто ориентироваться в прогнозах и исходах патологии вследствие того, что существующая на сегодняшний день нозологическая классификация не отражает риска возможных кардиоэмболических осложнений, так как не содержит достаточно данных о причинно-связанной продолжительности периодов фибрилляции. Кроме того, в классификации отсутствует указание на причину патологического процесса, приведшего к фибрилляции, и за основание приняты следующие недостаточные для практической деятельности разделы [5]:

- отсутствие признаков сердечно-сосудистого или легочного заболевания при первичной (изолированной) фибрилляции предсердий без расширения левого предсердия у лиц моложе 60 лет;
- вторичная фибрилляция, возникшая на фоне какого-либо заболевания (острый инфаркт миокарда, миокардит, перикардит и др.);
- неклапанная – при отсутствии признаков поражения клапанов любого генеза.

В связи с неточностями регистрации и учета данной патологии весьма затруднительно проводить экспертизу и оценку качества оказания помощи пациентам с фибрилляцией предсердий в амбулаторной практике. Такое положение обусловлено тем, что данная патология не выступает в роли самостоятельной нозологической единицы, а регистрируется осложнением патологии сердца (острого инфаркта миокарда, миокардита, клапанной патологии сердца, патологии щитовидной железы и др.). Эта ситуация присуща как Республике Беларусь, Российской Федерации, так и странам дальнего зарубежья. В целом фибрилляцией предсердий, согласно данным официальной статистики, в мире страдают 33,5 млн человек, или 0,5% населения Земли. По мнению ученых, полученные эпидемиологические данные подтверждают формирование данной патологии в качестве глобальной эпидемии [6].

Следует признать, что фибрилляция предсердий до сих пор остается серьезной и нерешенной проблемой как в Республике Беларусь, так и во всем мире. Предполагается, что в общей популяции лиц старше 18 лет распространенность фибрилляции предсердий составляет 4 случая на 1000 человек, у госпитальных пациентов – 2–5 случаев на 100 человек, у лиц старше 65 лет эта патология встречается у 6,2% мужчин и у 4,8% женщин [7–10]. Точных данных о распространении фибрилляции предсердий в Беларуси нет, так как официальная статистика ориентирована в основном на болезни системы кровообращения, ассоциированные с фибрилляцией предсердий. Для получения более точной и разносторонней информации о пациентах с болезнями системы кровообращения применяются регистры или базы данных пациентов [11, 12].

Говоря о базах данных в медицине и регистрах пациентов с различной патологией, надо отметить, что они становятся все более востребованными в самых различных областях. Еще в 2011 году, на открытии конгресса Европейского общества кардиологов в Париже, президент Европейского общества кардиологов М. Комажда назвал 2011 «годом регистров» [13], отметив их неопределимую значимость для медицинской науки и практики. В России первые регистры появились в 70–80-е годы прошлого века. Первым был регистр острого инфаркта миокарда, работы по созданию которого проводились под руководством профессора Мазура Н.А. В настоящее время в Российской Федерации регистры и базы данных получили широкое распространение, так как аккумулируют информацию по нескольким факторам одновременно, что позволяет изучать комплексный спектр взаимодействий, влияний и исходов. В Республике Беларусь регистры в кардиологии ранее не формировались.

К формированию регистров выдвигается ряд требований, которые соблюдаются в наблюдательных исследованиях [14], предполагается ряд этапов, имеется ряд ограничений. Поэтому на начальных этапах сбора информации и ее структурирования в соответствии с заданными конечными целями достаточно формирования не регистра, а баз данных о пациентах на основании имеющейся первичной документации в виде историй болезни и амбулаторных карт пациентов. Исследования в рамках баз данных являются ретроспективными или проспективными в зависимости от поставленных целей. Впоследствии информация из баз данных может формировать данные регистра и входить в его структуру.

Нами в Брестской области в рамках эксперимента по оптимизации организации диспансеризации пациентов с болезнями системы кровообращения [15] в 2016 году на уровне территориальных поликлиник, межрайонных и областного кардиологических центров было начато формирование баз данных кардиологических пациентов. Одной из них явилась база данных о пациентах с фибрилляцией предсердий, учитывающая важность проблематики болезней системы кровообращения в целом и демографических и экономических потерь, связанных с заболеваемостью и смертностью по причине ОНМК, в целях получения возможности влияния на здоровье населения.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать подходы к формированию баз данных пациентов с болезнями системы кровообращения на примере фибрилляции предсердий и представить практический опыт по их использованию в Брестской области.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. По материалам отчетных статистических документов [16–20] изучалась роль цереброваскулярных болезней как последствия фибрилляции предсердий в структуре причин смертности населения Брестской области и выявлена динамика внутрибольничной летальности по причине острых нарушений мозгового кровообращения в период с 2010 по 2020 г.
2. Разработан алгоритм формирования базы данных пациентов с болезнями системы кровообращения (БДПБСК) на примере фибрилляции предсердий для его применения в деятельности на уровне территориальных поликлиник, межрайонных и областного кардиологических центров.
3. Проведены экспериментальная отработка варианта БДПБСК на электронном носителе на материале базы данных пациентов с фибрилляцией предсердий, состоящих под диспансерным динамическим наблюдением в Барановичском межрайонном кардиологическом центре центральной поликлиники г. Барановичи, а также анализ данных за период с 2016 по 2022 год для пациентов с фибрилляцией предсердий для иллюстрации возможностей практического применения.
4. На основании анализа разработанной базы данных о пациентах с фибрилляцией предсердий оценены результаты проведения мониторинга профилактических лечебных мероприятий, связанных с уровнем приема антикоагулянтов и достижением целевых показателей международного нормализованного отношения, осложнений и смертности при фибрилляции предсердий, определения соотношения форм фибрилляции предсердий, наличия сопутствующей патологии и их влияния на течение основной патологии.



5. По данным статистических показателей Брестского региона за период 2010–2019 г. определено качество оказания помощи таким пациентам на уровне регионов со значимым отклонением социально-экономических (инвалидность, сроки госпитализации, повторная госпитализация) и медико-демографических (смертность, летальность, заболеваемость по причине острых нарушений мозгового кровообращения) показателей.

В данной работе показаны результаты решения первых трех направлений исследования, которые могут быть положены в основу дальнейшей разработки программного продукта и внедрения его во всех учреждениях здравоохранения области в период 2022–2024 гг. В последующей части третье направление конкретизируется и углубляется решением четвертого и пятого, непосредственно связанного с ним, что позволяет проиллюстрировать возможности практического использования подобных баз данных в практике руководителя кардиологической службы.

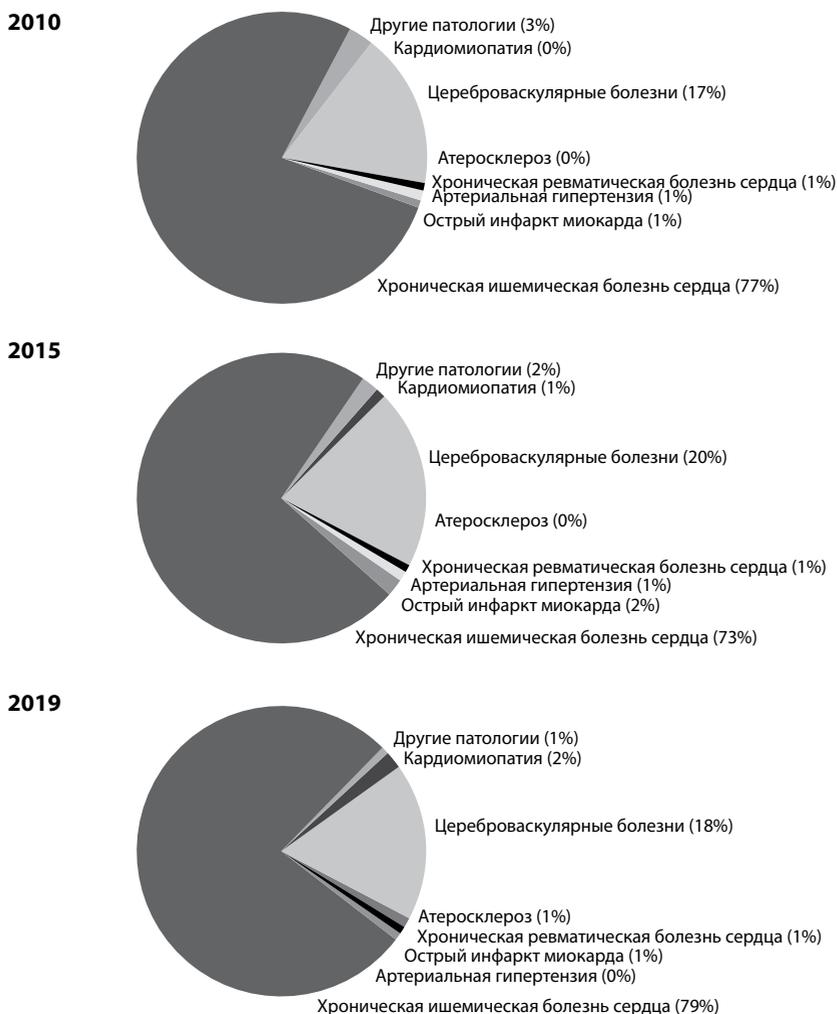
Третье направление реализуется по материалам компьютеризированной базы данных пациентов с фибрилляцией предсердий, состоящих под диспансерным динамическим наблюдением в Барановичском межрайонном кардиологическом центре центральной поликлиники г. Барановичи, за период 2016–2022 гг., в объеме наблюдения 200 человек. Выборка сформирована методом случайного бесповторного отбора и составила 9,2% от числа всех пациентов с фибрилляцией предсердий, состоящих под наблюдением в данном учреждении здравоохранения (2164 пациента). В свою очередь, учреждение здравоохранения выбрано как пилотное в решении поставленных исследованием задач, поскольку являлось первым межрайонным амбулаторным кардиологическим центром в Брестской области, работающим на функциональной основе, способным по своему составу и функциям их решать.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Роль цереброваскулярной патологии как последствия фибрилляции предсердий в структуре причин смертности населения Брестской области и динамика внутрибольничной летальности по причине острых нарушений мозгового кровообращения в период с 2010 по 2020 г.

В Брестской области и в Республике Беларусь удельный вес ИБС в структуре смертности населения составлял в 2019 г. 79% (рис. 1). Иллюстрируется некоторое его увеличение по отношению к предшествующему пятилетию [16–20]. Данные за 2020 г. нами не анализировались в силу их возможного некорректного статистического учета на фоне пандемии COVID-19.

Как видно из рис. 1, удельный вес цереброваскулярной патологии в структуре смертности по причине болезней системы кровообращения не так велик, по сравнению с ишемической болезнью сердца, и составляет порядка 18% против 79%. Вместе с тем эта причина занимает второе ранговое место в структуре смертности и требует контроля и анализа со стороны руководителей здравоохранения. Цереброваскулярная патология является наиболее экономически и ресурсозатратной в связи с инвалидизацией, длительностью госпитализаций пациентов, смертностью и летальностью от острого нарушения мозгового кровообращения. Нельзя не учитывать здесь и страдающее качество жизни пациентов и их семей при условии, что пациенты выжили. Надо отметить, что при наибольшем удельном весе ишемической болезни сердца в структуре смертности по сравнению с цереброваскулярными болезнями

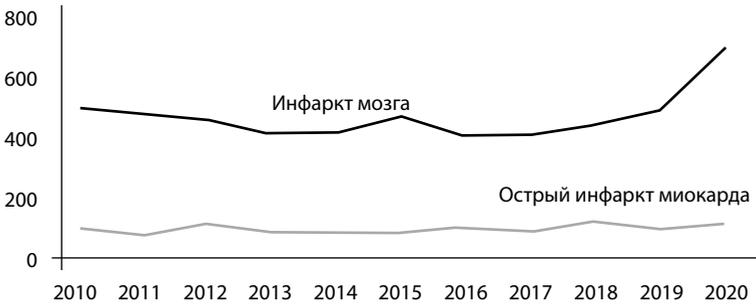


**Рис. 1. Удельный вес (%) ишемической болезни сердца в структуре смертности населения Брестской области в 2010, 2015 и 2019 гг. [16–21]**  
**Fig. 1. Share (%) of coronary heart disease in the structure of mortality among the Brest region population in 2010, 2015 and 2019 [16–21]**

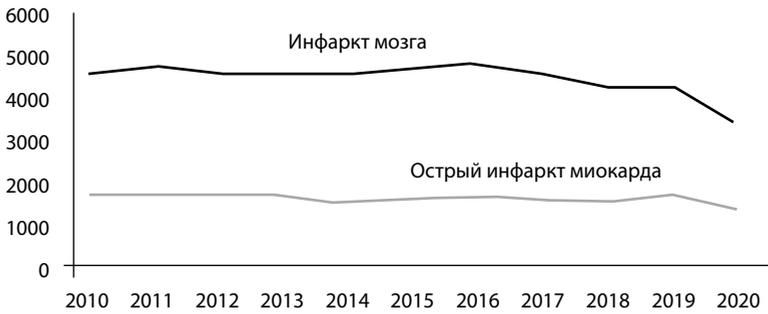
количество грозных осложнений этой патологии в виде инфарктов мозга и инфарктов миокарда соответственно разнится практически в 2–3 раза, что отражено на рис. 2 [16–20]. Равно как и летальность по этой причине (рис. 3) [16–20].

При анализе динамики госпитальной летальности по причине ОНМК за период 2010–2020 гг. отмечено увеличение показателя на фоне снижения регистрируемых случаев заболеваемости (рис. 3) [16–20], что подтверждает мультидисциплинарность проблемы, ее ковид-ассоциированность и требует от неврологической, терапевтической, инфекционной службы и службы реанимации анализа причин сложившейся ситуации и разработки мер по ее стабилизации.

**Количество пациентов, умерших от ОНМК и ОИМ в стационарах  
Брестской области в период с 2010 по 2020 г.**

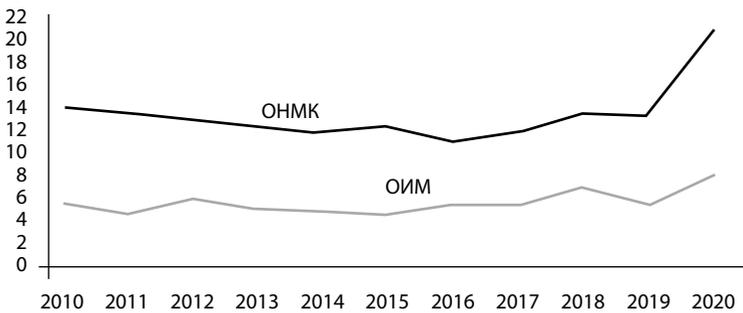


**Выписано пациентов с ОНМК и ОИМ  
из стационаров Брестской области в период с 2010 по 2020 г.**



**Рис. 2. Сравнение количества выписанных и умерших пациентов по причине острого нарушения мозгового кровообращения и острого инфаркта миокарда за период 2010–2020 гг., абс. (чел.)**  
**Fig. 2. Comparison of discharged and deceased due to acute cerebral accident and acute myocardial infarction patients for the period of 2010–2020, abs. (pers.)**

**Летальность при ОНМК и ОИМ за период с 2010 по 2020 г.**



**Рис. 3. Летальность по причине острого нарушения мозгового кровообращения и острого инфаркта миокарда за период 2010–2020 гг. (%)**  
**Fig. 3. Mortality due to acute cerebrovascular accident and acute myocardial infarction for the period of 2010–2020 (%)**

## 2. Алгоритм формирования базы данных пациентов с фибрилляцией предсердий.

На итоговом совещании по работе кардиологической службы Брестской области в 2015 г. главным внештатным кардиологом управления здравоохранения облисполкома Побиванцевой Н.Ф. предложено организовать на новом уровне работу по профилактике кардиоэмболических инфарктов мозга, взяв за основу контроль за пациентами с фибрилляцией предсердий при назначении им антикоагулянтов в целевом диапазоне международного нормализованного отношения. В результате требованием резолюции данного совещания в 2016 г. на каждом терапевтическом участке во всех центральных поликлиниках и центральных районных больницах предписано создать базы данных о пациентах с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию. При этом необходимо было четко определить показания и противопоказания к антикоагулянтной терапии с акцентом на профилактику острых нарушений мозгового кровообращения, в частности кардиоэмболических инфарктов мозга.

По сути, с этого шага было начато формирование БДПБСК.

Базы данных формировались средним медицинским персоналом на каждом терапевтическом участке на приеме врача-терапевта с 2016 г. по спискам на бумажных носителях, так как на тот момент не имелось автоматизированных рабочих мест и программного обеспечения рабочего процесса. Учетно-отчетной документации не предлагалось, так как процесс нес организационно-методический характер с опорой на данные используемых медицинских документов (амбулаторных карт, выписных эпикризов, консультативных заключений, результатов анализов).

Далее с 2018 г. в рамках работы с паспортами терапевтических участков в соответствии с приказом управления здравоохранения Брестского облисполкома от 04.07.2017 № 21 «О порядке оформления Паспорта участка» выделялись пациенты групп кардиоваскулярного риска, среди них и пациенты с фибрилляцией предсердий, которым в плане мероприятий лечебно-профилактического характера предлагалось контролировать показатель международного нормализованного соотношения при применении антикоагулянтов.

Таким образом формировалась БДПБСК, изначально на бумажных носителях. По мере улучшения технического оснащения учреждений здравоохранения области и обеспечения рабочих мест компьютерами информация о новых пациентах компьютеризировалась в текстовых редакторах и дублировалась (распечатывалась) на бумажных носителях, без программного обеспечения, ввиду отсутствия такового на рынке IT-услуг.

По мере информатизации учреждений здравоохранения нами начата экспериментальная отработка варианта БДПБСК на электронном носителе на примере пациентов с фибрилляцией предсердий для дальнейшей разработки программного продукта. Критериями включения в электронную базу данных являлись: наличие фибрилляции предсердий любой нозологической формы (I48) в сочетании с приемом пациентом любых антикоагулянтов в целях профилактики кардиоэмболического инфаркта мозга, а также регулярный контроль по назначению врача показателя международного нормализованного соотношения. Пациенты, не соответствующие критериям включения, в базу данных не включались. Работа с данными пациента проводилась с его устного согласия.



Информационные позиции, включенные нами в БДПБСК с фибрилляцией предсердий, носили эмпирический характер и были ориентированы на конечные точки получения статистических, анамнестических, антропофизиологических данных о пациентах и целевых показателей лечебно-диагностического процесса (МНО, АД, ЧСС), необходимых для дальнейшего анализа и принятия управленческих решений. После обработки информации и получения итоговых данных (приведены ниже) при изучении опыта работы аналогичных регистров и баз данных в Российской Федерации пилотный проект по внедрению нашего организационно-методического эксперимента, проведенный на уровне Барановичского межрайонного кардиологического центра в период 2016–2022 гг., показал общность подходов и сопоставимость результатов исследований РЕКВАЗА и РЕКВАЗА ФП в Ярославле [2].

В базе данных фиксировались:

- пол и возраст пациента;
- форма и длительность фибрилляции предсердий, причины нарушения ритма сердца;
- перенесенные острые сердечно-сосудистые события;
- формирование и степень хронической сердечной недостаточности на фоне фибрилляции предсердий;
- сопутствующая коморбидная патология;
- частота осмотров врачами-специалистами и соответствие диагностики и лечения требованиям клинических протоколов с особым акцентом на назначение антикоагулянтной терапии в качестве основного средства профилактики кардиоэмболических инфарктов мозга;
- достижение целевых показателей гемостаза (МНО), АД, ЧСС у таких пациентов.

При формировании БДПБСК и с фибрилляцией предсердий в частности нами разработаны следующие основные организационные принципы, направленные на конечные результаты реализации эксперимента (принцип «5 П»): профилактика, ответственность, точность, планирование, прозрачность.

Алгоритм формирования баз данных пациентов с фибрилляцией предсердий предполагает в своей основе вышеописанный принцип («5 П») и основывается на данных медицинских документов (амбулаторных карт, выписных эпикризов, консультативных заключений, результатов анализов), позволяющих медицинским работникам и экспертам реализовывать функции организации работы и контроля за качеством медико-диагностического процесса.

Алгоритм включает:

1. Отбор пациентов с фибрилляцией сплошным методом.
2. Регистрация антропометрических и возрастных данных, половой принадлежности.
3. Распределение по формам фибрилляции предсердий для статистического учета и определения дальнейшей тактики ведения пациента.
4. Наличие и нозология сопутствующей и причинно-связанной патологии.
5. Основные медико-инструментальные показатели и данные, влияющие на прогноз и течение заболевания, нуждающиеся в динамическом анализе (ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ и другие на усмотрение врача-специалиста). Контроль ритма и частоты сердечных сокращений является стратегическим параметром в лечебно-профилактической работе с пациентом с фибрилляцией предсердий, определяющим качество работы врача-специалиста.

6. Лечебная тактика, направленная на достижение целевых показателей гемостаза (МНО), артериального давления, частоты сердечных сокращений, также отражается по основным классам лекарственных средств в соответствии с клиническими протоколами.

В процессе разработки и внедрения баз данных среднему медперсоналу необходимо было обозначать в базе данных контрольные даты исследования международного нормализованного отношения каждому конкретному пациенту и информировать его о сроке и необходимости сдачи анализа. Отклонения от целевых параметров требовали дальнейшей работы врача по коррекции доз препаратов. Весьма позитивным оказался опыт работы с портативными устройствами для определения международного нормализованного отношения, которые использовались в Брестской области до 2018 г. в нескольких амбулаториях врача общей практики на сельских участках и передавались поочередно на закрепленные ФАПы. Посредством обхода таких пациентов фельдшер мог обеспечить процесс контроля показателя международного нормализованного отношения без посещения ими ЦРБ в этих целях, что зачастую вызывало затруднения в связи со сложностями существующей на селе транспортной логистики и нередко служило основным поводом для отказа от профилактического назначения антикоагулянтов как у пациентов, так и у медперсонала. Однако на сегодняшний день этот положительный опыт не имеет своего продолжения в связи с отсутствием регистрации данного оборудования в Республике Беларусь.

7. Анализ базы данных пациентов с фибрилляцией предсердий, состоящих под диспансерным динамическим наблюдением в Барановичском межрайонном кардиологическом центре центральной поликлиники г. Барановичи, за период с 2016 по 2022 г.

При анализе базы данных пациентов с фибрилляцией предсердий, находящихся под наблюдением врача-кардиолога, выявлено, что из 200 человек 144 (72%) пациента мужчины, соответственно 56 (28%) женщины. В 123 (61,5%) случаях пациенты были нетрудоспособного возраста, в трудоспособном возрасте 77 пациентов (38,5%).

Пароксизмальной формой с часто рецидивирующим течением страдают 124 пациента (62%), постоянная форма фибрилляции в 37% случаев (74 пациента). Средние сроки течения заболевания – около 7 лет при средних сроках наблюдения кардиологом 3–4 года (см. таблицу).

Как видно из полученных нами данных, «портрет» пациента с фибрилляцией предсердий в Барановичском МКЦ соответствует таковому в других амбулаторных регистрах, представленных в научных исследованиях (РЕКВАЗА и РЕКВАЗА ФП

**Распределение пациентов по полу, возрасту и форме фибрилляции предсердий (n=200)**  
**Distribution of patients by gender, age and form of atrial fibrillation (n=200)**

Показатель	Всего	Мужчины	Женщины
Исследуемая группа	200	144 (72%)	56 (28%)
Возраст, лет (M±m)	67,8±11,3	65,4±12,7	71,2±9,9
Постоянная форма ФП, n (%)	124 (62%)	104 (72,2%)	20 (35,7%)
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	74 (37%)	39 (27,1%)	35 (62,5%)
Впервые выявленная ФП, n (%)	2 (1%)	1 (0,7%)	11,8%



в РФ) [2]. Пациентами, страдающими ФП, в большинстве своем являются мужчины старше трудоспособного возраста, имеющие пароксизмальную часто рецидивирующую форму фибрилляции и ишемическую болезнь сердца на фоне артериальной гипертонии, сопровождающуюся хронической сердечной недостаточностью той или иной степени.

Сопоставимость результатов позволяет утверждать, что разработанный нами алгоритм формирования базы данных может быть применен для создания регистра пациентов с фибрилляцией предсердий, необходимого для мониторинга качества оказания им медицинской помощи.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Важно подчеркнуть, что принцип «5 П» (профилактика, преемственность, поточность, планирование, прозрачность), разработанный нами и положенный в основу работы с базами данных пациентов, позволяет организовать деятельность комплексно, с достижением результатов по нескольким векторам. Профилактический вектор при этом не только определяет лечебно-диагностическую составляющую работы с пациентом, направленную на профилактику сердечно-сосудистых осложнений и достижение целевых показателей в рамках реализации клинических протоколов каждой нозологии болезней системы кровообращения, включенной в базу данных, но и отображает качество оказания медицинской помощи в каждом конкретном случае. Преемственность в базах данных отражает выбранную врачом-специалистом тактику ведения пациента и его маршрутизацию по уровням оказания помощи. Поточность и планирование позволяют определять первоочередность движения пациента в общем лечебно-диагностическом процессе в зависимости от индивидуального прогноза течения заболевания и вероятностных осложнений, влияющих на основные медико-демографические показатели (заболеваемость, смертность, инвалидность), а также планировать объемы оказания помощи, начиная от терапевтического участка и заканчивая областным кардиологическим центром/диспансером. Прозрачность баз данных снижает коррупционные риски в работе с пациентами, в том числе при применении к ним высокотехнологичных лечебно-диагностических методик.

Формирование и ведение баз данных о пациентах с БСК по различным конечным точкам (нуждающихся в высокотехнологичных вмешательствах, перенесших острые коронарные состояния, с хронической сердечной недостаточностью и других) весьма обоснованно как для анализа, так и для коррекции некоторых статистических и классификационных несоответствий, а также для оценки качества оказания помощи, обеспечения прозрачности в тактических решениях, возможности планирования сил и средств, находящихся в распоряжении учреждений здравоохранения, и организации преемственности в оказании помощи пациентам с БСК на всех уровнях.

Результатом внедренных в Брестской области организационных мер, включающих в том числе работу с БДПБСК, явилось то, что показатель удельного веса случаев инфаркта мозга в структуре всех острых нарушений мозгового кровообращения в период 2016–2020 гг. снизился с 87,2% в 2016 г. до 84,4% в 2020 г. по категории общей заболеваемости среди взрослого населения и с 75,8% до 73,9% соответственно среди трудоспособного населения. Общая заболеваемость инфарктом мозга взрослого населения в анализируемый период снизилась на 19,4%. Ежегодное уменьшение

количества заболевших ОНМК составляет от 72 человек в 2018 г. до 694 в 2020, что за шестилетний период нашего наблюдения составило 1015 человек.

При снижении количества пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения значительно снижаются расходы государства на здравоохранение. Общая сумма экономии за анализируемый шестилетний период рассчитана по следующей методике: количество предотвращенных случаев ОНМК, умноженное на среднюю длительность лечения пациента в стационаре [20], умноженное на среднюю стоимость лечения одного пациента на койках неврологического профиля [22], что составляет 2 462 600 белорусских рублей. Однако очевидно, что на первый план выходит не столько экономический, сколько социальный эффект в решении медико-социальной проблемы острых нарушений мозгового кровообращения – сохранение здоровья белорусского общества.

В последующей статье (часть 2 данной работы) нами будет показано, как на примере базы данных пациентов с фибрилляцией предсердий возможно осуществить мониторинг профилактических лечебных мероприятий, оценить качество оказания помощи таким пациентам на уровне регионов.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что доля цереброваскулярных болезней по сравнению с ишемической болезнью сердца в структуре смертности населения Брестской области значительно ниже, частота летальных и инвалидизирующих осложнений цереброваскулярной патологии в виде инфарктов мозга в 2–3 раза выше. В этой связи цереброваскулярная патология требует контроля и анализа со стороны руководителей здравоохранения. Предложенный механизм создания и накопления информации о пациентах с фибрилляцией предсердий может быть использован для создания регистра таких пациентов как основного «поставщика» ресурсо- и социально-затратных осложнений цереброваскулярных болезней. Подобный регистр незаменим в мониторинге качества оказания медицинской помощи. Алгоритм формирования базы данных предполагает в своей основе принцип «5 П» (профилактика, преемственность, поточность, планирование, прозрачность), позволяющий медицинским работникам и экспертам реализовывать функции организации работы и контроля за качеством медико-диагностического процесса.

Формирование и ведение баз данных пациентов с болезнями системы кровообращения по различным конечным точкам (нуждающихся в высокотехнологичных вмешательствах, перенесших острые коронарные состояния, с хронической сердечной недостаточностью и других) в условиях цифровизации здравоохранения остро необходимо: для научного и организационного анализа, коррекции некоторых статистических и классификационных несоответствий, оценки качества оказания помощи, обеспечения прозрачности в тактических решениях, возможности планирования сил и средств, находящихся в распоряжении учреждений здравоохранения, и организации преемственности процесса на всех уровнях.



## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Farrington J., Pezzella F.R., Yakovlev A., Rotar O. Overview of the organization of emergency care and rehabilitation for heart attack and stroke in Belarus. *Journal of the European WHO*. 2017;1–2.
2. Yakusevich V. Outpatient with atrial fibrillation: main characteristics. The first data of the FP requaza register – Yaroslavl. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):149–152. (in Russian)
3. Napalkov D., Sokolova A., Skripka A. Features of the management of patients with atrial fibrillation during the COVID-19 pandemic: current questions and possible answers. *Consilium Medicum*. 2021;23(1):32–34. (in Russian)
4. Damulin I., Andreev D. Atrial fibrillation and stroke. *Russian Medical Journal*. 2015;21(6):41–45. (in Russian)
5. Bal S., Ojha P., Hill M.D. Stroke prevention treatment of patients with atrial fibrillation: old and new. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2011;11:15–27.
6. Fedorova O. The World Health Organization presents a global epidemic of atrial fibrillation. *Ukrainian Medical Journal*. 2013:12–23 (in Russian).
7. Mosse I. Molecular genetic factors predisposing to the development of atrial fibrillation in representatives of the Belarusian population. *Cardiology in Belarus*. 2021;13(4):500–511. (in Russian)
8. Shilov A. Pathophysiology and principles of treatment of atrial fibrillation. *Russian Medical Journal*. 2011;14:877–883. (in Russian)
9. Stewart S. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004;90(3):286–292.
10. Reynolds M.R. Healthcare resource utilization and costs associated with recurrent episodes of atrial fibrillation: the FRACTAL registry. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2007;18(6):628–633.
11. Perez-Gomez F., Bover-Freire R. *Atrial fibrillation. From pathophysiology to treatment*. Madrid: Tallers Graficos G.B.; 2010.
12. The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. A systematic review. *Neurology*. 2007;69(6):546–54.
13. Strom B.L., Kimmel S.E., Hennessy S. *Pharmacoepidemiology*. 5th Ed. 2012;976.
14. Boytsov S. Registers in cardiology. Basic rules for conducting and real opportunities. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):4–9. (in Russian)
15. Pobivantseva N., Surmach M. Medical examination of cardiological patients: an organizational experiment on the example of the Brest region. Part 2 – the stage of evaluation of effectiveness. *Cardiology in Belarus*. 2021;13(3):369–380. (in Russian)
16. *Ofits. stat. sat. for 2010*. Ministry of Health of the Republic of Belarus, the sector of methodology and analysis of medical statistics. Minsk, 2011. (in Russian)
17. *Ofits. stat. sat. for 2011*. Ministry of Health of the Republic of Belarus, the sector of methodology and analysis of medical statistics. Minsk, 2012. (in Russian)
18. *Ofits. stat. sat. for 2012*. Ministry of Health of the Republic of Belarus, the sector of methodology and analysis of medical statistics. Minsk, 2013. (in Russian)
19. *Ofits. stat. sat. for 2013*. Ministry of Health of the Republic of Belarus, the sector of methodology and analysis of medical statistics. Minsk, 2014. (in Russian)
20. *On approval of the state statistical reporting form 1-hospital (Ministry of Health) 2014 No. 170*. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Minsk, 2014. (in Russian)
21. Lukyanov M. Control of the international normalized ratio against the background of warfarin therapy in patients with atrial fibrillation in outpatient and hospital practice (data from the Requaza registers). *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2018;14(1):40–46. (in Russian)
22. *Information on the implementation of the average republican standards for the volume of medical care provided to citizens by state healthcare organizations of the Ministry of Health at the expense of the budget, as well as in healthcare organizations providing inpatient care according to the profile of medical care: Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated January 31, 2022 No. 6*. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Minsk, 2022. (in Russian)



Абельская И.С., Галицкая С.С., Качанко Е.Ф. ✉, Козаченко М.Г., Трунова Н.А.,  
Мельникова В.В., Конончук С.Н., Жуковская О.Ю.

Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента  
Республики Беларусь, Минск, Беларусь

## Прокальцитонин: использование в качестве биомаркера для диагностики и определения показаний к антибактериальной терапии. Обзор литературы

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Абельская И.С., Галицкая С.С. – концепция и дизайн исследования; Качанко Е.Ф., Козаченко М.Г.,  
Трунова Н.А., Мельникова В.В. – обзор литературы; Конончук С.Н., Жуковская О.Ю. – редактирование.

Подана: 31.08.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: [kachanka.elena@mail.ru](mailto:kachanka.elena@mail.ru)

### Резюме

Прокальцитонин (ПКТ) является биомаркером, который широко используется в настоящее время для оценки риска возникновения бактериальной инфекции и дальнейшего прогрессирования заболевания. Для отдельных групп пациентов, а именно пациентов с бактериальным сепсисом, инфекцией нижних дыхательных путей, включая внебольничную пневмонию, обострения ХОБЛ, знание уровня прокальцитонина является определяющим моментом для принятия решения о назначении или отмене антибактериальной терапии. Определение уровня ПКТ особенно важно в условиях пандемии, вызванной коронавирусом COVID-19, для оценки возможного развития у больных COVID-19 вторичной бактериальной инфекции. По данным ряда авторов, около 70% пациентов с COVID-19 получают антибиотики, как правило, без показаний. Прокальцитонин в данной ситуации может помочь оценить состояние пациентов и скорректировать антибиотикотерапию. Он необходим при мониторинге состояния и составлении руководства по продолжительности лечения. Как правило, если у пациента высокий уровень ПКТ и коинфекция подтверждена, крайне важно за сутки снизить уровень ПКТ примерно на 50%. Если такого снижения не происходит, это означает, что антибиотикотерапия неэффективна. Если уровень ПКТ снижается – лечение действенное и правильное. Таким образом, ПКТ является необходимым маркером для руководства по назначению антибиотикотерапии и может помочь в принятии решения о снижении или отмене назначения антибиотиков.

**Ключевые слова:** прокальцитонин, антибактериальная терапия, сепсис, коронавирус, нижние дыхательные пути

Abelskaya I., Galitskaya S., Kachanka E. ✉, Kozachenko M., Trunova N., Melnikova V., Kononchuk S., Zhukovskaya O.

Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

## Procalcitonin: Use as a Biomarker for Diagnosis and Indications for Antibiotic Therapy. A Literature Review

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Abelskaya I., Galitskaya S. – study concept and design; Kachanka E., Kozachenko M., Trunova N., Melnikova V. – literature review; Kononchuk S., Zhukovskaya O. – editing.

Submitted: 31.08.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: kachanka.elena@mail.ru

### Abstract

Procalcitonin (PCT) is a biomarker that is currently widely used for assessing the risk of bacterial infection and further disease progression. For some groups of patients, namely patients with bacterial sepsis, patients with community-acquired pneumonia, and those with exacerbation of COPD, the knowledge of procalcitonin level is the determining factor in deciding whether to prescribe or discontinue antibiotic therapy. Determining the level of PCT is especially important in the context of a pandemic caused by the COVID-19 coronavirus for assessing the possible development of secondary bacterial infection in patients with COVID-19. As reported by several authors, about 70% of patients with COVID-19 are given antibiotics, commonly without indications. Procalcitonin in this situation is helpful in evaluating patient status and adjusting antibiotic therapy. Its use is required while patient status monitoring and setting up treatment duration guidelines. As a general rule, if a patient has a high PCT level, and if co-infected, it is extremely important to reduce the PCT level by about 50% per day. If no such decrease occurs, this means that antibiotic therapy is ineffective. If PCT level is decreasing, then it means that the treatment is effective and correct. Thus, PCT is an important marker to guide prescribing of antibiotic therapy and may help in deciding whether to reduce or withdraw an antibiotic prescription.

**Keywords:** procalcitonin, antibiotic therapy, sepsis, coronavirus, lower mental pathways

Прокальцитонин (ПКТ) – это пептид, измеряемый в сыворотке крови, уровень которого повышается в ответ на бактериальную инфекцию. В многочисленных исследованиях изучалась безопасность и эффективность использования ПКТ в качестве биомаркера для принятия решения о начале или прекращении антибактериальной терапии в самых разных ситуациях, а тесты на ПКТ были одобрены Федеральным управлением по лекарственным средствам (FDA) в США для использования как при сепсисе, так и при инфекциях дыхательных путей. Прокальцитонин (ПКТ) представляет собой полипептид из 116 аминокислот, продуцируемый в состоянии здоровья

мозговыми С-клетками щитовидной железы. Это прогормон, который метаболизируется с образованием 32-аминокислотного гормона кальцитонина, который, в свою очередь, играет роль в гомеостазе кальция благодаря его действию на остеокласты в кости [1]. У здоровых людей уровень ПКТ практически не определяется, но в 1990-х гг. серия исследований показала, что уровни ПКТ в крови при сепсисе сильно повышаются [2]. Само по себе это не было бы чем-то особенным: неспецифические маркеры воспаления, включая белки острой фазы, в частности С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), повышенное количество лейкоцитов и их дифференциация, хорошо известны и широко используются в клинической практике для помощи в диагностике и лечении инфекции. Однако эти реагенты острой фазы повышаются без разбора в ответ на любое воспаление, включая бактериальную инфекцию, а также тяжелые ожоги, панкреатит, вирусную инфекцию и аутоиммунные процессы. Поэтому они обладают ограниченной специфичностью при определении наличия или отсутствия бактериальной инфекции и при принятии последующих решений относительно терапии антибиотиками. Было обнаружено, что при сепсисе ПКТ высвобождается из печени [3] и мононуклеарных клеток периферической крови [4] (рост в ответ на сепсис также наблюдается у пациентов после тиреоидэктомии [5], что указывает на экстратироидную продукцию ПКТ при воспалительной реакции). Было показано, что уровни ПКТ повышаются в ответ как на инъекцию эндотоксина здоровым добровольцам [6], так и на введение цитокинов (фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$  и интерлейкина IL-6) *in vivo* и *in vitro* [4]. Уровни повышаются через 3–6 часов после первоначального воздействия, а затем снижаются с периодом полураспада около 1 дня.

В статье, опубликованной в 1993 г., исследовались уровни ПКТ при сепсисе и других воспалительных заболеваниях в педиатрической популяции [2]. В этом исследовании было показано, что уровни ПКТ сильно повышены при сепсисе, но находятся в пределах (или чуть выше) нормального диапазона при вирусных инфекциях или бактериальной колонизации без инфекции. Уровень ПКТ снизился в ответ на терапию антибиотиками. Это привело к гипотезе о том, что ПКТ можно использовать в качестве биомаркера бактериальной инфекции, что позволяет отличить инфекцию от колонизации. С тех пор в многочисленных дальнейших исследованиях ПКТ изучали как биомаркер бактериальной инфекции, причем в нескольких исследованиях было обнаружено, что он ведет себя как маркер острой фазы с более высокой чувствительностью и специфичностью в отношении бактериальной инфекции, чем обычные лабораторные тесты [2, 7–9]. Он был исследован в отношении широкого спектра инфекционных состояний, включая сепсис [10], инфекции верхних и нижних дыхательных путей [11], бактериальный менингит [12] и инфекции в области хирургического вмешательства [13]. Метаанализ 12 исследований, сравнивающих диагностическую точность ПКТ при бактериальной инфекции с СРБ у стационарных пациентов, показал, что ПКТ более чувствителен (88 против 75%) и специфичен (81 против 67%), чем СРБ, для дифференциации бактериальных инфекций от неинфекционных причин воспаления [9].

В принципе, чувствительный к бактериальной инфекции биомаркер, специфичный для бактериальной инфекции, может использоваться для принятия решения относительно терапии антибиотиками и ее безопасного завершения. Ненужное использование антибиотиков признано широко распространенной проблемой:

в исследовании 30% назначений антибиотиков в учреждениях первичной медико-санитарной помощи в США были сочтены ненужными, а при острых респираторных заболеваниях этот показатель вырос до 50% [14]. Существует множество опасений по поводу ненадлежащего использования антибиотиков, включая развитие устойчивости к противомикробным препаратам, развитие колита, связанного с *Clostridium difficile*. Это привело к концепции антибактериальной терапии под контролем прокальцитонина, которая основана на наблюдениях за уровнем ПКТ в сыворотке, который повышается в ответ на острую бактериальную инфекцию и падает при ее успешном разрешении [15].

Точные методы, с помощью которых ПКТ используется для принятия решения о назначении или завершении антибактериальной терапии, варьируют в разных исследованиях, но принципы остаются теми же. Вместо определенной продолжительности антибактериальной терапии рекомендуется прекратить терапию антибиотиками, когда прокальцитонин падает на заранее определенное количество единиц (обычно на 50–80% [16]) или ниже определенного порогового уровня (обычно <0,25–0,5 мкг/л). Целью этого является сокращение продолжительности приема антибиотиков, что ведет к снижению развития устойчивости к противомикробным препаратам, сокращению срока пребывания в стационаре и сокращению финансовых затрат. Первоначально многие из исследований проводились в условиях отделений интенсивной терапии [17], но использование ПКТ в качестве маркера для диагностики бактериальной инфекции и определения курса антибактериальной терапии с тех пор распространилось на различные состояния как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. В июне 2016 г. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило использование теста на прокальцитонин в целях решения вопроса о необходимости проведения антибактериальной терапии при сепсисе. В 2017 г. тест получил одобрение FDA при принятии решения о начале или прекращении антибактериальной терапии у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей (включая внебольничную пневмонию и обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)). Как правило, заболевания нижних дыхательных путей проявляются следующими симптомами: кашель, одышка, боль в груди и гипертермия. Но, например, ухудшение одышки и кашля у пациента с ХОБЛ может быть связано как с бактериальной инфекцией, приводящей к обострению, так и с вирусной инфекцией, неинфекционным воспалением дыхательных путей или прогрессированием заболевания. Следовательно, биомаркер, который может точно и надежно отличить бактериальную инфекцию от других состояний, будет полезен при начальном этапе и постоянном ведении этих пациентов. Пневмония является ведущей инфекционной причиной смертности во всем мире и частой причиной обращения в службы первичной и неотложной помощи. В недавнем исследовании, посвященном внебольничной пневмонии, требующей госпитализации (только для взрослых) в США, патоген не был обнаружен в большинстве случаев (62%) [18], несмотря на обширные микробиологические исследования. Вирусные инфекции, включая метапневмовирус и грипп, могут вызывать пневмонию и потребовать специфического лечения, а не антибиотиков, а неинфекционные патологии, такие как злокачественные новообразования и застойная сердечная недостаточность, также могут имитировать симптомы пневмонии. Поэтому существует значительный интерес к ПКТ как к маркеру, который используется как для диагностики, так и для определения продолжения

антибактериальной терапии. Данные свидетельствуют о том, что ПКТ может быть полезным биомаркером при назначении и применении антибиотиков при пневмонии. Christ-Crain et al. [19] провели рандомизированное контролируемое исследование с участием пациентов с подозрением на внебольничную пневмонию, поступивших в отделение неотложной помощи ( $n=302$ ). 151 пациент проходил лечение по алгоритму, основанному на измерении уровня ПКТ, а именно: ПКТ $<0,1$  мкг/л – применение антибиотиков категорически не рекомендуется, ПКТ $<0,25$  мкг/л – не рекомендуется, ПКТ $>0,25$  мкг/л – поощряется, ПКТ $>0,5$  мкг/л – настоятельно рекомендуется. Рекомендации по прокальцитонину снизили общее воздействие антибиотиков и продолжительность антибактериальной терапии (5 дней по сравнению с 12 днями). Brielet et al. [20] провели рандомизированное многоцентровое исследование с участием 458 пациентов, которым, по мнению лечащего врача, требовались антибиотики. Затем эти пациенты были рандомизированы на 2 группы: первая группа – пациенты, которые проходили терапию под контролем ПКТ (антибиотики категорически не рекомендуются, если ПКТ $\leq 0,1$  мкг/л, или поощряются, если ПКТ $>0,25$  мкг/л), и вторая группа – пациенты, которые получали антибактериальную терапию согласно стандартному подходу. В первой группе общая частота назначения антибиотиков была на 72% ниже и в среднем продолжительность терапии также была на 1 день короче. Нежелательные явления были идентичны для обеих групп.

Метаанализ относительно антибактериальной терапии при инфекциях дыхательных путей [21], опубликованный в начале 2018 г., включал 26 исследований из 12 стран по целому ряду состояний, включая внебольничную пневмонию, внутрибольничную пневмонию, вентиляторассоциированную пневмонию, обострения ХОБЛ и бронхита. В целом этот метаанализ показал, что использование ПКТ-ориентированной антибактериальной терапии у пациентов с острыми респираторными инфекциями снижает воздействие антибиотиков и побочные эффекты, а также улучшает выживаемость. Использование ПКТ было связано со снижением употребления антибиотиков на 2,4 дня (5,7 против 8,1 дня,  $p<0,001$ ) и более низким риском побочных эффектов, связанных с антибиотиками (16,3 против 22,1%,  $p<0,001$ ).

В связи с диагностической трудностью отличить вызванные вирусами острые обострения ХОБЛ от обострений, вызванных бактериальной инфекцией, на практике бывает достаточно сложно. Существует вероятность ненужного использования антибиотиков в этой группе пациентов. Надежный маркер бактериальной инфекции мог бы определять пациентов, которым антибиотики были бы полезны, а также продолжительность их использования. Здесь необходимо выделить ключевые исследования, посвященные изучению использования ПКТ для принятия решения о начале и прекращении приема антибиотиков у пациентов с обострением ХОБЛ. Доказательства в пользу терапии под контролем ПКТ были получены в ходе рандомизированного контролируемого исследования, проведенного Штольцетом и соавторами [23]. Это исследование с участием 208 стационарных пациентов с ХОБЛ показало, что использование ПКТ снижает количество прописываемых антибиотиков и их воздействие. С тех пор было проведено множество аналогичных исследований, и в конце 2017 г. был опубликован метаанализ протоколов на основе ПКТ для сравнения использования антибиотиков со стандартным лечением при обострении ХОБЛ [24], включая 1062 пациента в 8 исследованиях. Этот метаанализ показал, что протоколы на основе ПКТ сокращают использование антибиотиков, не оказывая

отрицательного влияния на клинические результаты, измеряемые неэффективностью лечения, продолжительностью пребывания в больнице, частотой рецидивов и смертностью. Однако авторы признали ограниченность имеющихся доказательств, небольшой общий размер исследования и низкую частоту событий.

На практике, чтобы отличить простой парапневмонический выпот от сложного выпота или эмпиемы, требующей дренирования плевры, необходима инвазивная процедура для получения образца жидкости [27]. Подтвержденная плевральная инфекция обычно лечится длительным курсом антибиотиков. Следовательно, это та область, где биомаркеры, способные отличить плевральную инфекцию от неинфицированных выпотов и определять продолжительность последующей антибактериальной терапии, могут быть потенциально полезными. В ряде исследований изучалась ценность сывороточного ПКТ для дифференциации плевральной инфекции от неинфекционных причин плеврального выпота. Совсем недавно был опубликован метаанализ 14 исследований с участием в общей сложности 1320 пациентов (463 пациента с плевральной инфекцией, 857 пациентов составили группу контроля) [29]. В этом исследовании рассматривался как сывороточный, так и плевральный ПКТ в диагностике парапневмонической плевральной инфекции. Опять же, уровни ПКТ в сыворотке были значительно выше у пациентов с парапневмоническим плевральным выпотом по сравнению со злокачественными, туберкулезными или транссудативными выпотами, а ПКТ в сыворотке оказался более чувствительным и специфическим маркером, чем ПКТ в плевральной полости (чувствительность 0,78 против 0,62, специфичность 0,74 против 0,71) [27]. Любое повышение ПКТ можно с уверенностью отнести к одной только пневмонии, и поэтому этот метаанализ не дает доказательств использования ПКТ для различения пневмонии с ассоциированным простым парапневмоническим выпотом и истинной плевральной инфекцией. ПКТ в сыворотке крови, позволяющий отличить плевральную инфекцию от других причин плеврального выпота, ограничен, и в текущих руководствах нет рекомендаций по использованию ПКТ для диагностики или лечения плевральной инфекции [27].

Бронхоэктатическая болезнь – это хроническое заболевание легких, характеризующееся фиксированными расширенными бронхами, ведущими к нарушению выведения мокроты, и предрасположенностью к хроническим или рецидивирующим инфекциям нижних дыхательных путей. Пациенты, как правило, поступают с хроническим кашлем и рецидивирующими инфекционными обострениями, которые распознаются по увеличению объема и гнойности мокроты. Учитывая риск резистентных микроорганизмов, обострения могут потребовать приема антибиотиков внутривенно [30], что связано с высокими затратами на здравоохранение и негативным воздействием на пациентов. Инфекционное обострение обычно диагностируется клинически на основании субъективных и объективных данных; однако отличить острую инфекцию от хронического продуктивного кашля на исходном уровне может быть непросто. Таким образом, сывороточный биомаркер, позволяющий точно предсказать острое инфекционное обострение, требующее антибактериальной терапии, может оказаться полезным при ведении таких пациентов.

Единственное исследование, которое удалось найти для изучения ПКТ при бронхоэктазах, было наблюдательным. У 38 стационарных и 63 амбулаторных пациентов с установленными бронхоэктазами [31] проводили сравнение уровня ПКТ с тяжестью симптомов, применением антибиотиков и другими воспалительными маркерами.

У амбулаторных пациентов уровни ПКТ обычно были низкими (средняя концентрация 0,030 мкг/л). Однако уровни также были низкими у пациентов, поступивших для внутривенной антибиотикотерапии, при этом большинство из них имели уровни <0,1 мкг/л (в среднем 0,055 мкг/л). Кроме того, у пациентов, поступивших для внутривенного введения антибиотиков, не было значительного изменения ПКТ в сыворотке между 0, 5 и 10-м днями лечения. Предложенное объяснение отсутствия повышения ПКТ заключалось в том, что инфекция и воспаление при бронхоэктазах в основном ограничиваются просветом дыхательных путей, в то время как ПКТ ведет себя как показатель системной инфекции. Авторы пришли к выводу, что ПКТ вряд ли сможет помочь в лечении инфекционного обострения бронхоэктазов и что нет рекомендаций по использованию ПКТ в недавнем Европейском респираторном обществе (ERS) [32] или Британском торакальном обществе (BTS) [30].

В международных рекомендациях по лечению сепсиса и септического шока 2021 г. говорится, что ПКТ может использоваться для решения вопроса о сокращении или прекращении сроков антибактериальной терапии при сепсисе и септическом шоке [36], при этом признается, что это «слабая рекомендация» с низким качеством доказательной базы и что биомаркеры никогда не должны использоваться изолированно для принятия решения о начале или прекращении приема антибиотиков. Что касается пневмонии, то в рекомендациях Общества инфекционных болезней Америки / Американского торакального общества (IDSA/ATS) 2007 г. по внебольничной пневмонии [37] не упоминается ПКТ, в то время как в рекомендациях IDSA/ATS 2016 г. по ведению взрослых в больничных условиях [38] рекомендуется пациентам с подозрением на нозокомиальную пневмонию / вентиляторассоциированную пневмонию использовать только клинические критерии, а не сывороточный ПКТ плюс клинические критерии, чтобы решить, следует ли начинать антибактериальную терапию. Международные рекомендации ERS/ESICM/ESCMID/ALAT по ведению госпитальной пневмонии и пневмонии, связанной с аппаратом искусственной вентиляции легких, в некоторой степени поддерживают использование ПКТ [38]; хотя рутинное измерение серийного ПКТ, когда ожидаемая продолжительность приема антибиотиков составляет 7–8 дней, не рекомендуется. Рекомендовано измерять серийный ПКТ в конкретных клинических обстоятельствах (например, при инфекции, вызванной высокорезистентными патогенами, у пациентов с тяжелым иммунодефицитом или изначально неподходящей антибактериальной терапией) в целях сокращения продолжительности лечения антибиотиками. В Великобритании Национальный институт здравоохранения и повышения квалификации (NICE) проанализировал доказательства того, что ПКТ помогает принимать решение о продолжительности антибактериальной терапии при сепсисе и других бактериальных инфекциях, включая бактериальные инфекции нижних дыхательных путей.

В рекомендациях ERS/ATS по ведению обострений ХОБЛ от 2017 г. [40] не упоминается ПКТ, только отмечается, что «идентификация биомаркеров бактериальной инфекции может позволить более точно выбрать группу пациентов, которая окончательно требует лечения антибиотиками». В руководствах BTS [30] и ERS 2017 г. [32] по ведению бронхоэктазов у взрослых нет никаких ссылок на использование ПКТ для лечения этого состояния. Аналогичным образом руководство Великобритании по лечению плевральной инфекции от 2010 г. не упоминает о его использовании [27].



В настоящее время недостаточно доказательств для поддержки ПКТ-ориентированной терапии при ведении пациентов с подозрением на инфекцию нижних дыхательных путей в рутинной клинической практике за пределами отделения интенсивной терапии. Хотя многие ранние исследования показали многообещающее сокращение продолжительности антибактериальной терапии или продолжительности пребывания в стационаре, они не были воспроизведены в недавних крупномасштабных исследованиях [22]. Точно так же, хотя ПКТ одобрен FDA в США, его использование не рекомендуется в подавляющем большинстве международных руководств по респираторным заболеваниям [30, 37, 38].

Существуют различные возможные причины результатов испытаний ПКТ-ориентированной терапии. Во-первых, существуют различия в используемых протоколах рекомендаций по ПКТ, в том числе о том, какое пороговое значение ПКТ должно указывать на принятие решения о начале или прекращении антибактериальной терапии. В некоторых испытаниях использовался диапазон пороговых значений от 0,25 мкг/л до 1,0 мкг/л в качестве порогового значения для принятия решения о начале приема антибиотиков [21]. Пороговое значение 0,25 мкг/л наиболее широко используется в учреждениях первичной или неотложной медицинской помощи, а 0,5 мкг/л чаще применяется в качестве порогового значения у пациентов в отделениях интенсивной терапии. Во-вторых, существуют значительные различия в том, насколько строго соблюдался протокол под контролем ПКТ при лечении у постели пациента. В метаанализе 2018 г. [8] приверженность политике в отношении приема антибиотиков под контролем ПКТ варьировала от 44 до 100%. Ограниченное соблюдение рекомендаций ПКТ было признано проблемой в недавнем исследовании Huang et al. [22], которое не продемонстрировало снижение применения антибиотиков при определении ПКТ. Отсутствие опыта или уверенности в использовании уровней ПКТ лечащими врачами было предложено в качестве причины такой ограниченной приверженности [41]. Клиницисты должны уравновесить конкурирующие интересы, чтобы обеспечить безопасное лечение пациентов, учитывая как инициативы по контролю над противомикробными препаратами, с одной стороны, так и текущие рекомендации по сепсису [36] с большим упором на своевременное начало противомикробной терапии – с другой. Это имеет важные последствия при рассмотрении вопроса о внедрении протокола ПКТ-ориентированной терапии в повседневную клиническую практику: если врачи, участвующие в исследовании, неохотно принимали решения относительно терапии антибиотиками по результатам одного анализа крови, врачи, работающие в клинических условиях, вероятно, будут иметь аналогичные отговорки, по крайней мере, пока не произойдет знакомство и не накопится опыт работы с биомаркером. В-третьих, еще одна потенциальная причина недостаточной эффективности ПКТ-ориентированной терапии в более поздних испытаниях может заключаться в повышении осведомленности об опасностях устойчивости к противомикробным препаратам, что ведет к улучшению рационального использования антибиотиков в повседневной клинической помощи. По мере того как осознание необходимости более тщательного назначения антибиотиков становится все более распространенным, степень, в которой биомаркер может улучшить ситуацию, выходящую за рамки стандартной практики, уменьшается.

Итак, когда и вообще стоит ли врачам использовать ПКТ для принятия решения о применении антибиотиков? С учетом текущих международных руководств нет

никаких рекомендаций по его использованию для лечения обострений хронических заболеваний легких, включая ХОБЛ, идиопатический фиброз легких или бронхоэктазы. Его применение также не рекомендуется в последних американских (ATS) или британских (BTS) рекомендациях по лечению простой внебольничной пневмонии, хотя следует отметить, что этим рекомендациям уже несколько лет. Одна из ситуаций, когда измерение ПКТ поддерживается международными руководящими принципами, заключается в помощи в принятии решения о продолжительности антибактериальной терапии при сложной внутрибольничной пневмонии или пневмонии, связанной с аппаратом искусственной вентиляции легких [38], когда только клинической оценки и обычного анализа крови может быть недостаточно; в этом контексте мы порекомендовали бы мониторинг ПКТ в динамике. Основываясь на имеющихся данных и текущих рекомендациях, считается, что роль ПКТ заслуживает внимания в качестве дополнительного объективного инструмента для определения продолжительности антибактериальной терапии при сложных респираторных инфекциях наряду с клинической оценкой. Консенсус текущих данных демонстрирует ограничения сывороточного ПКТ, когда он используется изолированно для принятия этих решений. Наиболее важно то, что результаты этих испытаний и руководящие принципы подчеркивают важность тщательной клинической оценки любого пациента и неукоснительного соблюдения правил надлежащего назначения антибиотиков во всех ситуациях – это основные принципы соответствующей медицинской практики, которые ни один анализ крови никогда не должен заменять.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Becker KL, Nylen ES, White JC. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1512–1525.
2. Assicot M, Gendrel D, Carsin H. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341:515–518.
3. Nijsten MW, Olinga P, The TH. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med.* 2000;28:458–461.
4. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med.* 1999;134:49–55.
5. Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med.* 1999;25:1031.
6. Dandona P, Nix D, Wilson MF. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1605–1608.
7. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:396–402.
8. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:426–435.
9. Simon L, Gauvin F, Amre DK. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:206–217.
10. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomao R. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD010959.
11. Schuetz P, Wirz Y, Mueller B. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy in acute upper and lower respiratory tract infections. *JAMA.* 2018;319:925–926.
12. Wei TT, Hu ZD, Qin BD. Diagnostic accuracy of procalcitonin in bacterial meningitis versus nonbacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3079.
13. Aljabri Y, Manca A, Ryan J. Value of procalcitonin as a marker of surgical site infection following spinal surgery. *Surgeon.* 2019;17:97–101.
14. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among us ambulatory care visits, 2010–2011. *JAMA.* 2016;315:1864–1873.
15. Charles PE, Tinel C, Barbar S. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care.* 2009;13:R38.
16. De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:819–827.
17. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463–474.
18. Jain S, Self WH, Wunderink RG. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *NEngl J Med.* 2015;373:415–427.
19. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:84–93.

20. Briel M, Schuetz P, Mueller B. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med.* 2008;168:2000–2008.
21. Schuetz P, Wirz Y, Sager R. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:95–107.
22. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med.* 2018;379:236–249.
23. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007;131:9–19.
24. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2017;26:160073.
25. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1381–1389.
26. Daniels JMA, Schoorl M, Sniijders D. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2010;138:1108–1115.
27. Davies HE, Davies RJO, Davies CWH. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010;65(suppl. 2):ii41–ii53.
28. McCann FJ, Chapman SJ, Yu WC. Ability of procalcitonin to discriminate infection from non-infective inflammation using two pleural disease settings. *PLoS One.* 2012;7:e49894.
29. He C, Wang B, Li D. Performance of procalcitonin in diagnosing parapneumonic pleural effusions: A clinical study and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e7829.
30. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax.* 2019;74:1–69.
31. Loebinger MR, Shoemark A, Berry M. Procalcitonin in stable and unstable patients with bronchiectasis. *Chron Respir Dis.* 2008;5:155–160.
32. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2017;50:1700629.
33. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med.* 1990;88:396–404.
34. Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Med Sci.* 2013;10:903–907.
35. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:265–275.
36. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304–377.
37. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(suppl. 2):S27–S72.
38. Torres A, Niederman MS, Chastre J. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European. *Eur Respir J.* 2017;50:1700582.
39. National Institute for Health and Care Excellence. *Procalcitonin testing for diagnosing and monitoring sepsis* (ADVIA Centaur BRAHMS PCT assay, BRAHMS PCT Sensitive Kryptor assay, Elecsys BRAHMS PCT assay, LIAISON BRAHMS PCT assay and VIDAS BRAHMS PCT assay). Diagnostics guidance [DG18]. 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg18>.
40. Wedzicha JAEC-C, Miravittles M, Hurst JR. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2017;49:1600791.
41. Mathioudakis AG, Vestbo J. Was the implementation strategy of the ProACT trial adequately proactive? *Breathe.* 2019;15:77–80.



Достанко Н.Ю. ✉, Ягур В.Е., Зыбалова Т.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## Вклад микробиоты в развитие, прогрессирование и исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция, сбор материала, написание текста, редактирование – Достанко Н.Ю.; сбор материала, написание текста, редактирование – Ягур В.Е.; сбор материала, написание текста – Зыбалова Т.С.

Подана: 01.07.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: n.dostanko@tut.by

### Резюме

---

В обзоре рассматриваются современные данные об участии микробиоты человека в развитии, прогрессировании и исходах основных сердечно-сосудистых заболеваний и патологических процессов, таких как атеросклероз, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность. Особое внимание уделяется микробиоте кишечника. Подробно описываются установленные к настоящему времени механизмы влияния кишечной микробиоты на патофизиологические процессы, лежащие в основе сердечно-сосудистых заболеваний, такие как воздействие на иммунную систему хозяина, участие повышенной проницаемости кишечника, а также действие микробных метаболитов (триметиламинооксида, первичных и вторичных желчных кислот, короткоцепочечных жирных кислот, метаболитов триптофана, фенилацетилглутамина). Указаны основные методологические проблемы, связанные с изучением микробиома. Подчеркивается неоднозначность и многоплановость влияния микробиоты кишечника на сердечно-сосудистую систему в норме и при дисбиозе.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, микробиом, дисбиоз, сердечно-сосудистые заболевания

---

Dostanko N. ✉, Yagur V., Zybalova T.  
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Microbiota Contribution in Development, Progression, and Outcomes of Cardiovascular Diseases: A Literature Review

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept, material collection, text writing, editing – Dostanko N.; material collection, text writing, editing – Yagur V.; material collection, text writing, editing – Zybalova T.

Submitted: 01.07.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: n.dostanko@tut.by

### Abstract

The review presents current data on the implication of human microbiota in development, progression, and outcomes of major cardiovascular diseases and pathological processes in cardiovascular system, such as atherosclerosis, myocardial infarction, arterial hypertension, and heart failure. Particular attention is paid to the intestinal microbiota. The currently revealed mechanisms of influence of the intestinal microbiota on pathophysiological processes underlying cardiovascular diseases are described in detail, such as effects on the host immune system, involvement of increased intestinal permeability, as well as the action of microbial metabolites (trimethylamine N-oxide, primary and secondary bile acids, short-chain fatty acids, tryptophan metabolites, phenylacetylglutamine). The main methodological problems associated with microbiome investigation are considered. The ambiguity and diversity of the intestinal microbiota impact on the cardiovascular system in normal and dysbiosis is emphasized.

**Keywords:** intestinal microbiota, microbiome, dysbiosis, cardiovascular diseases

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Из года в год последние полвека сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию по смертности во всем мире, несмотря на все усилия, предпринимаемые медицинским сообществом с целью повлиять на данную проблему. Это в очередной раз со всей очевидностью демонстрирует нам необходимость осознания того, что причины ситуации лежат не в плоскости медицины и поэтому требуют новых подходов и решений. К настоящему времени было доказано влияние целого ряда факторов на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них, таких как возраст, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, особенности питания, сидячий образ жизни, курение, артериальная гипертензия. У большинства из них присутствует общий фактор – нарушение углеводного и липидного обмена, неразрывно связанное с характером питания и физической активностью человека. Кроме того, изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе атеросклеротического поражения сосудов, привело к пониманию того, что этот процесс представляет собой результат сложного взаимодействия иммунной системы,

обмена веществ и повреждения сосудистой стенки разными факторами и характеризуется хроническим прогрессирующим низкоуровневым воспалением сосудистой стенки. Но до последнего времени было неясно, кто этот художник, которые шаг за шагом складывает из этих хорошо известных фактов целостную логическую картину сердечно-сосудистого континуума. И только с началом проекта по изучению генома микробиоты человека стало понятно, что это, возможно, и есть то самое недостающее звено, объединяющее и связывающее все остальные факторы в единую трагическую картину.

Действительно, было неоднократно показано влияние множества факторов на состояние микробиоты человека, в первую очередь кишечной микробиоты, начиная еще до рождения человека, а именно состояния здоровья матери до беременности и во время беременности, ее микрофлоры, генетических особенностей обоих родителей, способа рождения, факта кормления грудью, характера питания человека в детстве и в течение жизни, возраста человека, имеющих заболевания и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, частоты использования антибиотиков, физической нагрузки, психического состояния человека (депрессия, тревога), хронического стресса, употребления алкоголя [1–3].

Эти же самые факторы были описаны и как влияющие на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Были выявлены ассоциации изменения численности и состава многих микроорганизмов, типичных представителей микробиоты кишечника и полости рта, с развитием атеросклеротического поражения сосудов (сонных, коронарных), а генетический материал более пятидесяти различных бактерий и некоторых вирусов был обнаружен в составе атеросклеротических бляшек. Микроорганизмы, ассоциированные с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, включают в себя *S. pneumoniae*, *P. gingivalis*, *H. pylori*, *Lactobacillales*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus parasanguinis*, *Collinsella*, *Veillonella*, *Aggregatibacter*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, *Neisseria polysaccharea*, *Neisseria subflava*, *Prevotella*, *Clostridium difficile*, *Influenza A*, *Cytomegalovirus*, *Human immunodeficiency virus* [4].

Совокупность микроорганизмов кишечника, включающую в себя бактерии, вирусы, грибы и простейших, называют кишечной микробиотой, а вместе с их совокупным геномом – кишечным микробиомом (метагеномом), изменения в составе микробиоты/микробиома кишечника и связанное с этим изменение функций – кишечным дисбиозом [5].

Свыше 100 триллионов микробных клеток и 1000 различных видов бактерий населяет кишечник человека, что десятикратно превышает количество клеток в организме человека. Предполагают, что они содержат в 100 раз больше уникальных генов, чем наш геном. В международном проекте по изучению кишечного метагенома было выявлено 3,3 миллиона микробных генов, что приблизительно в 150 раз больше размера генома человека [6]. Свыше 99% генов метагенома кишечника имеют бактериальное происхождение [6], поэтому долгое время именно бактерии находились в центре внимания, в том числе и из-за отсутствия эффективных методов изучения других микроорганизмов кишечника [2].

Исследования, использующие 16S РНК секвенирование бактериальных генов, являются наиболее точным методом оценки микробиоты в настоящее время, но и им свойственны определенные и довольно важные ограничения. Так, например,

уровень разрешения метода недостаточен для определения видов и подвидов, поэтому анализ часто не учитывает менее распространенные микробные таксоны. Кроме того, исследование в основном оценивает распространенность, а не функциональные особенности микроорганизмов, которые и приводят к риску развития заболеваний, тогда как заболевание может быть вызвано микроорганизмами, которые представляют небольшую часть микробного сообщества. Во многих исследованиях образцы микробиоты не собирались проспективно, а представляли собой одиночный срез, представляющий состав микробиоты на конкретный момент времени, что, возможно, не позволяет точно оценить риск развития заболеваний в определенных когортах. Качество выделенной из образцов ДНК может варьировать в зависимости от типа образца, времени его сбора или метода обработки, условий хранения, метода извлечения ДНК, глубины секвенирования, фильтров качества, построения библиотеки. На результат может повлиять также систематическая ошибка амплификации, неправильный внутренний контроль секвенирования или его отсутствие, загрязнение, использование нестандартной базы данных для картирования. Наконец, результат анализа обычно представляет собой пропорции различных групп микроорганизмов, а не их абсолютное число на единицу образца. Поэтому в настоящее время предпринимаются различные усилия по стандартизации методов и протоколов изучения микробиома в больших когортах, начинают чаще использовать полногеномное секвенирование образцов микробиоты (метаженомное), которое обеспечивает лучшее таксономическое разрешение вплоть до видов и штаммов, а также позволяет анализировать функциональные особенности микробиоты, метаболические пути микробного сообщества, хотя это более трудоемкий, времязатратный и дорогостоящий процесс [7].

Представители двух основных филотипов, *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, составляют 90% микробного сообщества, обитающего в кишечнике, и величины их, по-видимому, остаются удивительно постоянными во времени, остальное приходится на представителей *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* [2, 3].

Многочисленные исследования показывают, что микробиота кишечника взаимодействует с организмом хозяина, внося свой определенный вклад как в поддержание его здоровья, так и в формирование болезней. Интересно, что, несмотря на значительные индивидуальные отличия состава микробиоты (у каждого из нас свой уникальный, сравнимый с отпечатками пальцев состав), основные функциональные способности микробиома здоровых людей сходны, тогда как некоторые заболевания, в том числе сердечно-сосудистые, ассоциируются с микробным дисбиозом. Чаще всего при этом изменяются разнообразие, состав микробиоты и связанные с этим метаболиты, которые могут влиять на развитие и прогрессирование атеросклероза, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии [5]. Тем не менее, нельзя сказать, что есть микробиота хорошая и плохая, так как взаимоотношения между хозяином и микробиотой – это сложный и не всегда предсказуемый процесс [7]. Кроме того, определение «нормальной» микробиоты еще не установлено [8].

Микробиота кишечника является не единственным микробным сообществом, изученным в связи с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, микробиота полости рта, тоже довольно многочисленная (более 10 000 видов бактерий из 22 филотипов), также привлекала к себе внимание исследователей. В крупных

эпидемиологических исследованиях отмечали ассоциацию плохой гигиены полости рта с риском ССЗ, а некоторые бактерии, свойственные микробиоте полости рта, как, например, *Porphyromonas gingivalis*, были выявлены в атеросклеротических бляшках [7].

Исследование у пациентов, поступивших с острым коронарным синдромом, показало более высокую сублингвальную бактериальную нагрузку по сравнению с контролем; виды, которые были в основном увеличены в этом исследовании, это *Streptococcus intermedius*, *S. sanguis*, *S. anginosus*, *Tannerella forsythensis*, *T. denticola* и *Porphyromonas gingivalis*. Следовательно, эти виды могут быть связаны с риском развития острого коронарного синдрома. Кроме того, была описана возможная ассоциация между *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, бактерией группы НАСЕК, обитающей в полости рта, и ишемической болезнью сердца, а также инсультом [2].

По данным секвенирования микробиом кишечника и полости рта в совокупности содержит более 45 миллионов генов, при этом приблизительно 50% всех генов являются уникальными для образцов соответствующего метагенома и только около 550 000, что менее чем 2%, сходны для обеих локализаций [7].

Каким же образом микробиота человека, в первую очередь кишечника, но также и полости рта, а также других клинически значимых локализаций может влиять на состояние сосудистой стенки и обмен веществ, а вследствие этого на риск развития ССЗ?

На сегодняшний день выделяют ряд возможных механизмов этого влияния: посредством воздействия на иммунную систему хозяина, при развитии проницаемости кишечника и бактериемии другого происхождения через действие самих микроорганизмов и компонентов их клеточной стенки, а также посредством действия микробных метаболитов [4, 7].

Для ряда кишечных бактерий было описано влияние на определенные иммунные клетки, например, Т-регуляторные клетки. Одним из возможных механизмов патогенного действия микробиоты является также индукция образования системных воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ . Для ряда микроорганизмов описано снижение уровня ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , окисленного ЛПНП (в частности при сапплементации с помощью *Lactobacillus plantarum* ATCC 14917, а также при преобладании в микробиоте *Roseburia* and *Blautia*). У пациентов с артериальной гипертензией было выявлено снижение относительного числа образующих бутират бактерий, а также повышение продукции ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, соотношения ФНО- $\alpha$ /ИФН- $\gamma$ . Солевая гипертензия ассоциировалась со снижением распространенности *Lactobacillus* в кишечнике, а также увеличением ИФН- $\gamma$ <sup>+</sup> CD4 Т-клеток и уровня ИФН- $\gamma$  в сыворотке и снижением TGF- $\beta$ 1<sup>+</sup> CD4 Т-клеток и концентрации TGF- $\beta$ 1 в сыворотке. Таким образом, как атеросклероз, лежащий в основе многих форм ишемии, который считается хроническим воспалительным заболеванием с участием как врожденного, так и адаптивного иммунитета, так и артериальная гипертензия, которая также ассоциируется с воспалением и некоторыми изменениями в иммунной системе, могут быть частично обусловлены влиянием микробиоты на иммунную систему [7].

Клетки эпителия в кишечнике выполняют барьерную функцию по отношению к бактериям кишечника, которая поддерживается плотными контактами между ними, продукцией слизи и активностью эпителий-ассоциированных иммунных клеток. При нарушении этого барьера в результате различных причин липополисахариды грамотрицательных бактерий могут попадать в кровоток, приводя к эндотоксемии,

которая является мощным фактором риска раннего атеросклероза. Циркулирующие липополисахариды могут связываться с toll-подобными рецепторами хозяина, приводя к развитию у него воспалительного ответа. Имеются данные о том, что некоторые бактерии могут влиять на проницаемость кишечника и эндотоксемию. Например, *Akkermansia muciniphila* снижала кишечную проницаемость, уровень циркулирующих эндотоксинов и выраженность атеросклероза аорты у мышей и уровни циркулирующих липополисахаридов у пациентов с ожирением [7].

Систематический обзор исследований на людях показал, что *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* и *Prevotella* связаны с различными маркерами воспаления, такими как высокочувствительный С-реактивный белок и интерлейкин (IL) 6 [2].

Кроме того, бактерии кишечника могут влиять на хозяина своими метаболитами или продуктами их дальнейшего преобразования в организме хозяина. К таковым метаболитам, наиболее изученным сегодня, относятся триметиламиноксид (ТМАО), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), метаболиты желчных кислот и метаболиты триптофана.

## ■ ТРИМЕТИЛАМИНОКСИД

Триметиламиноксид (ТМАО) – это соединение, которое образуется из карнитина, холина, фосфатидилхолина и бетаина, содержащихся в пище, особенно богаты которыми яичный желток, красное мясо, некоторые виды рыб. При этом вначале под влиянием лиаз некоторых микроорганизмов, присутствующих в кишечнике, образуется триметиламин, который в дальнейшем окисляется печеночными флаavin-монооксигеназами, главным образом ФМОЗ, до ТМАО.

Данный механизм описан для таких бактерий, как Firmicutes (*Campylobacter*, *Escherichia*, *Pseudomonas*), Proteobacteria (*Bacillus*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Sarcina*), Actinobacteria (*Micrococcus*, *Mobiluncus*). Есть и другие микроорганизмы, влияющие на метаболизм карнитина, холина и бетаина, среди которых такие известные патогены, как *Streptococcus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*.

ТМАО может играть роль в развитии атеросклероза, влияя на транспорт холестерина, образование пенных клеток и агрегацию тромбоцитов, а также пролонгировать гипертензивный эффект ангиотензина II за счет возможного участия в процессе белка некоторых рецепторов к АТII или АТII-подобным пептидным гормонам. Описана большая частота сердечно-сосудистых событий в течение 3 лет у пациентов с высокими концентрациями ТМАО в плазме крови [9].

В клинических исследованиях было показано, что уровень ТМАО ассоциировался с риском тромботических событий (инфаркт миокарда и инсульт), а использование сапплементации холином у здоровых веганов и всеядных добровольцев увеличивало уровни циркулирующего ТМАО и повышало ответную реакцию тромбоцитов на агонисты. Несколько недавних метаанализов подтвердили сильную взаимосвязь между повышением уровня ТМАО и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, а также риском смерти в разных популяциях [10].

В экспериментах на мышах повышенные уровни ТМАО ассоциировались со значимым увеличением размеров бляшек и количеством пенных клеток, что было связано с активацией NF- $\kappa$ B сигнального пути в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, запускающей воспалительную реакцию в стенке сосудов, увеличивающей

накопление в ней пенистых клеток и риск развития атеросклероза. Сообщалось также, что ТМАО может ингибировать обратный транспорт холестерина и регулировать активность транспортеров холестерина в макрофагах, приводя тем самым к развитию атеросклероза [9].

В исследовании, где использовались пероральные селективные ингибиторы продукции ТМА у кишечных симбионтов, образование ТМА и ТМАО из пищевых источников было практически полностью подавлено, что снижало агрегацию тромбоцитов и тромбозы, риск атеросклероза, а также приводило к обратному изменению в составе кишечной микробиоты, вызванному употреблением ранее богатой холином пищи, и увеличивало количество бактерий *Akkermansia muciniphila*, что ассоциируется с большей продолжительностью жизни [10].

Повышенные уровни ТМАО могут нарушать восстановление митохондриального пула и метаболизма миокарда и повышать риск развития и тяжесть инфаркта миокарда. ТМАО может увеличивать высвобождение ионов кальция в клетках, усиливая кальциевый сигналинг, это повышает чувствительность тромбоцитов и способствует развитию тромбоза, что также может способствовать развитию инфаркта миокарда [9].

Недавние исследования показали, что ТМАО напрямую участвует в развитии сердечной недостаточности. Уровни ТМАО были значимо выше в крови пациентов с сердечной недостаточностью, чем у контрольной группы здоровых лиц, прогноз пациентов с высокими уровнями ТМАО также был хуже. Повышение уровня ТМАО коррелировало с вероятностью смерти, ухудшением состояния пациентов и вероятностью рецидива в течение короткого промежутка времени после успешного лечения. В исследовании на животных, где использовали 3,3-диметил-1-бутанол у мышей с сердечной недостаточностью, который может снижать уровни ТМАО в плазме, наблюдали улучшение структурного и электрического ремоделирования миокарда. Кроме того, ТМАО напрямую приводил к прогрессированию тубулоинтерстициального фиброза и дисфункции почек, что также может быть одним из механизмов, связанных с прогрессированием сердечной недостаточности [9].

Механизмы, посредством которых ТМАО может способствовать развитию ССЗ, многочисленны и включают в себя также нарушение метаболизма стеролов в тканях, повышение активации эндотелиальных клеток, воспаление сосудистой стенки, стимуляцию сигнальных путей фиброобразования [10].

## ■ ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ

Желчные кислоты синтезируются печенью из холестерина в многоступенчатом процессе, включающем в себя несколько ферментативных реакций, и выполняют различные функции: эмульгируют жирорастворимые вещества (жиры, жирорастворимые витамины), способствуя тем самым их перевариванию и всасыванию, проявляют выраженную антимикробную активность, являются важным путем элиминации холестерина, снижающим уровни циркулирующего холестерина и риск образования атеросклеротических бляшек. Микробиота кишечника модифицирует первичные желчные кислоты с помощью гидролаз, которые отщепляют ОН группы, превращая первичные желчные кислоты во вторичные, менее растворимые и менее токсичные для бактерий. Кроме того, поскольку вторичные желчные кислоты менее растворимы, вероятность их реабсорбции меньше и они с большей вероятностью

выводятся из организма, обеспечивая выведение холестерина, тогда как 95% первичных желчных кислот реабсорбируется в терминальном отделе подвздошной кишки. Этот сложный цикл представляет собой энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, которая жестко регулируется через печеночный фарнезоидный X-рецептор (FXR). Снижение активности гидролаз из-за кишечного дисбиоза приводит к меньшему образованию вторичных желчных кислот и увеличению реабсорбции первичных желчных кислот, которые выполняют функцию сигнальных молекул, влияя на метаболизм и действуя как лиганды ядерных рецепторов. В частности, они активируют рецептор FXR, что подавляет экспрессию фермента холестерол-7-альфа-гидроксилазы (CYP7A1), участвующего в синтезе первичных желчных кислот из холестерина, что снижает поглощение холестерина печенью, и ингибируют ядерный рецептор LXR, активность которого увеличивает отток холестерина из гепатоцитов и энтероцитов. Таким образом, снижение образования вторичных желчных кислот приводит в конечном итоге к накоплению холестерина в клетках печени, кишечника, снижению поглощения холестерина печенью, увеличивая тем самым уровни ЛПНП в плазме и повышая риск атеросклероза [11].

## ■ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

В результате ферментации анаэробными бактериями в слепой кишке и проксимальных отделах толстого кишечника неперевариваемых пищевых волокон образуются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), такие как ацетат, бутират и пропионат. Они представляют собой насыщенные жирные кислоты с прямой цепью, состоящей из менее чем шести атомов углерода. КЦЖК могут всасываться через эпителий кишечника для участия в различных физиологических процессах либо выделяться с фекалиями. Известно, что бутират является основным источником энергии для колоноцитов [5], а также обладает атеропротективным и противовоспалительным действием: снижает продукцию противовоспалительных цитокинов и вызванную ФНО-альфа экспрессию VCAM-1, уменьшая тем самым адгезию моноцитов к эндотелию и препятствуя образованию пенистых клеток. Было показано, что дисбиоз кишечника при атеросклерозе характеризуется снижением популяции таких продуцирующих бутират бактерий, как *Eubacterium* и *Roseburia* [11].

Основными производителями бутирата в толстой кишке человека являются филотип Firmicutes и семейства Lachnospiraceae и Ruminococcaceae. Кроме того, у бактерий, утилизирующих молочную кислоту, существует дополнительный путь, при котором лактат и ацетат могут превращаться в бутират, а также имеются разные пути синтеза бутирата в зависимости от поступающего пищевого источника (белки, углеводы). Известно, что виды *Bifidobacterium* продуцируют ацетат и лактат, а *Akkermansia muciniphila* продуцирует ацетат и пропионат [7].

Описано влияние КЦЖК на регуляцию артериального давления. Первоначально клинические исследования показали, что потребление клетчатки снижает артериальное давление, затем на животных моделях были уточнены механизмы этого влияния через КЦЖК через активацию рецепторов в клетках сердечно-сосудистой системы. Метаболиты КЦЖК модулируют рецептор свободных жирных кислот 3, сопряженный с G-белком (GPR41), рецептор свободных жирных кислот 2 (GPR43) и обонятельный рецептор 78 (Olf78) *in vitro* и *in vivo*. Активация этих рецепторов оказывает противоположное влияние на регуляцию артериального давления. Было показано,

что добавление в рацион КЦЖК защищает от развития гипертонии и включает рецептор КЦЖК GPR43/GPR109A, который регулирует также количество Treg-клеток у мышей. Подтверждением этих исследований являются данные контролируемого клинического исследования, показавшие, что бутират в дозе 600 мг/день значительно снижает диастолическое артериальное давление [7].

GPR41 экспрессируется главным образом в жировой ткани, а самые высокие уровни экспрессии GPR43 были выявлены в иммунных клетках. GPR41 активируется в большей степени пропионатом, в меньшей – бутиратом и еще меньше ацетатом, тогда как GPR43 активируется всеми тремя КЦЖК одинаково. Оба протеина, GPR41 и GPR43, были обнаружены в ткани толстого кишечника, белой жировой ткани, печени и скелетной мускулатуре, что позволяет предполагать влияние КЦЖК на метаболизм энергии в периферических тканях [9].

Было показано, что КЦЖК оказывают положительное влияние на модулирование аппетита, ожирение и воспаление толстой кишки. Тем не менее имеются данные о том, что неконтролируемо повышенный уровень КЦЖК в кале (ацетата и пропионата) при дисбиозе микробиоты был связан с метаболическим синдромом, ожирением, со снижением разнообразия микробиоты кишечника, более высокой проницаемостью кишечника, системным воспалением, уровнем глюкозы в плазме, дислипидемией и гипертонией даже после корректировки на сопутствующие факторы, включая диету, общее количество калорий и физическую активность. Недавно в двух независимых исследованиях на людях было высказано предположение, что нарушение регуляции продукции КЦЖК является также триггером развития диабета.

Известно, что бактерии, принадлежащие к родам *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Escherichia*, могут вырабатывать нейромедиаторы в вегетативной нервной системе. Изменения в распространенности этих бактерий могут привести к изменению сосудистого тонуса и способствовать развитию артериальной гипертензии. Была показана положительная корреляция между артериальным давлением и уровнем КЦЖК. Такие микробные метаболиты, как гиппурат, фенилацетилглутамин и 4-крезилсульфат, обнаруживаемые в моче, также были связаны с повышением артериального давления [2].

Исследования на людях продемонстрировали также, что существует обратная связь между показателями разнообразия микробиоты и артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией помимо снижения разнообразия наблюдается повышенное количество оппортунистических патогенных таксонов, таких как *Klebsiella* и *Streptococcus* [7].

Таким образом, несмотря на то, что КЦЖК играют очень важную регулирующую роль при определенном количестве (дисбиоз кишечника с гиперпродукцией КЦЖК, гиперкалорийная диета, большое количество жира в пище), они могут служить субстратом для образования глюкозы и холестерина. Ацетат и пропионат, попадая в порталную циркуляцию, метаболизируются в печени, входят в цикл трикарбоновых кислот и могут влиять на различные метаболические пути, включая метаболизм липидов и глюконеогенез, а также высвобождаются в системный кровоток, где они способны связываться с рецепторами эндотелия сосудов, уменьшать адгезию нейтрофилов и моноцитов к сосудистой стенке, тем самым уменьшая сосудистую эндотелиальную дисфункцию, неоднозначно участвовать в регуляции артериального давления и метаболизме энергии в периферических тканях [5].

Ряд исследований показывают, что КЦЖК играют определенную роль в патогенезе и других сердечно-сосудистых состояний, таких как ишемическое реперфузионное повреждение, восстановление сердца после инфаркта миокарда, нарушение растяжимости (жесткость) стенки артерий [12].

## ■ ДРУГИЕ МЕТАБОЛИТЫ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Индолы – это бактериальные метаболиты триптофана, полузаменимой аминокислоты, содержащейся в различных источниках пищи, таких как красное мясо, яйца и рыба. Индолы метаболизируются несколькими типами бактерий, в том числе *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Clostridium*, с образованием целого ряда метаболитов, таких как триптамин, индол, индолуксусная кислота, индолпропионовая, индолмолочная кислота, индолальдегид, 3-метилиндол (скатол). Метаболиты триптофана обладают различными биологическими эффектами, включая усиление эпителиального барьера кишечника, стимуляцию сократительной функции желудка и кишечника, содействие секреции гормонов кишечника, противовоспалительные и антиоксидантные свойства, проявляемые в системной циркуляции, модуляцию состава микробиоты кишечника. Тем не менее не все метаболиты триптофана ассоциируются с положительными эффектами в отношении здоровья кишечника или риска сердечно-сосудистых заболеваний. Индоксилсульфат и индолуксусная кислота действуют как эндогенные лиганды факторов транскрипции, взаимодействуя с различными регуляторными и сигнальными путями, тем самым опосредуя кардиотоксичность и воспаление сосудов. Индоксилсульфат ассоциировался с кальцификацией аорты, увеличением толщины комплекса интима-медиа в сонной артерии, повышением экспрессии цитокинов в клетках стенки сосудов [7, 13].

В недавних исследованиях были описаны и другие метаболиты кишечной микробиоты, которые также могут способствовать регуляции артериального давления хозяина. Считается, что растущее число продуктов, зависящих от микробиоты, включая уремические токсины, такие как *p*-крезолсульфат и различные метаболиты ароматических аминокислот, потенциально могут изменять метаболизм хозяина через специфические рецепторы, включая рецептор ароматических углеводов [14].

Метаболическое производное фенилаланина – фенилацетилглутамин (ФАГ), который вырабатывается кишечной микробиотой при метаболизме фенилаланина и который был повышен у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и не имел значимой корреляции с контролем гликемии, показал сильную связь с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, такими как инфаркт, инсульт и смерть. Это было подтверждено в дальнейшем в независимой и непересекающейся когорте, состоящей из 4000 пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний, при этом было показано, что ФАГ является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий как у диабетиков, так и у лиц без диабета. Дополнительные функциональные исследования показали, что связь ФАГ с риском возникновения сердечно-сосудистых событий, вероятно, возникает из-за того, что метаболит взаимодействует с GPCR, включая  $\alpha 2A$ ,  $\alpha 2B$  и  $\beta 2$ -адренорецепторы, которые играют большую роль при заболеваниях сердца и влияют на функции тромбоцитов. До открытия ФАГ участие системы сигналинга адренорецепторов еще не было описано как фактор влияния кишечной микробиоты на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Открытие сигнальной оси «микробиота – адренорецепторы» представляет

особый интерес, учитывая широкое влияние последних на функцию сердечно-сосудистой системы и метаболизм. Кроме того, возможно, что ФАГ влияет и на другие подтипы адrenoцерепторов, а значит, этот метаболит кишечной микробиоты также нуждается в дальнейшем тщательном изучении [14, 15].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активный интерес исследователей во всем мире к микробиоте кишечника и других биотопов и влиянию микробиома на развитие, прогрессирование и исходы сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдающийся в последнее время, не случаен. Новое понимание сложного и разностороннего взаимодействия микроорганизмов и макроорганизма во всем его раскрывающемся многообразии является многообещающим с точки зрения формирования новых подходов к профилактике и лечению данной патологии.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nechaeva G., Lyalyukova E. (2019) Gut microbiota – a new risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Lechazhij vrach*, no 2, pp. 50–55. (in Russian)
2. Sanchez-Rodríguez E., Egea-Zorrilla A., Plaza-Díaz J. (2020) The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, vol. 12, no 3, p. 605. doi: 10.3390/nu12030605
3. Novakovic M., Rout A., Kingsley T. (2020) Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World journal of cardiology*, vol. 12, no 4, pp. 110–122. Available at: <https://doi.org/10.4330/wjcv12.i4.110>
4. Kazemian N., Mahmoudi M., Halperin F. (2020) Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*, vol. 8, no 36. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00821-0>
5. Ahmad A.F., Dwivedi G., O'Gara F. (2019) The gut microbiome and cardiovascular disease: current knowledge and clinical potential. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 317, no 5, pp. 923–938. doi: 10.1152/ajpheart.00376.2019
6. Qin J., Li R., Raes J. (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, vol. 464, no 7285, pp. 59–65. doi: 10.1038/nature08821
7. Myungsook Kim, Md Nazmul Huda, Brian J Bennett (2022) Sequence meets function – microbiota and cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*, vol. 118, no 2, pp. 399–412. Available at: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab030>
8. Drapkina O., Shirobokih O. (2018) The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of cardiovascular diseases and metabolic syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, vol. 14, no 4, pp. 567–574. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574
9. Li Q., Gao B., Siqin B. (2021) Gut Microbiota: A Novel Regulator of Cardiovascular Disease and Key Factor in the Therapeutic Effects of Flavonoids. *Front Pharmacol*, vol. 12, no 651926. doi: 10.3389/fphar.2021.651926
10. Roberts A.B., Gu X., Buffa J.A. (2018) Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat Med.*, vol. 24, no 9, pp. 1407–1417. doi: 10.1038/s41591-018-0128-1
11. Lau K., Srivatsav V., Rizwan A. (2017) Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, vol. 9, no 8, pp. 859. doi: 10.3390/nu9080859
12. Battson M.L., Lee D.M., Li Puma L.C. (2019) Gut microbiota regulates cardiac ischemic tolerance and aortic stiffness in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, vol. 317, no 6, pp. 1210–1220. doi: 10.1152/ajpheart.00346.2019
13. Trøseid M., Andersen G.Ø., Broch K., Hov J.R. (2020) The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: current knowledge and future directions. *EBioMedicine*, vol. 52, no 102649. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102649>
14. Marco Witkowski, Taylor L. Weeks, Stanley L. Hazen (2020) Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, vol. 127, no 4, pp. 553–570. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316242>
15. Nemet I., Saha P.P., Gupta N. (2020) A Cardiovascular Disease-Linked Gut Microbial Metabolite Acts via Adrenergic Receptors. *Cell*, vol. 180, no 5, pp. 862–877. e22. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.016



Ушакова Л.Ю.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск,  
Беларусь

## Дифференцированный подход к пробам с физической нагрузкой в диагностике коронарной болезни сердца, при тестировании пациентов с инфарктом миокарда и реваскуляризацией. Обзор мировых рекомендаций

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Подана: 15.08.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: l\_ushakova\_36@mail.ru

### Резюме

Пробы с физической нагрузкой являются одним из наиболее часто используемых неинвазивных кардиологических тестов для диагностики коронарной болезни сердца, определения прогноза и оценки эффективности лечения. Они позволяют оценить, насколько необходимо пациенту более дорогостоящее и сложное дообследование: перфузионная сцинтиграфия миокарда с нагрузкой, стресс-эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография, определить показания к коронароангиографии. В статье изложены современные представления о дифференцированном подходе к назначению проб с физической нагрузкой у пациентов с коронарной болезнью сердца, с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST и пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, реваскуляризацией. Приведены алгоритмы использования стресс-ЭКГ с физической нагрузкой при первичном обследовании пациентов с подозрением на стабильную стенокардию или для оценки симптомов с учетом новых данных оценки предтестовой вероятности, применения стресс-тестов с физической нагрузкой в сочетании с методами визуализации, проведения стратификации риска на основании результатов нагрузочных тестов.

**Ключевые слова:** пробы с физической нагрузкой, коронарная болезнь сердца, инфаркт миокарда, реваскуляризация, предтестовая вероятность, стресс-ЭКГ с физической нагрузкой, стресс-метод с визуализацией

Ushakova L.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

# Differentiated Approach to Exercise Tolerance Tests in Diagnosing Coronary Heart Disease, while Testing Patients with Myocardial Infarction and Revascularization: An Overview of Worldwide Recommendations

**Conflict of interest:** nothing to declare.

Submitted: 15.08.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: l\_ushakova\_36@mail.ru

## Abstract

---

Exercise tolerance tests are one of the most commonly used non-invasive cardiac tests for diagnosing coronary heart disease, determining the prognosis and evaluating treatment efficacy. They allow assessing whether a patient needs a more expensive and complex follow-up examination such as perfusion scintigraphy of the myocardium with a load, stress echocardiography, or multispiral computed tomography, and to determine indications for coronary angiography. The article presents modern concepts of a differentiated approach to prescribing exercise tolerance tests in patients with coronary heart disease, those with acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation, and in patients with myocardial infarction with ST segment elevation and revascularization. Algorithms for use of stress-ECG with physical activity in the primary examination of patients with suspected stable angina pectoris or in assessment of symptoms considering new data of pre-test probability assessment, application of stress tests in combination with visualization techniques, and risk stratification based on the results of stress tests are presented.

**Keywords:** exercise tolerance tests, coronary heart disease, myocardial infarction, revascularization, pre-test probability, stress ECG with physical activity, stress method with visualization

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Пробы с физической нагрузкой являются одним из неинвазивных тестов, которые назначаются с целью диагностики коронарной болезни сердца (КБС), определения прогноза заболевания и оценки эффективности проводимого лечения. Пробы с физической нагрузкой позволяют более четко определить показания к коронароангиографии, провести отбор пациентов для проведения дообследования: перфузионной сцинтиграфии миокарда, стресс-эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии.

В то же время в диагностике КБС на начальном этапе пробы с физической нагрузкой занимают важное место, что связано с высокой доступностью методики большинству учреждений здравоохранения.



Показания к проведению нагрузочного теста для диагностики хронического коронарного синдрома (ХКС), представленные в предыдущих версиях рекомендаций [1–3]:

Класс I:

Взрослые лица, включая пациентов с исходной полной блокадой правой ножки пучка Гиса на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя или исходной депрессией сегмента ST менее 1 мм, со средней предтестовой вероятностью ХКС, рассчитанной с учетом пола, возраста и клинических симптомов.

Класс IIА:

Пациенты с вазоспастической стенокардией.

Класс IIВ:

1. Пациенты с высокой вероятностью ХКС, рассчитанной на основании пола, возраста и клинических симптомов.
2. Пациенты с низкой вероятностью ХКС, рассчитанной на основании пола, возраста и клинических симптомов.
3. Принимающие дигоксин пациенты с исходной депрессией сегмента ST менее 1 мм.
4. Пациенты с ЭКГ-признаками гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) при исходной депрессии сегмента ST менее 1 мм.

Класс III:

1. Пациенты с такими исходными изменениями ЭКГ, как синдром предвозбуждения (WPW-синдром), ритм постоянного желудочкового кардиостимулятора, исходная депрессия ST 1 мм и более, полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ).
2. Пациенты с доказанной ХКС (документированным ИМ или предшествующей коронарографией, подтверждающей наличие значимого коронаростеноза). Тестирование у этих пациентов может проводиться с целью стратификации риска и оценки прогноза.

## ■ ПРЕДТЕСТОВАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ КБС

Оценка результатов нагрузочных тестов (НТ) должна проводиться с учетом предтестовой вероятности (ПТВ) КБС. Придается также важное значение клинической оценке вероятности наличия у пациента обструктивной КБС на основании анамнеза, с учетом пола, возраста и характера болевого синдрома в грудной клетке.

В табл. 1 представлена модификация таблиц ПТВ КБС, разработанных G.A. Diamond и J.S. Forrester [1, 4]. При наличии типичной стенокардии ПТВ КБС настолько высокая, что результаты тестирования не могут существенно ее изменить, тестирование у этих пациентов может проводиться с другой целью. Атипичная стенокардия у 50-летних мужчин и 60-летних женщин ассоциируется приблизительно с 50%-ной вероятностью КБС. Таким образом, НТ наиболее информативны в группе пациентов со средней ПТВ, так как их результаты в наибольшей степени влияют на постановку диагноза КБС.

В табл. 1, 2 приведена оценка ПТВ КБС [1, 5].

В настоящее время изменился алгоритм использования стресс-ЭКГ с физической нагрузкой при первичном обследовании пациентов с подозрением на стабильную стенокардию или для оценки симптомов с учетом новых данных оценки ПТВ [5].

1. Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой рекомендуется в качестве начального метода для установления диагноза КБС у пациентов с симптомами стенокардии и промежуточной ПТВ КБС (15–65%), не принимающих антиишемические препараты, кро-

**Таблица 1**  
**Предтестовая вероятность КБС [1]**  
**Table 1**  
**Pre-test probability of coronary heart disease [1]**

Возраст, лет	Пол	Типичная стенокардия	Атипичная стенокардия	Нестенокардитическая боль	Нет боли
30–39	Муж. Жен.	Средняя Средняя	Средняя Очень низкая	Низкая Очень низкая	Низкая Очень низкая
40–49	Муж. Жен.	Высокая Средняя	Средняя Низкая	Средняя Очень низкая	Низкая Очень низкая
50–59	Муж. Жен.	Высокая Средняя	Средняя Средняя	Средняя Низкая	Низкая Очень низкая
60–69	Муж. Жен.	Высокая Высокая	Средняя Средняя	Средняя Средняя	Низкая Низкая

Примечание: высокая ПТВ – более 90%, средняя ПТВ – от 10 до 90%, низкая ПТВ – менее 10%, очень низкая ПТВ – менее 5%.

**Таблица 2**  
**Клиническая оценка ПТВ обструктивной КБС у пациентов со стабильными симптомами болей в грудной клетке [5]**  
**Table 2**  
**Clinical assessment of PTP of obstructive CHD in patients with stable symptoms of chest pain [5]**

Возраст, лет	Типичные		Атипичные		Неангинальные	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
30–39	59%	28%	29%	10%	18%	5%
40–49	69%	37%	38%	14%	25%	8%
50–59	77%	77%	49%	20%	34%	12%
60–69	84%	58%	59%	28%	44%	17%
70–79	89%	68%	69%	37%	54%	24%
>80	93%	76%	78%	47%	65%	32%

Примечание: высокая ПТВ – >85%, промежуточная ПТВ – 15–85%, низкая ПТВ – <15%.

ме случаев, когда пациент не может выполнить физическую нагрузку либо если изменения на ЭКГ делают ее оценку невозможной (I B).

2. Стресс-метод с визуализацией рекомендуется в качестве варианта начального метода диагностики, если позволяют локальное знание метода и его доступность (I B).
3. Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой следует рассматривать к проведению у пациентов, получающих лечение, для оценки контроля симптомов и ишемии (II a, C).
4. Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой у пациентов с депрессией сегмента ST  $\geq 1$  мм на ЭКГ покоя или принимающих сердечные гликозиды не рекомендуется проводить с диагностическими целями (III C).

Алгоритм применения стресс-тестов с физической нагрузкой в сочетании с методами визуализации (представлен в документе 2013 года) [5]:

1. Стресс-метод с визуализацией рекомендуется в качестве начального метода для диагностики КБС, если ПТВ составляет 66–85% или если фракция выброса ЛЖ <50% у пациентов, не имеющих типичной стенокардии (I B).
2. Стресс-метод с визуализацией рекомендуется пациентам с изменениями ЭКГ, препятствующими точной интерпретации при нагрузке (I B).



3. Следует отдавать предпочтение методам с физической нагрузкой, а не методам с фармакологической нагрузкой (I C).
4. Стресс-метод с визуализацией следует рассматривать к проведению у симптоматических пациентов с проведенной ранее реваскуляризацией (чрескожное коронарное вмешательство или АКШ) (II a, B).
5. Стресс-метод с визуализацией следует рассматривать к проведению для оценки функциональной тяжести промежуточных поражений по данным коронарной ангиографии (КАГ) (II a, B).

В рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению ХКС 2019 года также указывается на целесообразность проведения диагностического обследования пациентов при промежуточной ПТВ [4]. При высокой ПТВ КБС проведение теста неинформативно. При низкой ПТВ отрицательный результат теста может исключить заболевание, но при этом высока вероятность получения ложноположительного результата. При крайне низкой ПТВ не рекомендуется проведение диагностического обследования и диагноз КБС исключается на основе клинических данных.

Для оценки ПТВ предложено использовать такой симптом, как одышка (табл. 3) [4]. При ПТВ < 15% по предложенному варианту расчета ПТВ увеличивается доля пациентов, которым диагностическое обследование не рекомендуется, так как большинство пациентов имеют низкую ПТВ < 15%. Пациенты с низкой ПТВ имеют низкий годовой риск сердечно-сосудистой смерти или ИМ < 1%, проведение тестирования может быть отложено.

При крайне низкой ПТВ от 5 до 15% и высокой вероятности ложноположительного результата вопрос о проведении неинвазивного тестирования решается с учетом предпочтений пациента, местных возможностей и доступности исследований, а также характеристик пациента. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), увеличивающие вероятность наличия КБС, рекомендуется использовать как модификаторы при определении ПТВ.

Вероятность КБС ниже при отрицательном стресс-тесте с ЭКГ, отсутствии коронарного кальция по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) (0 баллов по шкале Агастона). Вероятность КБС повышается при наличии факторов риска ССЗ: дислипидемия, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), курение, семейный анамнез ССЗ; наличие изменений на ЭКГ покоя: патологические зубцы Q или изменения сегмента ST, зубца T; наличие дисфункции ЛЖ, сомнительного результата нагрузочного ЭКГ-теста, наличие коронарного кальция при проведении МСКТ.

Пациентам с высокой клинической вероятностью КБС, с резистентными к медикаментозной терапии симптомами, с типичной стенокардией при малых физических нагрузках, а также пациентам, для которых первичная клиническая оценка (включая проведение эхокардиографии, у ряда пациентов стресс-ЭКГ с нагрузкой) указывает на высокий риск развития событий, необходимо назначение коронароангиографии (КАГ).

Если невозможно исключить КБС при клинической оценке, рекомендуется назначение неинвазивных методов дообследования для постановки диагноза и оценки риска развития фатальных событий в будущем. Показано использование неинвазивных методов с визуализацией или визуализация коронарного русла с помощью МСКТ-коронарографии как начальных методов диагностики КБС.

**Таблица 3**  
**Клиническая оценка ПТВ обструктивной КБС у пациентов со стабильными симптомами болей в грудной клетке [4]**

**Table 3**  
**Clinical assessment of PTP of obstructive CHD in patients with stable symptoms of chest pain [4]**

Возраст, лет	Типичные		Атипичные		Неангинальные		Одышка	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40–49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50–59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60–69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

По данным проведенных исследований назначение МСКТ-коронарографии или метода с визуализацией позволяет уточнить диагноз, тактику ведения и профилактические мероприятия, снижает риск развития ИМ по сравнению с проведением только стресс-ЭКГ [4].

В Рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению ХКС 2019 года для начальной диагностики обструктивной КБС рекомендовано назначение визуализирующих методик, а не стресс-ЭКГ.

Современный взгляд на роль нагрузочного ЭКГ-теста в начальной диагностике при подозрении на КБС представлен в 2019 году [4]:

1. Стресс-ЭКГ рекомендуется для оценки толерантности к физической нагрузке, симптомов, аритмий, динамики артериального давления и риска коронарных событий у отдельных групп пациентов (I C).
2. Стресс-ЭКГ может быть рассмотрена как альтернативный метод для подтверждения или исключения КБС, когда неинвазивные методы визуализации недоступны (II b, B).
3. Стресс-ЭКГ может быть рассмотрена для оценки контроля симптомов и ишемии у пациентов, получающих терапию (II b, C).
4. Стресс-ЭКГ не рекомендуется для диагностических целей у пациентов с депрессией сегмента ST  $\geq 1$  мм на ЭКГ покоя или у пациентов, получающих препараты наперстянки (III C).

Оценка риска событий рекомендована пациентам с подозрением на КБС или с недавно подтвержденной КБС, так как влияет на тактику ведения пациентов. Проведение стратификации риска позволяет выявить пациентов с высоким риском событий, которым необходима реваскуляризация [4].

Одним из подходов оценки прогноза является определение тредмил-индекса Университета Дюка (Duke treadmill score), предложенная D.V. Mark и соавт. [2, 4]. Данные о соотношении тредмил-индекса Дюка, риска смерти и выживаемости, предложенные ранее, представлены в табл. 4 [2].

Пациентам с низким риском летального исхода по индексу Дюка рекомендуется медикаментозное лечение, проведение стресс-визуализирующих методик считается нецелесообразным.

При среднем риске рекомендуется проведение стресс-визуализирующих методик, при этом нормальная или близкая к нормальной перфузия миокарда при нагрузке в сочетании с нормальными размерами сердца считается признаком

**Таблица 4**  
**Тредмил-индекс Дюка, оценка риска и выживаемости [2]**

**Table 4**  
**Duke treadmill index, risk and survival assessment [2]**

Значение индекса Дюка	Степень риска	% от количества обследованных	4-летняя выживаемость (%)	Ежегодная смертность (%)
≥+5	Низкая	62	99	0,25
От -10 до +4	Средняя	34	95	1,25
<-10	Высокая	4	79	5

благоприятного прогноза, и назначается медикаментозное лечение, при наличии дисфункции ЛЖ пациенты направляются на реваскуляризацию.

Пациенты с высоким риском направляются на реваскуляризацию.

Стратификация риска по данным стресс-ЭКГ-теста с физической нагрузкой в настоящее время также проводится с использованием Duke treadmill score (DTS) [4, 5]. У пациентов с установленным ХКС риск ежегодной сердечной смертности используется для описания риска событий.

В Рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению ХКС 2013 г. и 2019 г. высокий уровень риска сердечной смерти по шкале Duke treadmill составляет >3% в год, низкий уровень – <1% в год.

## ■ ПРОВЕДЕНИЕ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НТ [5]

1. Стратификация риска рекомендуется на основании клинического обследования и результата НТ, первоначально проводившейся для установления диагноза КБС (I B).
2. Стресс-метод с визуализацией для стратификации риска рекомендуется у пациентов с неубедительными результатами стресс-ЭКГ с физической нагрузкой (I B).
3. Стратификация риска с использованием стресс-ЭКГ (кроме случаев, когда пациенты не могут выполнить НТ или у них на ЭКГ имеются изменения, которые делают интерпретацию ЭКГ невозможной) или стресс-метода визуализации, если имеется возможность его выполнения, рекомендуются у пациентов со стабильной КБС при существенном изменении выраженности симптомов (I B).
4. Стресс-метод с визуализацией рекомендуется для стратификации риска у пациентов с установленным диагнозом КБС и ухудшением симптомов, если локализация и протяженность ишемии могут повлиять на принятие клинического решения (I B).
5. У пациентов с БЛНПГ предпочтительна ЭхоКГ или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с фармакологической нагрузкой (II а, B).
6. У пациентов с ритмом кардиостимулятора предпочтительна стресс-ЭхоКГ или ОФЭКТ (II а, B).

Пациенты с высокой ПТВ >85% должны пройти стресс-метод визуализации с целью стратификации риска событий, показания для реваскуляризации определяются с учетом риска событий [5].

Оценка риска сердечно-сосудистых событий (ССС) проводится на основании клинических показателей, определения функции ЛЖ по данным эхокардиографии,

неинвазивных методов оценки ишемии миокарда или определения анатомии коронарных артерий [4]. КАГ для стратификации риска используется у ограниченной группы пациентов.

## ■ ТЕСТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ СТОЙКОГО ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST (ОКС-БПСТ)

В Рекомендациях Европейского кардиологического общества 2015 г., 2020 г. по ведению пациентов с ОКС-БПСТ при отсутствии критериев риска и без возвратных симптомов перед решением вопроса об инвазивном вмешательстве рекомендуется проведение неинвазивного стресс-теста, предпочтительно с визуализацией (I A) [6, 7].

При отсутствии повторяющейся боли в грудной клетке, нормальной ЭКГ, нормальном уровне тропонина, но с подозрением на ОКС, до принятия решения об инвазивной КАГ рекомендуется выполнение неинвазивного стресс-теста, предпочтительно с визуализацией, для исключения ишемии (I B) [7].

В качестве альтернативы инвазивной КАГ для исключения ОКС при низкой и промежуточной вероятности КБС с нормальным или неубедительным уровнем тропонина и ЭКГ рекомендовано выполнение КТ-КАГ (I A) [7].

Изменился алгоритм назначения НТ и у пациентов с ИМ.

## ■ ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ НТ У ПАЦИЕНТОВ С ОИМ [1, 8]

Класс I:

1. Перед выпиской – для оценки прогноза, объема двигательной активности и адекватности медикаментозного лечения. Рекомендуется субмаксимальный тест, сроки проведения – не ранее 4–6-х суток\*.
2. В ранние сроки после выписки – для оценки прогноза, объема двигательной активности, адекватности медикаментозного лечения и кардиореабилитации в том случае, если нагрузочный тест перед выпиской из стационара не был проведен. Рекомендуется симптом-ограниченный тест на 14–21-е сутки\*.
3. В поздние сроки после выписки – для оценки прогноза, объема двигательной активности, адекватности медикаментозного лечения и кардиореабилитации в том случае, если ранний тест был субмаксимальным. Рекомендуется симптом-ограниченный тест, сроки проведения – 3–6-я неделя\*.

Примечание: \* за исключением ситуаций, отмеченных в классах II B и III.

Класс II A:

После выписки у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации – для оценки объема двигательной активности и/или физических тренировок как части реабилитационных программ.

Класс II B:

1. Пациенты с исходными изменениями ЭКГ: ПБЛНПГ, синдром предвозбуждения, гипертрофия ЛЖ, ритм постоянного желудочкового кардиостимулятора, исходная депрессия ST более 1 мм.
2. Пациенты, принимающие дигоксин.
3. Периодическое мониторирование пациентов, которые продолжают участвовать в программах физической реабилитации.



### Класс III:

1. Проведение нагрузочного теста на 2–3-и сутки ОИМ при отсутствии данных об эффективной реперфузии.
2. Пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, ограничивающими продолжительность жизни, и/или те, кто планируется на реваскуляризацию.
3. В любые сроки – для риск-стратификации пациентов с ОИМ при наличии у них абсолютных противопоказаний, ранней постинфарктной стенокардии, некомпенсированной сердечной недостаточности, жизнеопасных аритмий или других состояний, ограничивающих выполнение физических нагрузок.
4. Перед выпиской – для риск-стратификации пациентов, которые уже отобраны на КАГ и реваскуляризацию или кому она уже была проведена.

Обоснованием проведения ранних тестов при неосложненном ИМ перед выпиской из стационара являются данные о низкой вероятности развития осложнений. Частота развития ИМ и асистолии составляет 0,09%, желудочковых аритмий высоких градаций – 1,4%, летальность – 0,03%.

Симптом-ограниченный тест на 3–6-й неделе развития ИМ может быть проведен для выявления пациентов, которые могут вернуться к привычной деятельности и работе, требующих больших энергетических затрат, чем выполненный перед выпиской субмаксимальный тест.

В рекомендациях по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ-ПСТ) 2013 года показаниями к неинвазивному тестированию для выявления ишемии до выписки из стационара являются [9]:

1. Выявление наличия и продолжительности провоцируемой ишемии миокарда у пациентов, которым не была проведена КАГ или у которых отсутствовали клинические проявления высокого риска, потребовавшие выполнения КАГ (I B).
2. Оценка функциональной значимости стеноза не-инфаркт-связанной артерии, выявленного на КАГ (II b, C).
3. Для разработки рекомендаций по физической реабилитации после выписки (II b, C).

Согласно клиническому протоколу диагностики и лечения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии (приложение № 2 к постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июня 2017 г. № 59) при отсутствии осложнений в конце острого периода ИМ-ПСТ рекомендуется проведение нагрузочного ЭКГ-теста (велоэргометрия, тредмил-тест) или стресс-теста с визуализацией при наличии показаний (ОФЭКГ миокарда, стресс-ЭхоКГ) [10].

Роль визуализирующих методов исследования в остром периоде ИМ заключается в выявлении локальных дефектов сократимости и зон нежизнеспособного миокарда на фоне повышения концентрации кардиоспецифичных биомаркеров. При этом обнаружение новых участков нежизнеспособного миокарда при отсутствии неишемических причин (кардиомиопатия, воспалительные или инфильтративные заболевания) подтверждает диагноз ИМ [11].

В остром периоде ИМ для выявления маркеров повреждения миокарда и оценки прогноза может быть рекомендовано МРТ сердца с целью оценки наличия и объема отека миокарда, «спасенного» миокарда, наличия обструкции мелких сосудов, кровоизлияний и размеров ИМ. При отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий МРТ сердца помогает в постановке диагноза при миокардите, синдроме такоубо, эмболическом ИМ или ИМ со спонтанной реканализацией [11].

При обследовании пациентов с подозрением на перенесенный ИМ обнаружение зон нарушений сократимости, утолщения, истончения или рубцов в отсутствие не-ишемических причин подтверждает диагноз ИМ в анамнезе.

У пациентов после перенесенного ИМ визуализирующие методы используются также для стратификации риска [11].

## ■ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ И НАГРУЗОЧНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Для пациентов, направляемых на реваскуляризацию, преимущество отдается стресс-визуализирующим методикам [1, 12].

Роль НТ заключается в определении исходных функциональных возможностей перед планируемой реваскуляризацией, а также оперативным лечением клапанных пороков.

После реваскуляризации НТ проводится в ранние сроки с целью оценки эффективности проведенного вмешательства. В поздние сроки через 6 и более месяцев после реваскуляризации НТ назначаются для оценки текущего состояния, эффективности проводимого лечения и реабилитационных программ, а также определения возможности возвращения к трудовой деятельности.

НТ после аортокоронарного шунтирования (АКШ) назначается в сроки не ранее чем через 6 недель для дифференциальной диагностики между болью, связанной с оперативным вмешательством, и стенокардитической болью из-за неполной реваскуляризации или коронарной окклюзии.

В литературе приводятся данные о том, что степень уменьшения ишемии после АКШ зависит от качества реваскуляризации и функции ЛЖ. Депрессия сегмента ST при НТ на более высоком уровне нагрузки может быть проявлением неполной реваскуляризации, но при этом около 5% пациентов с полной реваскуляризацией также будут иметь депрессию сегмента ST при нагрузке.

На развитие депрессии сегмента ST в отдаленные сроки после АКШ оказывает влияние вид шунта (венозный или артериальный) и прогрессирование атеросклероза в несшунтированных сосудах.

НТ после ЧКВ рекомендуется проводить пациентам группы высокого риска: со снижением систолической функции, многососудистым поражением, проксимальным поражением передней межжелудочковой артерии, эпизодами внезапной смерти в анамнезе, СД, субоптимальным результатом ЧКВ, пациентам, профессиональная деятельность которых связана с нагрузками высокой интенсивности и опасностью для окружающих.

При отсутствии симптомов НТ после ЧКВ целесообразно проводить через 3–6–12 месяцев. По данным исследований развитие рестеноза стента обычно происходит в первые 12 месяцев после ЧКВ, чем объясняются рекомендуемые сроки тестирования.

Если после ЧКВ в первые 6 месяцев при проведении повторного НТ отрицательный результат становится положительным, особенно при низких уровнях нагрузки, это, как правило, связано с развитием рестеноза. В сроки менее 1 месяца после ЧКВ ишемические изменения на ЭКГ при нагрузке могут быть связаны как с неполной реваскуляризацией, так явиться проявлением недостаточного коронарного резерва при успешно проведенном вмешательстве.

При обследовании пациентов после проведения ЧКВ и АКШ предпочтительно проведению стресс-визуализирующих методик, они позволяют оценить как локализацию, так и выраженность стеноза и ишемии.



Лечение и вторичную профилактику пациентов после реваскуляризации по данным рекомендаций по лечению стабильной ИБС ESC 2013 г. следует начинать во время госпитализации, когда пациенты имеют высокую мотивацию [5].

Предложены показания к назначению стресс-методов визуализации [5]:

1. У симптоматических пациентов показаны стресс-методы визуализации (стресс-ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография (МРТ) или магнитно-резонансная сцинтиграфия (МР-сцинтиграфия)) вместо стресс-ЭКГ (I C).
2. У пациентов с ишемическими признаками низкого риска (<5% миокарда) по данным стресс-методов визуализации рекомендуется проводить оптимальную медикаментозную терапию (I C).
3. У пациентов с ишемическими признаками высокого риска (>10% миокарда) по данным стресс-методов визуализации рекомендуется КАГ (I C).
4. Позднее (более 6 месяцев) проведение стресс-метода визуализации после реваскуляризации может рассматриваться с целью выявления пациентов с рестенозом после стентирования или окклюзией шунта независимо от симптомов (II b, C).
5. Раннее проведение НТ показано у пациентов отдельных категорий: представители профессий, при которых особенно критична безопасность (пилоты, водители, подводники и др.), и профессиональные спортсмены; пациенты, которые хотели бы заниматься видами деятельности, связанными с большим потреблением кислорода.
6. После ЧКВ высокого риска (например, при поражении ствола левой коронарной артерии) можно рассмотреть проведение поздней контрольной КАГ (через 3–12 месяцев) независимо от симптомов (II b, C).
7. Систематическая контрольная ангиография, ранняя или поздняя после ЧКВ, не рекомендуется (III C).

По данным рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (ESC/EACTS) по реваскуляризации миокарда 2018 г., использование неинвазивных методов обследования пациентов с КБС для решения вопроса о проведении реваскуляризации направлено на выявление ишемии миокарда и проведение оценки жизнеспособности миокарда у пациентов с нарушениями локальной сократительной функции ЛЖ или снижением фракции выброса [13].

Неинвазивные стресс-методы визуализации имеют преимущество перед нагрузочным ЭКГ-тестом ввиду их низкой чувствительности и стоят на первом месте у пациентов с клиникой стенокардии. Выявление при стресс-тесте с визуализацией участка ишемии миокарда большой площади является показанием к проведению реваскуляризации миокарда. Для выявления и оценки распространенности ишемии миокарда в зоне конкретного поражения коронарного русла может быть проведена КТ с контрастированием коронарных артерий.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заключение по результатам НТ имеет важное значение для дифференцированного подхода к определению тактики ведения пациентов с вероятной или установленной КБС.

В рекомендациях 2019 г. для начальной диагностики обструктивной КБС рекомендовано назначение визуализирующих методик, а не стресс-ЭКГ. Проведение

МСКТ-коронарографии или метода с визуализацией позволяет уточнить диагноз, тактику ведения, снижает риск развития ИМ по сравнению с проведением стресс-ЭКГ.

В настоящее время пациентов с низкой ПТВ <15% необходимо вести без дальнейшего обследования. Пациентам с промежуточной ПТВ 15–65% предпочтительно проведение неинвазивного метода с визуализацией. Пациентам с промежуточной ПТВ 66–85% должен быть проведен неинвазивный метод с визуализацией с целью установления диагноза КБС.

При высокой ПТВ >85% необходимо проведение только стратификации риска.

При крайне низкой ПТВ от 5 до 15% и высокой вероятности ложноположительно результата вопрос о проведении неинвазивного тестирования решается с учетом предпочтений пациента, местных возможностей и доступности исследований, а также характеристик пациента.

При определении ПТВ рекомендуется учитывать факторы риска развития ССЗ как модификаторы, увеличивающие вероятность наличия КБС.

Проведение стратификации риска позволяет выявить пациентов с высоким риском событий для направления на реваскуляризацию.

Стратификация риска с использованием стресс-ЭКГ или стресс-метода визуализации рекомендуется в настоящее время пациентам со стабильной КБС при существенном изменении выраженности симптомов. Стресс-метод с визуализацией рекомендуется для стратификации риска у пациентов с установленным диагнозом КБС и ухудшением клинических показателей, если локализация и протяженность ишемии могут повлиять на принятие клинического решения.

У пациентов с ОКС-БПСТ согласно современному подходу перед решением вопроса об инвазивном вмешательстве при отсутствии критериев риска и без возвратных симптомов рекомендовано проведение неинвазивного стресс-теста, предпочтительно с визуализацией. До принятия решения о проведении КАГ при подозрении на ОКС и при отсутствии повторяющейся боли в грудной клетке, нормальной ЭКГ, нормальном уровне тропонина, рекомендован неинвазивный стресс-тест, предпочтительно с визуализацией, для исключения ишемии.

В качестве альтернативы КАГ при низкой и промежуточной вероятности КБС с нормальным или неубедительным уровнем тропонина и ЭКГ предлагается выполнение КТ-КАГ.

При ИМ-ПСТ роль неинвазивного тестирования заключается в выявлении ишемии до выписки из стационара у пациентов, которым не была проведена КАГ или у которых отсутствовали клинические проявления высокого риска, потребовавшие выполнения КАГ; в оценке функциональной значимости стеноза не-инфаркт-связанной артерии, выявленного на КАГ; разработке рекомендаций по физической реабилитации после выписки.

При обследовании пациентов перед реваскуляризацией и после ее проведения предпочтение отдается проведению стресс-визуализирующих методик, которые позволяют оценить локализацию, выраженность стеноза и ишемии.

У симптоматических пациентов показаны стресс-методы визуализации: стресс-ЭхоКГ, МРТ или МР-сцинтиграфия.

У пациентов с ишемическими признаками низкого риска по данным стресс-методов визуализации рекомендуется проводить оптимальную медикаментозную терапию с ишемическими признаками высокого риска – рекомендуется КАГ или КТ с контрастированием коронарных артерий.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gibbons R.J., Balady G.J., Bricker J.T. et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106(14):883–892. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000034670.06526.15>.
2. Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K. et al.; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107(1):149–158. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000047041.66447.29>.
3. Skaliadis E.I., Vardas P.E. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2606–2607. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl257>.
4. 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):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
5. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>.
6. Roffi M., Patrono C., Collet J. P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.
7. Collet J.P., Thiele H., Barbato E. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
8. Aronov D.M., Lupanov V.P. *Functional tests in cardiology*. Moscow: MEDpress-inform; 2007. 326 p. (in Russian)
9. O’Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362–e425. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182742cf6>.
10. *Clinical protocol for the diagnosis and treatment of myocardial infarction, unstable angina: Appendix № 2 to the Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, June 6, 2017 № 59*. (in Russian)
11. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. (2019) Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;40(3):237–269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
12. Tavrovskaya T.V. *Veloergometry*. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2007. 138 p. (in Russian)
13. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165. [doi: 10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394).



Тарасевич С.В. ✉, Галицкая С.С., Козлов О.И., Любимова О.В., Комаровская Е.Г.  
Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента  
Республики Беларусь, Минск, Беларусь

## Клинический случай «змеевидного» тромба в правом предсердии из нижней полой вены: редкая находка при эхокардиографии

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Тарасевич С.В. – обзор литературы, исследование, анализ полученных данных, подготовка текста; Галицкая С.С., Козлов О.И., Любимова О.В., Комаровская Е.Г. – исследование, анализ полученных данных, редактирование текста.

Подана: 22.06.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: tarasevich-svetlana@yandex.by

### Резюме

Тромбоз правых отделов сердца, возникающий в результате тромбоза нижней полой вены, является редким заболеванием и редкой находкой (до 0,1%) при эхокардиографии. Он остается малоизученным, поскольку реже встречается, реже диагностируется, а также может протекать бессимптомно, следовательно, может представлять диагностическую и терапевтическую проблему. В данной статье представлен клинический случай пациентки 65 лет с жалобами на боли сжимающего характера за грудиной, чувство нехватки воздуха, ощущение постоянного умеренного дискомфорта в области сердца. При проведении эхокардиографического исследования выявлен тромб в нижней полой вене, распространяющийся в правое предсердие. Последующая рентгеновская компьютерная томография позволила поставить точный диагноз. Выполнено хирургическое удаление тромба. Пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. Этот случай демонстрирует случайную находку «змеевидного» тромба в нижней полой вене и правом предсердии, а также иллюстрирует важность и дополнительную ценность эхокардиографии. Клиницисты и диагносты должны настороженно относиться к пациентам, которые находятся в зоне риска и имеют факторы, провоцирующие венозный тромбоз.

**Ключевые слова:** тромб нижней полой вены, тромб правых отделов сердца, редкая находка, эхокардиография, клинический случай

Tarasevich S. ✉, Galitskaya S., Kozlov O., Lyubimova O., Komarovskaya E.  
Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic  
of Belarus, Minsk, Belarus

## A Clinical Case of "Serpentine" Thrombus in the Right Atrium from the Inferior Vena Cava: A Rare Finding on Echocardiography

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Tarasevich S. – literature review, research conducting, obtained data analysis, text preparation; Galitskaya S., Kozlov O., Lyubimova O., Komarovskaya E. – research conducting, obtained data analysis, text editing.

Submitted: 22.06.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: tarasevich-svetlana@yandex.by

### Abstract

Right heart thrombosis resulting from thrombosis of the inferior vena cava is a rare disease and a rare finding (as low as 0.1%) on echocardiography. It remains understudied because of its rarer occurrence and rarer diagnosis, and also it may be asymptomatic. Therefore, thrombosis of the inferior vena cava may present a diagnostic and therapeutic problem. This article presents a clinical case of a 65-year-old female patient with complaints of compressive pain behind the sternum, a feeling of lack of air, and a feeling of constant moderate discomfort in the heart area. Echocardiography revealed a thrombus in the inferior vena cava extending into the right atrium. Subsequent X-ray computed tomography allowed to make an accurate diagnosis. The thrombus was surgically removed. The patient was discharged from the hospital in a satisfactory condition. This case demonstrates the accidental finding of a "serpentine" thrombus in the inferior vena cava and right atrium and illustrates the importance and additional value of echocardiography. Clinicians and diagnosticians should be particularly aware of patients at risk and presenting factors causing venous thrombosis.

**Keywords:** inferior vena cava thrombus, right heart thrombus, a rare find, echocardiography, clinical case

### ■ ВВЕДЕНИЕ

В системе нижней полой вены (НПВ) формируется до 95% всех острых венозных тромбозов [1]. Бассейн НПВ является основным источником тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА). Массивная тромбоэмболия легочных артерий развивается у 32–45% пациентов с острым тромбозом системы нижней полой вены и занимает третье место в общей структуре внезапной смертности (Eftychiou V., 1996; Meignan M., Rosso J., Gauthier H. et al., 2000) [2]. Описаны уникальные наблюдения тромбоза нижней полой вены, восходящего от подвздошных вен и достигающего полости правого предсердия и даже правого желудочка [3]. Тромбоз правых отделов сердца, возникающий в результате тромбоза НПВ, является редким заболеванием и редкой находкой (до 0,1%) при эхокардиографии (ЭхоКГ) [4]. Тромбоз НПВ остается малоизученным,

поскольку он реже встречается, реже диагностируется, а также может протекать бессимптомно. Следовательно, тромбоз НПВ может представлять диагностическую и терапевтическую проблему [5]. Эта работа направлена на повышение осведомленности клиницистов и диагностов о тромбозе НПВ и правых отделов сердца.

## ■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем клинический случай пациентки 65 лет, поступившей в отделение кардиохирургии государственного учреждения «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (ГУ «РКМЦ») 26.04.2021 для планового оперативного лечения. При поступлении у пациентки были жалобы на боли сжимающего характера за грудиной при ходьбе до 300 метров, а при ходьбе быстрым шагом – менее 100 метров, сопровождающиеся нехваткой воздуха, проходящие в покое. Также было ощущение постоянного умеренного дискомфорта в области сердца без связи с физической нагрузкой. Утомляемость, ангинозную боль на момент осмотра пациентка отрицала.

Из анамнеза известно, что описанные жалобы беспокоили ее на протяжении нескольких лет, наблюдалась у терапевта и кардиолога по месту жительства. Ухудшение состояния отмечает с февраля 2021 г. и связывает с перенесенной COVID-19-ассоциированной пневмонией. С декабря 2020 г. по январь 2021 г. лечилась амбулаторно по поводу коронавирусной инфекции. 13.03.2021 случился приступ интенсивных болей за грудиной, по поводу чего находилась на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «1-я городская клиническая больница» с диагнозом инфаркта миокарда (ИМ) без зубца Q от 12.03.2021. Выполнена коронарография (КГР), выявлено мультифокальное поражение коронарных артерий (КА), направлена на консультацию к кардиохирургу на базе ГУ «РКМЦ» и последующую госпитализацию.

По данным объективного осмотра при поступлении: состояние удовлетворительное, гиперстенического телосложения, рост 156 см, вес 75 кг. Гемодинамика стабильная, ЧСС 72 ударов в минуту, ритм синусовый, артериальное давление (АД) 140/90 мм рт. ст.

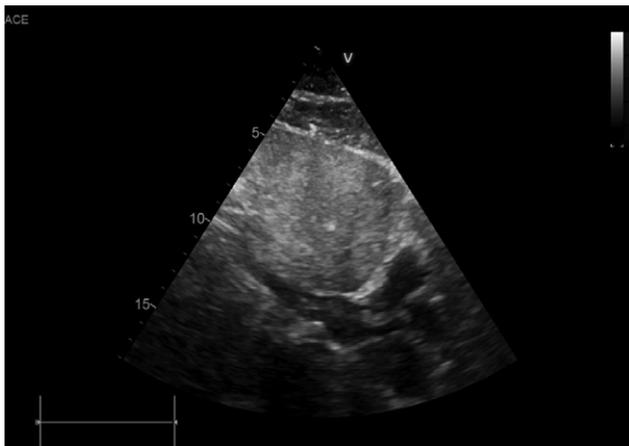
Результаты анализов при поступлении: агрегатограмма – ASPtest 26 U (снижен). Оценка системы гемостаза: антитромбин III – 105% (норма). Биохимический анализ крови: С-реактивный белок (СРБ) 2,47 мг/л (норма), креатинин крови (CREA) 90 мкмоль/л (повышен), мочевиная кислота (UR AC) 398 мкмоль/л (повышен), глюкоза (GLUC) 9,18 ммоль/л (повышен), остальные показатели в норме. Коагулограмма, общий анализ крови, общий анализ мочи – без изменений. Оценка системы гемостаза: D-dimer 72 ng/mL (норма).

Был выставлен клинический диагноз – ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения, функциональный класс (ФК) 3. Постинфарктный (инфаркт миокарда без зубца Q ниже-боковой стенки левого желудочка (ЛЖ) с вовлечением верхушки от 12.03.2021) и атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты, мультифокальный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (КГР от 13.03.2021 – критический стеноз передней межжелудочковой ветви 65–70% в 1-м сегменте, критический стеноз 90% на границе 1–2-го сегментов, после отхождения дуговой ветви (ДВ) с вовлечением ее устья 65%, огибающая ветвь (ОВ) – критический стеноз 98% в проксимальном отделе ветви тупого края, правая коронарная

артерия – критический стеноз 98% в проксимальном отделе, стеноз 70% в среднем отделе). Фиброз створок митрального клапана с митральной регургитацией (МР) 1–2-й степени. Трикуспидальная регургитация (ТР) 1–2-й степени. Легочная регургитация 1-й степени. Артериальная гипертензия (АГ) II риск 4. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ФК 2. Н I. Дислипидемия. Сахарный диабет, тип 2, инсулинонеобходимый, стадия клинко-метаболической субкомпенсации. Ожирение I степени (по ВОЗ). Индекс массы тела (ИМТ) 31,2 кг/м<sup>2</sup>. Последствия перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения в 2008 г. (анамнестически). Стеатогепатоз. Липоматоз поджелудочной железы. Мочекаменная болезнь (МКБ): камень правой почки. Недостаточность кардии. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Эритематозная гастропатия, Нр 0. Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей. Реконвалесцент COVID-19-ассоциированной пневмонии, нетяжелого течения (12.2020 – 01.2021), дыхательная недостаточность ДНО.

Пациентке была выполнена эхокардиография, по данным которой обнаружены следующие изменения. В просвете нижней полой вены на печеночном уровне не обтурирующий тромб длиной около 50 мм с флотирующей верхушкой в полости правого предсердия 31×8 мм (рис. 1). Дистальнее НПВ и подвздошные вены проходимы. Аорта уплотнена, не расширена. Аортальный клапан: фиброз створок, мелкие кальцинаты в кольце, регургитации нет. Левое предсердие не расширено. Митральный клапан: фиброз створок, регургитация 1-й ст. (легкая). Левый желудочек не расширен. Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Сократительная способность миокарда ЛЖ сохранена. Фракция выброса (ФВ) 62%. Правые отделы не расширены. Трикуспидальный клапан: створки не изменены, регургитация 1-й ст. (легкая). Давление легочной артерии (ДЛА) систолическое 26 мм рт. ст.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) признаки жирового гепатоза, липоматоза поджелудочной железы. Признаки капиллярной гемангиомы печени. Тромб в нижней полой вене. МКБ: камень правой почки,



**Рис. 1. Эхокардиография, субкостальная позиция, тромб в нижней полой вене с флотацией в правое предсердие**

**Fig. 1. Echocardiography, subcostal position, thrombus in the inferior vena cava with flotation to the right atrium**

мелкие камни левой почки. Киста синуса правой почки. Объемные образования селезенки (по типу гемангиом). Признаки атеросклероза брюшной аорты.

УЗИ вен нижних конечностей – без патологии.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) ОБП с контрастированием была выполнена пациентке для определения точной локализации и размеров тромба. Получены следующие данные: в венозную фазу контрастирования визуализируется внутрипросветный необтурирующий тромб с пристеночным кальцинозом на ~50 мм каудальнее уровня впадения печеночных вен (диаметр тромба до 5 мм), краниально до правого предсердия (~ на уровне заслонки НПВ), где тромб окружен по верхнему контуру массивными кальцинатами (рис. 2). На уровне наддиафрагмального отдела НПВ тромб диаметром 7 мм, занимает ~1/3 просвета НПВ, в правом предсердии располагается пристеночно, диаметром до 12 мм, высотой до 14 мм (рис. 3). Заключение: РКТ-картина внутрипросветного смешанного тромба в нижней полой вене каудальнее правого предсердия вплоть до впадения почечных вен.

27.04.2021 пациентке выполнена операция – аорто- и маммарокоронарное шунтирование, удаление объемного образования нижней полой вены в условиях искусственного кровообращения. Доступом через правое предсердие нижняя полая вена ревизирована изнутри, выявлено образование, распространяющееся от устья НПВ вниз по ее ходу. Образование удалено, длина образования составила около 25 см, передано на гистологическое исследование (рис. 4).

30.04.2021 проведено патогистологическое исследование. Заключение: образование в основном представлено плотной фиброзной тканью, в центре некротизированной и гиалинизированной, покрытой эндотелием. Вероятнее всего, данное образование представляет собой организованный тромб.

На первые сутки после операции в отделении анестезиологии и реанимации кардиохирургии пациентка переведена на самостоятельное дыхание, в последующем



**Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томография ОБП с контрастированием. Косая сагиттальная проекция**

**Fig. 2. X-ray computed tomography of the abdominal organs with contrast. Oblique sagittal projection**



**Рис. 3. Рентгеновская компьютерная томография с контрастированием. Аксиальная проекция. Тромб в правом предсердии**  
**Fig. 3. X-ray computed tomography with contrast. Axial projection. Thrombus in the right atrium**

переведена в профильное отделение. Послеоперационный период протекал без осложнений, отмечен регресс клиники сердечной недостаточности.

Субъективно пациентка отмечает улучшение самочувствия. По данным ЭхоКГ аорта уплотнена, не расширена. Аортальный клапан: фиброз створок, мелкие кальцинаты в кольце, регургитации нет. Левое предсердие не расширено. Митральный клапан: фиброз створок, регургитация 1-й ст. Левый желудочек не расширен. Глобальная и локальная сократительная способность миокарда ЛЖ удовлетворительная, ФВ 67%. Правое предсердие не расширено. В полости правого предсердия дополнительных образований нет. Трикуспидальный клапан: створки не изменены, регургитация 1–2-й ст. (легкая). Правый желудочек не расширен. ДЛА систолическое 20 мм рт. ст. НПВ проходима, спадается полностью. На семнадцатые сутки после операции пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.



**Рис. 4. Удаленный тромб из нижней полой вены**  
**Fig. 4. Removed thrombus from the inferior vena cava**

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этот случай демонстрирует случайную находку «змеевидного» тромба в НПВ и правом предсердии, а также иллюстрирует важность и дополнительную ценность эхокардиографии.

Клиницисты и диагносты должны настороженно относиться к пациентам, которые находятся в зоне риска и имеют факторы, провоцирующие венозный тромбоз.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jerko O.M. *Ultrasound diagnosis of vascular pathology: a practical guide for doctors. 2nd edition, revised and enlarged.* Minsk: Al'fa-kniga. 2018; 423 p. (in Russian)
2. Kulikov V.P. *Ultrasound diagnosis of vascular diseases. Guide for doctors. 2nd edition.* M.: ООО "Firma STROM". 2011; 403 p. (in Russian)
3. Evdokimov A.G., Topolyanskij V.D. *Diseases of the arteries and veins.* M.: MED-press-inform. 2012; 191 p. (in Russian)
4. Bosman N.A.M., Kuipers R.S. Case report of a "snake thrombus" in the right heart: a rare finding on echocardiography. *Eur Heart J Case Rep.* 2020;4(6):16. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa424
5. Giordano P, Weber K., Davis M., Carter E. Acute thrombosis of the inferior vena cava. *Am J Emerg Med.* 2006;24:640–642.

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.5.013>



Ахмедов У.У. ✉, Шарафутдинов М.Р., Якубов Р.А., Садыков Р.З., Хайрутдинов А.И., Тарасов Ю.В.

Региональный центр скорой медицинской помощи, Набережные Челны, Республика Татарстан, Российская Федерация

## Полное эндопротезирование дуги аорты с применением техники фенестрации *outside* и *in situ*: первые результаты в России. Клинические случаи

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Ахмедов У.У., Шарафутдинов М.Р. – концепция и дизайн статьи, обзор литературы; Шарафутдинов М.Р., Якубов Р.А. – редактирование статьи; Ахмедов У.У., Хайрутдинов А.И., Тарасов Ю.В., Садыков Р.З. – обзор и анализ данных.

Подана: 03.07.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: [umid\\_wise@mail.ru](mailto:umid_wise@mail.ru)

### Резюме

В течение последних 20 лет наблюдается явный сдвиг в сторону эндоваскулярного лечения грудного отдела аорты при различных ее патологиях. Однако полное эндоваскулярное восстановление дуги аорты остается технически сложным. В настоящее время существуют несколько методов эндоваскулярного лечения дуги: гибридный подход, тотальный эндоваскулярный дебринг с использованием параллельных графтов (по типу дымохода или snorkелинга) и фенестрация (произведенный в фабричных условиях *hand-made in situ* или *outside*). Первые результаты применения данных технологий восстановления дуги являются многообещающими, особенно полная замена дуги с помощью нестандартных фенестрированных или браншированных стент-графтов.

Использование фенестрированных или браншированных графтов F-TEVAR и Chimney является привлекательным методом лечения заболеваний дуги аорты, однако имеет более высокую стоимость и длительность ожидания.

**Ключевые слова:** диссекция аорты, *outside* и *in situ*, фенестрация, дуга аорты, стент-графт, F-TEVAR, TEVAR

Akhmedov U. ✉, Sharafutdinov M., Yakubov R., Sadykov R., Khairutdinov A., Tarasov Yu.  
Regional Emergency Medical Center, Naberezhnye Chelny, Republic of Tatarstan, Russian Federation

## Total Aortic Arch Endoprosthetic Repair Using Outside and In Situ Fenestration Techniques: First Results in Russia. Clinical Cases

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Akhmedov U., Sharafutdinov M. – article concept and design, literature review; Sharafutdinov M., Yakubov R. – article editing; Akhmedov U., Khairutdinov A., Tarasov Yu., Sadykov R. – data review and analysis.

Submitted: 03.07.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: umid\_wise@mail.ru

### Abstract

---

Over the last 20 years, a clear shift towards endovascular repair of the thoracic aorta in its various pathologies has been observed. However, complete endovascular repair of the aortic arch remains technically sophisticated. Currently, there are several methods of endovascular arch treatment: a hybrid approach, total endovascular debranching using parallel grafts (like a chimney or snorkeling) and fenestration (factory-made, hand-made (physician modified graft (PMG)) in situ or outside (on-a-table)). Early results of the application of the aortic arch repair technology are promising, especially the complete replacement of the aortic arch by means of non-standard fenestrated or branched stent grafts.

Use of fenestrated or branched grafts factory F-TEVAR and Chimney is an attractive method for treating of aortic arch diseases but has a higher cost and a longer waiting time.

**Keywords:** aortic dissection, outside and in situ, fenestration, aortic arch, total arch, stent-graft, F-TEVAR, TEVAR

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Расслаивающаяся аневризма грудной аорты – экстренная ситуация, требующая пристального внимания к хирургической тактике, направленной на предотвращение таких серьезных осложнений, как тампонада сердца из-за разрыва интраперикардиальной части аорты и острая сердечная недостаточность при тяжелой аортальной регургитации. Частота встречаемости расслоения аорты составляет 5–10 случаев на 100 000 населения в Российской Федерации, от 0,2 до 0,8 случая на 100 000 населения в США и от 0,5 до 2,95 случая на 100 000 населения во всем мире. Острое расслоение аорты типа А (ОРАА) характеризуется высокой смертностью, которая при отсутствии лечения достигает 35% в течение первых 24 ч, 50% – 48 ч, от 80 до 94% в 1-ю неделю. Уровень смертности после расслоения аорты оценивается в 12% в 1 ч.

Хирургическое лечение при ОРАА – это ликвидация тампонады сердца за счет устранения первичного разрыва и предотвращение дальнейших фатальных осложнений. Выбор хирургического метода коррекции проксимального сегмента аорты зависит от опыта хирурга и технической возможности клиники.

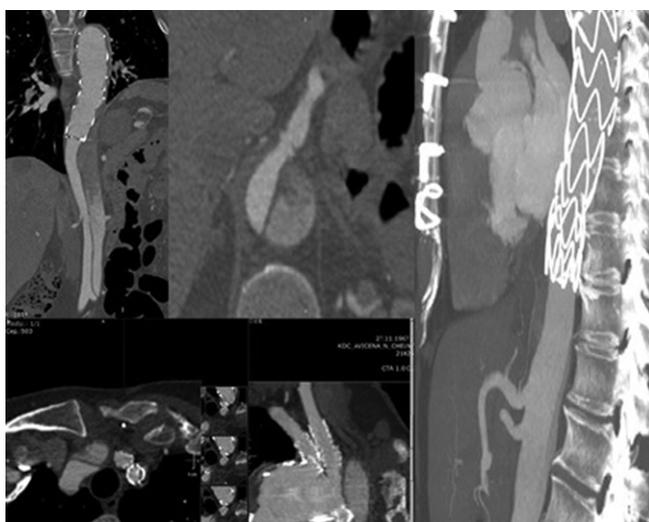
Несмотря на ограниченные представленные случаи в публикации, было описано несколько методов выполнения фенестрации графта с удовлетворительными краткосрочными результатами [1–3].

Хотим представить несколько клинических случаев эндоваскулярной коррекции при острой патологии дуги аорты и их результаты в условиях клиники неотложной медицинской помощи.

## ■ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

**Пациентка С.**, женщина, 52 года. В марте 2018 г. по каналу СМП была госпитализирована в БСМП г. Набережные Челны с жалобами на боль в грудной клетке, возникающую без четкой связи с физической нагрузкой. Известно, что в 2017 г. проведено супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты по поводу расслаивающейся аневризмы аорты типа А (по Стэнфордской классификации). В 2018 г. в связи с распространением диссекции в левую общую сонную и левую подключичную артерию с развитием транзиторных ишемических атак нами выполнено их стентирование и в последующем эндопротезирование нисходящей части аорты в Z3. С октября 2018 г. пациентка стала отмечать жалобы на боли в области эпигастрии, связанные с приемом пищи. В марте 2019 г. на контрольной КТ-ангиографии выявлено ретроградное расслоение торакоабдоминального отдела аорты с ростом аорты на 6 мм и развитием мальперфузии висцеральных артерий с распространением диссекции в правую общую сонную артерию (рис. 1).

В связи с этим нами было выполнено этапное стентирование правой общей сонной артерии и эндопротезирование грудного отдела аорты (первый этап) с применением техники фенестрации *in situ* чревного ствола (методом NBC-Technique) и стентирование верхней брыжеечной артерии. Вторым этапом, учитывая диссекции



**Рис. 1. Ретроградное расслоение с распространением диссекции в правую общую сонную артерию**  
**Fig. 1. Retrograde dissection and spread to the innominate artery**



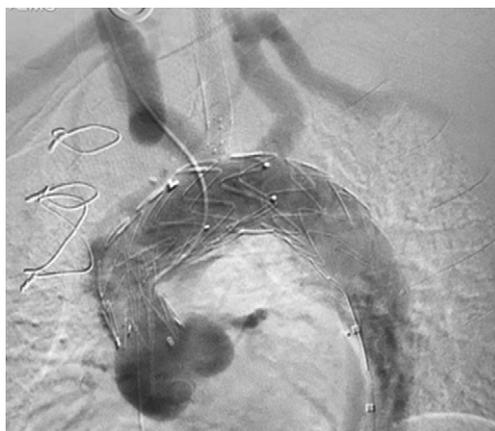
**Рис. 2. Результат успешного тотального эндоваскулярного дебранчинга. Стент-графт торакоабдоминального отдела аорты**  
**Fig. 2. The result of successful total endovascular debranching. Thoracoabdominal aortic stent graft**

в области дуги с распространением в брахиоцефальный ствол (рис. 1), в июне 2020 г. выполнен TEVAR с фенестрацией графта outside on-a-table дуги аорты со стентированием правой общей сонной и правой подключичной артерии (рис. 2).

**Пациент Д.,** мужчина, 37 лет, в декабре 2020 г. был госпитализирован в БСМП г. Набережные Челны по скорой медицинской помощи с болевым синдромом межлопаточной области и эпизодом синкопе. По данным клиники и КТ-ангиографии



**Рис. 3. Диссекция аорты с распространением на устья левой подключичной артерии и окклюзия левой общей сонной артерии**  
**Fig. 3. Aortic dissection with extension to the orifices of the left subclavian artery and occlusion of the left common carotid artery**



**Рис. 4. Ангиография – финальный результат. Визуализируется стент-графт в грудном отделе аорты, стент в левой ОСА, левой ВСА, левой подключичной артерии**  
**Fig. 4. Angiography: final result. A stent-graft in the thoracic aorta, a stent in the left CCA, in the left ICA, and in the left accessory artery are visualized**

выставлен диагноз: расслоение типа А (по Стэнфордской классификации) с распространением диссекции на брахиоцефальные артерии, осложненной синдромом мальперфузии головного мозга (рис. 3).

По данным ЭхоКГ выявлена недостаточность аортального клапана 2–3-й степени. По жизненным показаниям было выполнено супракоронарное протезирование с одномоментным АКШ к АК в условиях гипотермии (28,0 °С). Вторым этапом выполнено стентирование левой ВСА. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии домой на 10-е сутки без неврологического дефицита. Спустя 8 месяцев на контрольной КТ-ангиографии сохраняется диссекция на уровне ветвей дуги аорты (рис. 3). Поэтому нами выполнено эндопротезирование всей дуги с применением широкой фенестрации под брахиоцефальные артерии, техника outside on-a-table и с последующим их стентированием. Таким образом, создана зона перекрытия landing zone для последующего графта в нисходящую грудную аорту от устья левой ОСА, а также выполнена фенестрация данного графта in situ под левую общую сонную артерию с установкой стента (рис. 4).

В результате в 2 представленных случаях выполнено тотальное эндоваскулярное восстановление дуги аорты (total arch) с применением новой технологии фенестрации outside (on-a-table) и in situ.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на ограниченные представленные случаи в публикации, было описано несколько методов выполнения фенестрации графта с удовлетворительными краткосрочными результатами [4].

Необходимы более длительные исследования для оценки долговечности, эффективности этой инновационной эндоваскулярной процедуры.

Наш опыт эндопротезирования дуги аорты с применением техники фенестрации outside и in situ при ее патологиях показал обнадеживающие результаты с низкой

летальностью и частотой осложнений, что указывает на то, что данные методы малоинвазивного лечения являются безопасными и выполнимыми [6, 8, 9]. В связи с мало-травматичностью наблюдалось сокращение сроков пребывания в стационаре.

F-TEVAR – это многообещающий и более разумный метод, используемый для восстановления аорты без изменения анатомических структур. В нашей практике мы использовали преимущества характеристик различных стент-графтов, что сделало процедуры планирования, модификации и ориентации намного более эффективными и действенными. В нашем опыте по поводу эндопротезирования дуги аорты с применением техники фенестрации outside и in situ только у 2 из 48 (4,16%) пациентов развился эндолик, что согласуется с недавними публикациями, в которых сообщалось о частоте эндолика 0–4,2% [4].

Таким образом, исходя из индивидуальных преимуществ и ограничений, а также обнадеживающих результатов данных методов в раннем и среднесрочном периоде, каждый из методов может быть применен в эндоваскулярной хирургии [7]. Учитывая существенное ограничение исследования в виде малого числа пациентов и времени наблюдения, мы считаем необходимым проведение дальнейших долгосрочных наблюдений в большой когорте пациентов [4, 5].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое лечение с циркуляторным арестом и гипотермией остается «золотым стандартом» в лечении патологии дуги аорты, но является технически более сложной и травматичной операцией, связанной с высоким риском осложнений и летальности [1–3, 6, 8, 10]. По этой причине нами предложен новый метод эндопротезирования дуги аорты при диссекции типа А с фенестрацией графта по технике outside и in situ. Наш региональный центр скорой медицинской помощи первым в России применил данный вид лечения у 48 пациентов с 2018 г. с последующим наблюдением более 48 месяцев.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Charchyan E.R., Belov Yu.V., Stepanenko A.B. Valve-sparing technique for type A aortic dissection with insufficiency of aortic valve. *Cardiology*. 2014;54(6):91–96. doi: 10.18565/cardio.2014.6.91-96. (in Russian)
2. Shket A.P., Shumovets V.V., Spiridonov S.V. The experience of surgical treatment of thoracic dissecting aneurisms of a type. *Medical Almanac*. 2013;4(28):65–67. (in Russian)
3. Mokashi S.A., Svensson L.G. Guidelines for the management of thoracic aortic disease in 2017. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;67(1):59–65. doi: 10.1007/s11748-017-0831-8
4. Shu C., Fan B., Luo M. Endovascular treatment for aortic arch pathologies: chimney, on-the-table fenestration, and in situ fenestration techniques. *Journal of Thoracic Disease*. 2020;12(4):1437–1448. doi:10.21037/jtd.2020.03.10
5. Makaloski V., Tsilimparis N., Rohlfes F. Endovascular total arch replacement techniques and early results. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2018;7(3):380–388. doi: 10.21037/acs.2018.04.02
6. Zhang J., Liu X., Tian M. Endovascular aortic repairs combined with looping-chimney technique for repairing aortic arch lesions and reconstructing left common carotid artery. *Journal of Thoracic Disease*. 2020;12(5):2270–2279. doi: 10.21037/jtd.2020.04.31
7. Moulakakis K.G., Mylonas S.N., Markatis F. A systematic review and meta-analysis of hybrid aortic arch replacement. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2(3):247–260. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.05.06
8. Glorion M., Coscas R., McWilliams R.G. A comprehensive review of in situ fenestration of thoracic endografts. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;52(6):787–800. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.10.001
9. Canaud L., Baba T., Gandet T. Physician-Modified Thoracic Stent-Grafts for the Treatment of Aortic Arch Lesions. *J Endovasc Ther*. 2017;24(4):542–548. doi: 10.1177/1526602817714206
10. Zhu J., Zhao L., Dai X. Fenestrated thoracic endovascular aortic repair using physician modified stent grafts for acute type b aortic dissection with unfavourable landing zone. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(2):170–176. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.11.012



Казакова М.И. ✉, Добросольцева Н.А., Галицкая С.С., Жоха Ю.К.  
Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента  
Республики Беларусь, Минск, Беларусь

## Клинический случай резистентной артериальной гипертензии, вызванной стенозом супраренальной аорты, у пожилой женщины

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** разработка концепции и дизайна исследования, литературный обзор, описание клинического случая – Казакова М.И., Добросольцева Н.А.; подготовка иллюстраций – Жоха Ю.К.; редактировании текста – Галицкая С.С.

Подана: 30.08.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: kazakova\_mariya@mail.ru

### Резюме

Артериальная гипертензия является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием у пациентов пожилого возраста. Частота вторичной гипертензии в этой возрастной группе составляет 5–10%.

Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении симптоматических артериальных гипертензий (особенно эндокринных и реноваскулярных), актуальным остается вопрос своевременной диагностики редких форм вторичных гипертензий, особенно если они имеют стертую клиническую картину и длительный анамнез заболевания, что снижает настороженность врачей в отношении этой патологии. В статье представлен клинический случай редкой формы вторичной артериальной гипертензии – стеноза супраренальной аорты («коралловая» аорта, coral reef aorta). Выраженные кальцинированные бляшки формируются в просвете аорты и могут вызывать значительный стеноз, который проявляется ишемией кишечника, почечной недостаточностью или артериальной гипертензией вследствие ишемии почек. Ранняя диагностика этого заболевания позволяет своевременно провести оперативное лечение, назначить эффективное медикаментозное лечение и, соответственно, кардинально улучшить прогноз для таких пациентов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, стеноз аорты, «коралловая» аорта, кальцинированные атеросклеротические бляшки, компьютерная томография

Kazakova M. ✉, Dobrosoltseva N., Galitskaya S., Zhokha Y.

Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

## A Clinical Case of Resistant Arterial Hypertension Caused by Suprarenal Aortic Stenosis in Elderly Woman

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** study concept and design, material collection, literature review, clinical case description – Kazakova M., Dobrosoltseva N.; illustrations preparation – Zhokha Y.; text editing – Galitskaya S.

Submitted: 30.08.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: kazakova\_mariya@mail.ru

### Abstract

---

Arterial hypertension is the most common cardiovascular disease in elderly patients. The frequency of secondary hypertension in this age group is 5–10%.

Despite significant advances in diagnosis and treatment of symptomatic arterial hypertension (especially endocrine and renovascular ones), the issue of timely diagnosis of rare forms of secondary hypertension remains relevant, especially if they have a blurred clinical picture and a long history of the disease reducing doctors' awareness of this pathology.

The article presents a clinical case of a rare form of secondary arterial hypertension – suprarenal aorta stenosis ("coral" aorta, coral reef aorta). Distinct calcified plaques are formed in aortic lumen which may cause significant stenosis manifesting as intestinal ischemia, renal failure, or arterial hypertension due to renal ischemia. Early diagnosis of this condition allows timely surgical treatment, prescription of effective medications, and therefore dramatically improves the prognosis in these patients.

**Keywords:** arterial hypertension, aortic stenosis, coral reef aorta, calcified atherosclerotic plaques, computed tomography

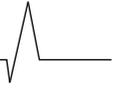
---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

По данным многочисленных исследований, артериальная гипертензия (АГ) является распространенным хроническим заболеванием, которым страдает около 30% взрослых во всем мире [1]. Вторичная артериальная гипертензия обусловлена конкретной и потенциально устранимой причиной. Своевременная диагностика вторичной АГ помогает оптимизировать медикаментозную терапию, а в ряде случаев и добиться полного излечения АГ. Распространенность вторичных гипертензий составляет 5–15% среди пациентов с АГ [2].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии (2018 г.) скрининг на вторичную АГ должен быть проведен в следующих случаях:

- у пациентов молодого возраста (<40 лет) с АГ 2-й степени или развитием АГ любой степени в детском возрасте;



- при внезапном ухудшении течения АГ у пациентов с ранее зарегистрированной стабильной нормотензией;
- при тяжелой (3-я степень) АГ или неотложных состояниях, обусловленных АГ;
- при резистентной АГ;
- при наличии выраженного опосредованного гипертензией повреждения органов;
- если наблюдаются клинические или биохимические признаки, свидетельствующие о наличии эндокринной причины АГ или хронической болезни почек (ХБП);
- если наблюдаются признаки синдрома обструктивного ночного апноэ;
- если наблюдаются признаки феохромоцитомы или семейный анамнез феохромоцитомы [3–6].

### **«Коралловая» аорта**

«Коралловая» аорта – это очень редкое кальцифицирующее стенотическое заболевание юкстаренальной и супраренальной аорты.

В 1984 г. Qvarfordt и соавт. описали девять пациентов с сильно кальцинированным обструктивным атеросклеротическим поражением супраренальной аорты и называли это редкое заболевание «коралловой» аортой (coral reef aorta) [7, 8].

«Коралловая» аорта описывается как камнеподобная кальцификация висцеральной части аорты. Кальцинированные бляшки выступают в просвет аорты и могут вызывать значительный стеноз. Как правило, поражения располагаются на задней поверхности аорты. В отличие от типичного атеросклеротического поражения, кальцинированные бляшки при «коралловой» аорте расположены в основном в супраренальной и юкстаренальной аорте и состоят из нерегулярных внутриспросветных кальцинатов, которые не повторяют естественный изгиб стенки сосуда. Однако в литературе встречаются и единичные описания «коралловой» аорты с поражением грудного отдела [9, 10]. Все девять пациентов, о которых сообщалось в вышеупомянутом исследовании, были женщинами, но большинство более поздних исследований не выявили каких-либо существенных различий в распределении по полу. Предполагаемая частота этого заболевания колеблется от 0,6% до 1,8% [11, 12].

Этиология и патогенез до сих пор неизвестны. Существуют предположения, что к этому поражению может привести кальцификация фибрин-тромбоцитарного тромба. Это возможно в зоне начального повреждения эндотелия аорты. Также Grottemeyer et al. и Schlieper et al. выявили низкие уровни ингибиторов кальцификации в сыворотке, таких как фетуин-А и некарбоксилированный матриксный gla-протеин (ucMGP), и предположили патофизиологическую роль этих ингибиторов кальцификации в развитии «коралловой» аорты.

«Коралловая» аорта проявляется реноваскулярной гипертензией, перемежающей хромотой и висцеральной ишемией. Симптомы и клиническая картина зависят от степени заболевания и вовлечения ветвей аорты.

Диагноз этого редкого заболевания может быть легко установлен путем рутинного измерения артериального давления на верхних и нижних конечностях у всех пациентов с артериальной гипертензией с перемежающейся хромотой или без нее. У пациента с доказанным градиентом давления должна быть выполнена КТ-ангиография аорты. Это визуализирующее исследование доступно, может быть быстро выполнено, дает высокое пространственное разрешение и легко отображает

локализацию и тяжесть стеноза аорты. Кроме того, результаты компьютерной томографии могут быть легко интерпретированы.

Во многих исследованиях утверждается необходимость хирургического вмешательства, поскольку «коралловая» аорта считается потенциально опасной для жизни, а уровень смертности от нее в больнице, как сообщается, достигает 11,6–13,3%. Выполняются следующие операции: тромбозандротерэктомия, резекция кальцинированного тромба, замена торакоабдоминальной аорты трансплантатом или шунтирование подвздошной артерии (в зависимости от локализации поражения). Оперативная летальность достигает 8,7–11,6%.

В последнее время ведущую роль играют эндоваскулярные вмешательства, особенно у лиц с высоким риском и несколькими сопутствующими заболеваниями [12–15].

## ■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Д., 72 года, поступила в кардиологическое отделение государственного учреждения «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь 07.03.2022 с жалобами на повышение артериального давления (АД) до 210/110 мм рт. ст. на фоне постоянного приема гипотензивных препаратов, общую слабость, слабость и боли в ногах при ходьбе на небольшие расстояния, периодические боли в спине (около 20 лет), недержание мочи.

Из анамнеза известно, что АД начало повышаться с 50-летнего возраста, максимальные цифры АД – 210/110 мм рт. ст. Пациентка привержена к медикаментозной терапии и ежедневно принимала кандесартан 32 мг 1 раз в сутки утром, бисопролол 10 мг утром, моксонидин 0,4 мг 2 раза в сутки, нифедипин-ретард 90 мг после обеда, фуросемид 40 мг 2 таб. в сутки, розувастатин 20 мг вечером, ацетилсалициловую кислоту 75 мг вечером, препарат экстракта листьев артишока. Целевые цифры артериального давления на фоне данной терапии достигнуты не были, АД снижалось до 150/80–160/90 мм рт. ст.

Также в анамнезе у пациентки дважды было острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в 2004 г. и 2008 г., сахарный диабет (компенсированный на фоне соблюдения диеты). Из сопутствующих диагнозов следует отметить комбинированный стеноз позвоночного канала на уровне L1-L4, L5-S1, синдром вертеброгенной перемежающейся хромоты, нарушение функции тазовых органов. В 2017 г. пациентка перенесла операцию на поясничном отделе позвоночника (ляминэктомия L3, декомпрессия корешков L3, L4 с двух сторон), однако значительного улучшения не почувствовала, сохранялась слабость в ногах, недержание мочи. По палате пациентка могла передвигаться самостоятельно, на более дальние расстояния – при помощи ходунков или на коляске. Наследственность отягощена по ишемической болезни сердца, АГ, бронхиальной астме по линии отца.

Объективный осмотр. Телосложение гиперстеническое. Подкожно-жировой слой развит избыточно, по абдоминальному типу. Индекс массы тела 38,2 кг/м<sup>2</sup>. Объем талии 108 см. Перкуторно определялось расширение границ сердца за счет левых отделов. Тоны сердца приглушены, ритмичные, акцент II тона над аортой, частота сердечных сокращений 78 ударов в минуту. АД на руках: слева – 155/95 мм рт. ст., справа – 150/90 мм рт. ст. Мочеиспускание учащенное, безболезненное, есть недержание мочи. По остальным органам и системам – без клинически значимых отклонений.

Учитывая наличие у пациентки резистентной артериальной гипертензии, был разработан план обследования для исключения вторичной АГ.

В общем анализе крови выявлена анемия легкой степени: эритроциты –  $3,47 \times 10^{12}/L$  (норма 3,7–4,7), гемоглобин – 100 g/L (норма 120–150), гематокрит – 30,3% (норма 33–46); ускорение СОЭ (метод Вестергрена) – 51 мм/час (норма 2–30). Общий анализ мочи в норме.

Пациентка была компенсирована по углеводному обмену: гликированный гемоглобин 6,1% (норма 4,0–6,2).

Биохимический анализ крови: мочевины – 16,05 ммоль/л (норма 2,8–7,2), креатинин – 159,24 мкмоль/л (норма 49–90), С-реактивный белок – 8,26 мг/л (норма 0–5). СКФ по формуле СКД-EPI – 28 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, клиренс креатинина по формуле Кокрофта – Голта – 46 мл/мин.

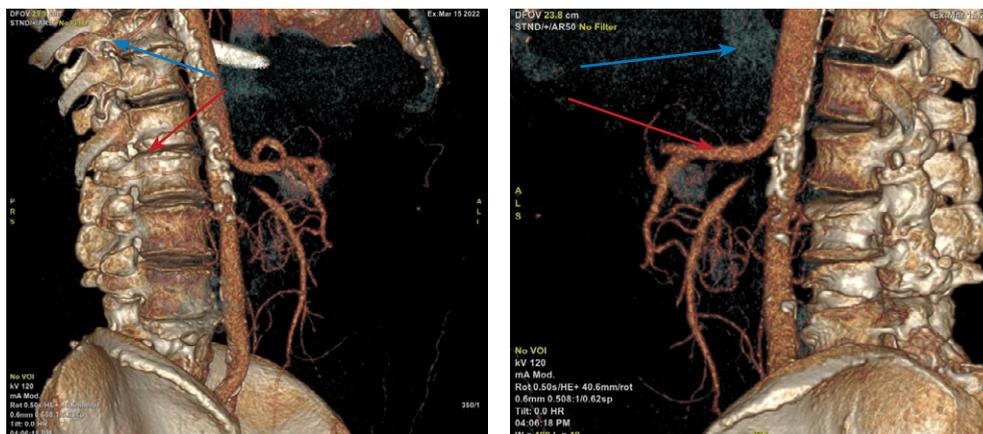
Гормональный статус: тиреотропный гормон (ТТГ) – 1,73 uIU/ml (норма 0,27–4,2); свободный Т4 – 16,19 pmol/l (норма 12–22), антитела к тиреопероксидазе – 9,25 uIU/ml (норма 0–34), альдостерон – 109,9 пг/мл (норма 14,21–156,47), кортизол – 325,1 нмоль/л (норма 166–507).

Электрокардиография. Синусовый ритм, нормальное положение ЭОС, признаки увеличения левых отделов сердца, диффузные изменения миокарда левого желудочка.

Эхокардиография. Аорта незначительно расширена в восходящем отделе (до 38 мм), стенки уплотнены. Фиброз створок митрального клапана с кальцинатами в створках и кольце, двухпотоковая регургитация 2–3-й степени (PISA большего из потоков: R – 0,5 см, ERO – 0,1 см<sup>2</sup>, объем митральной регургитации – 29 мл) – суммарно умеренная. Левый желудочек (ЛЖ) умеренно расширен. Незначительная эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (масса миокарда ЛЖ (В-режим) – 207 г, индекс массы – 101 г/м<sup>2</sup>). Нарушение диастолической функции ЛЖ по 1-му типу. ФВ – 68%. Правые камеры незначительно расширены. Сократительная способность миокарда правого желудочка удовлетворительная, ФИП – 47%. Трикуспидальная регургитация 2-й степени (двумя узкими потоками) – легкая. Давление в легочной артерии систолическое – 35 мм рт. ст.

При выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) артерий нижних конечностей обратил на себя внимание магистрально измененный кровоток в сосудах нижних конечностей (монофазный, снижена систолическая линейная скорость кровотока), в связи с чем было акцентировано внимание на поиске места стеноза в брюшной аорте. Было выявлено стенозирование в супраренальном отделе 80–90% (ЛСК сист. – 500 см/с), что явилось поводом для выполнения мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) аорты.

Проведена МСКТ-ангиография аорты с внутривенным болюсным введением контрастного вещества (Омнипак 350 мг – 100 мл) в артериальную фазу. Для изучения аорты использовались программы постпроцессорной обработки: трехмерная реконструкция, MPR, MIP, Average. Заключение: КТ-картина стеноза супраренального отдела аорты до 75–80% (супраренальный отдел диаметром максимально до 17 мм, в супраренальном отделе (начало – 5 мм выше чревного ствола, конец участка – непосредственно ниже отхождения верхней брыжеечной артерии) определяется участок сужения за счет массивных кальцинированных бляшек контрастируемого просвета до 3,5–5 мм в диаметре, протяженностью до ~15 мм). Оклюзия проксимального

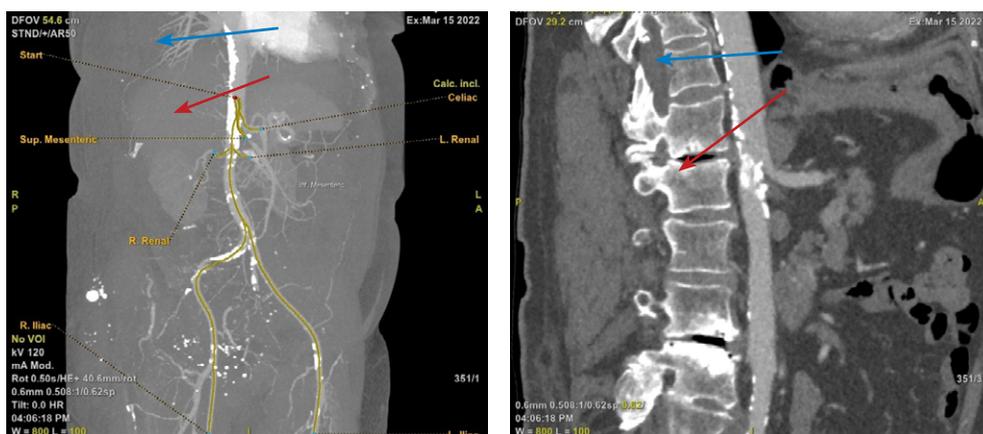


**Рис. 1. МСКТ-ангиография аорты. 3D-реконструкция. Стеноз супраренального отдела аорты (красная стрелка), кальцинированные бляшки, расположенные на задней поверхности аорты (синяя стрелка)**

**Fig. 1. CT angiography of the aorta. 3D reconstructed image. Suprarenal aortic stenosis (red arrow), calcified plaques located on the posterior surface of the aorta (blue arrow)**

отдела верхней брыжеечной артерии. Стеноз левой почечной артерии на расстоянии ~7 мм от устья до 20%. Правая почечная артерия проходима.

Таким образом, на основании комплексного клиничко-инструментального обследования у пациентки был выявлен стеноз супраренального отдела аорты 75–80%, который в литературе описан как «коралловая» аорта (coral reef aorta). Пациентка была направлена к сосудистому хирургу.



**Рис. 2. МСКТ-ангиография аорты. MPR, MIP. Стеноз супраренального отдела аорты (красная стрелка), кальцинированные бляшки, расположенные на задней поверхности аорты (синяя стрелка)**

**Fig. 2. CT angiography of the aorta. MPR, MIP. Suprarenal aortic stenosis (red arrow), calcified plaques located on the posterior surface of the aorta (blue arrow)**

Представленный клинический случай демонстрирует важность детального обследования пациентов с резистентной АГ, даже при длительном анамнезе АГ у пациентов пожилого возраста. Особенностью данного клинического случая является наличие у пациентки сопутствующего заболевания в виде комбинированного стеноза позвоночного канала, что затрудняло интерпретацию таких жалоб, как слабость и боли в ногах и недержание мочи, и заведомо указывало на неврологическую причину этих жалоб.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагноз первичной артериальной гипертензии должен пересматриваться в связи с низкой эффективностью медикаментозной терапии, появлением новых симптомов, изменением характера течения заболевания. Несмотря на редкую встречаемость, «коралловую» аорту следует заподозрить у всех пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией и перемежающей хромотой нижних конечностей. Возможность радикального лечения вторичных АГ в целом и супраренального стеноза аорты в частности требует от каждого специалиста настороженности в отношении этой патологии.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tarasenko N., Mitkovskaya N. Resistant Arterial Hypertension. *Cardiology in Belarus*. 2019;11(3):455–465. (In Russian)
2. Ena L.M., Artemenko V.O., Garkavenko O.G. Age as a significant component of the diagnosis of secondary hypertension. *Arterial hypertension*. 2015;42(4):42–48. (In Russian)
3. Rossi G.P., Bisogni V., Rossitto G. et al. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.*, 2020;27,547–560. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00415-9>
4. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104.
5. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(12):143–228. (In Russian)
6. Denisova A.R., Solntseva T.D., Sivakova O.A., Chazova I.E. Uncontrolled arterial hypertension: the main causes, pathogenesis features and treatment approaches. *Systemic hypertension*. 2021;18 (1):13–18. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200724 (In Russ.)
7. Qvarfordt P.G., Reilly L.M., Sedwitz M.M. et al. "Coral reef" atherosclerosis of the suprarenal aorta: unique clinical entity. *J Vasc Surg.*, 1984;1:903–9.
8. Laura Palcau, Djelloul Gouicem, Lucie Cameliere et al. Calcified obstructive disease of the aortic arch. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2014;18(5):683–684, <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt503>
9. Verreault-Julien L., Beaudoin J., Thériault M.M. et al. Case report of an unusual and catastrophic presentation of coral reef aorta. *European heart journal. Case reports*, 2019;3(1),y1163. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ity163>
10. Del Re F., De Martino A., Falcetta G. et al. Calcific Plug Obstructing the Thoracic Aorta. *Aorta (Stamford)*. 2020;8(1):23–24. doi: 10.1055/s-0039-1701000. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32599631; PMCID: PMC7324252.
11. Grottemeyer D., Pourhassan S., Rehbein H., et al. The coral reef aorta – a single centre experience in 70 patients. *Int J Angiol.*, 2007;16:98–105.
12. Ishigaki T., Matsuda H., Henmi S., et al. Severe Obstructive Calcification of the Descending Aorta: A Case Report of "Coral Reef Aorta". *Ann Vasc Dis.*, 2017;10(2):155–158. doi: 10.3400/avd.cr.16-00133. PMID: 29034045; PMCID: PMC5579773.
13. Clinical guidelines. guidelines for the diagnosis and treatment of aortic diseases (2017). *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2018;11(1):7–67 (In Russian)
14. Veger H., Stadius van Eps R.G., Wever J.J. et al. Chimney Technique to Preserve Visceral Flow in a Coral Reef Aorta. *Annals of vascular surgery*, 2020;68,545–548. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.03.044>
15. Kim H.D., Kim M.N., Kim S.A. et al. Resistant hypertension caused by stenosis of the aorta in elderly women: three case reports. *Clinical Hypertension.*, 2014;20(5). <https://doi.org/10.1186/s40885-014-0005-2>



Махкамов Н.К. ✉, Анваров Ж.О.  
Клиника Федоровича, Ташкент, Узбекистан

## Первый опыт эндоваскулярного лечения пенетрирующей атеросклеротической язвы аорты: клинический случай

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Махкамов Н.К. – дизайн и концепция статьи, обзор литературы, редактирование; Анваров Ж.О. – обзор литературы.

Подана: 06.04.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: makhkamov.naji@gmail.com

### Резюме

---

В статье приведен случай из практики эндоваскулярного лечения пациента с пенетрирующей атеросклеротической язвой аорты (ПАЯ), описаны преимущества методики эндоваскулярного протезирования грудного отдела аорты у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями. В настоящее время эндоваскулярное протезирование грудного отдела аорты может считаться альтернативой хирургическому методу лечения патологии грудного отдела аорты, но по сей день отсутствуют данные, сравнивающие открытое хирургическое и эндоваскулярное лечение ПАЯ. По рекомендации Европейской ассоциации кардиологов выбор метода лечения ПАЯ основывается преимущественно на анатомических особенностях, клинических проявлениях и особенностях сопутствующих заболеваний, и ЭПГА является основным методом лечения для данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** пенетрирующая атеросклеротическая язва, эндоваскулярное протезирование грудного отдела, ишемическая болезнь сердца, коронарография, стентирование

---

# Статин с уникальными свойствами\*



- **ЛИВАЗО** обеспечивает минимальный риск возникновения межлекарственных взаимодействий<sup>1, 2</sup>
- Применение **ЛИВАЗО** ассоциировано с низкой частотой развития нежелательных реакций<sup>3-6</sup>
- **ЛИВАЗО** можно применять в любое время суток и независимо от приёма пищи
- Согласно инструкции терапию **ЛИВАЗО** начинают с дозы 1 мг в сутки
- Большинству пациентов достаточно - 2 мг в сутки
- Максимальная суточная доза - 4 мг в сутки
- Коррекцию дозы следует проводить не ранее, чем через 4 недели от начала терапии



\* [https://rceth.by/NDfiles/instr/11083\\_22\\_s.pdf](https://rceth.by/NDfiles/instr/11083_22_s.pdf)

1. Инструкция: www.rceth.by, 2. Catapano A.L. Pitavastatin: a different pharmacological profile. Clin. Lipidol. 2012; 7 (3 Suppl.1): 3-9, 3. «High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD). A randomized superiority trial» Isao Taguchi, MD, PhD, Satoshi Iimuro, MD, PhD, Hiroshi Iwata, MD, PhD et al, Circulation. May 8,2018;137:1997-2009. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615, 4. Bocchi C, Cicero AFG. Clin Lipidol. 2012; 7 (suppl): 11-16, 5. Yoshida S. ProgMed. 2007; 27:1189, 6. Kawai Y et al. Drug Des Oevel Ther. 2011:5283-97.

Представительство ООО «FIC MEDICAL» в РБ: 220069, г. Минск, пр. Дзержинского 3Б, оф. 80; +37517 3780771

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Противопоказан в период беременности.



# Занидип

-РЕКОРДАТИ

Глобальный продукт  
с итальянскими корнями!



- **ЗАНИДИП** – нефропротекция с самого старта терапии<sup>1</sup>
- **ЗАНИДИП** – достижение целевых цифр АД, даже у пациентов высокого и очень высокого СС риска<sup>2</sup>
- **ЗАНИДИП** – исключительно хорошая переносимость при терапии АГ<sup>3</sup>

- Оригинальный лерканидипин по оптимальной цене<sup>5</sup>



1. Robles NR et al. ZAFRA study (Zanidip en funcion renal alterada: Лерканидипин у пациентов с ХПН). Renal Failure. 2005. 2. Barrios V., Escobar C., Navarro A. et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA study. Int J Clin Pract. 2006;60:1364-1370. 3. Cherubini A et al. ELLE study (ELderly and Lercanidipine). Arch Gerontol Geriatr 2003. 4. Guarnery L, Angelico P., Iba M., Poggesi., Taddei C., Leonardi A., Testa R., Pharmacological in vitro studies of the new 1,4-dihydropyridine calcium antagonist lercanidipine Arzneim. Forsch./ Drug. Res., 46(1), 1:15-24,1996. 5. [https://rceh.by/Relbank/reestr\\_lekarstvennih\\_sredstv](https://rceh.by/Relbank/reestr_lekarstvennih_sredstv). \* Recordati Internal Data Dec 2017

Представительство ООО «FIC MEDICAL» в РБ: 220069, г. Минск, пр. Дзержинского 3Б, оф. 80; +37517 3780771

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Препарат не рекомендуется применять в период беременности.

 RECORDATI

Makhkamov N. ✉, Anvarov J.  
Fedorovich Klinikasi, Tashkent, Uzbekistan

## First Experience in Endovascular Treatment of Penetrating Atherosclerotic Aortic Ulcer: A Case Report

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Makhkamov N. – article design and concept, literature review, editing; Anvarov J. – literature review.

Submitted: 06.04.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: makhkamov.naji@gmail.com

### Abstract

This article presents a case of endovascular treatment of a patient with penetrating atherosclerotic aortic ulcer (PAU). The advantages of thoracic aortic endovascular prosthetics in patients with multiple comorbidities are described in this article. Currently, endovascular prosthetics of the thoracic aorta can be considered as an alternative to surgical treatment of thoracic aortic pathology, but to date, there are no data comparing open surgical and endovascular treatments of PAU.

At present, according to the recommendations of the European Association of Cardiology, the choice of PAU treatment method is based mainly on anatomical features, clinical manifestations and features of concomitant diseases, and TEVAR is the main method of treatment for this category of patients.

**Keywords:** penetrating atherosclerotic ulcer, thoracic endovascular aortic repair, coronary heart disease, coronary angiography, stenting

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Пенетрирующая атеросклеротическая язва (ПАЯ) – это кратероподобное выпячивание в стенке аорты, которое является локальным патологическим образованием [1–3] и определяется как язва атеросклеротической бляшки аорты, проникающая через внутреннюю эластическую пластинку в медию [4]. Данная патология впервые была описана Stanson et al. в 1986 г. и определена как язва атеросклеротической бляшки, которая проникает в интиму и затем продвигается в tunica media с интрамуральной гематомой (ИМГ) или без нее [1, 5, 6]. Дальнейшее распространение процесса может привести к развитию ложной аневризмы, или даже разрыву аорты, или острому расслоению аорты [7].

Несмотря на различные причины, описанные для аортальных язв, прогрессирование атеросклеротического заболевания является основным фактором образования ПАЯ. Хотя отсутствуют данные о том, сколько ПАЯ становятся нестабильными, этот факт представляется редким на основании эпидемиологических исследований. Если предположить, что частота острого аортального синдрома (ОАС), являющегося следствием ПАЯ, у пациентов старше 64 лет составляет около 27/100 000 жителей в год [8–11], а 2–11% из них являются вторичными по отношению к ПАЯ [12, 13] при распространенности около 0,2%, то предполагаемый процент бессимптомных ПАЯ,

которые могут развиваться до ОАС, составит 0,25–1,5% в год (рис. 1). Тем не менее когда ПАЯ провоцирует ОАС, особенно связанные с ИМГ, риск аортальных осложнений очень высок [1, 14].

Наиболее распространенной локализацией ПАЯ является средняя и нижняя трети нисходящего отдела грудной аорты. Реже язвы находятся в дуге аорты или брюшной аорте, в то время как вовлечение восходящей аорты наблюдается редко [15–18]. Симптомы могут быть аналогичны тем, которые имеются при расслоении аорты (РА): у пациентов обычно внезапно появляется боль в груди или спине [19–21]. Клинические признаки асимметрии пульса, неврологического дефицита, аортальной регургитации и перикардального выпота встречаются редко, поскольку, как мы ранее указывали, восходящая аорта поражается редко, а плевральный выпот возникает примерно в 20% случаев [23]. Более того, симптомы обычно связаны с локализованной ИМГ, в более чем 50% случаев окружающей ПАЯ [1, 22–24].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) – ангиография является наиболее широко используемым методом диагностики ПАЯ. Дифференциальный диагноз между ПАЯ и другими поражениями, такими как изъязвленные бляшки, остается сложной задачей как у симптомных, так и у бессимптомных пациентов из-за ограничений методов визуализации для различения слоев стенки аорты [1, 2, 6].

В настоящее время отсутствуют данные, сравнивающие открытое хирургическое и эндоваскулярное лечение ПАЯ.

По рекомендации Европейской ассоциации кардиологов выбор метода лечения основывается преимущественно на анатомических особенностях, клинических проявлениях и особенностях сопутствующих заболеваний. Так как у этих пациентов часто традиционное хирургическое лечение не показано из-за преклонного возраста и сопутствующих заболеваний, то поражения вследствие их сегментарной природы представляют собой идеальную анатомическую цель для стентирования – при данных состояниях все шире и с обнадеживающими результатами применяется эндоваскулярное протезирование грудного отдела аорты (ЭПГА) (см. таблицу) [25, 26–28].

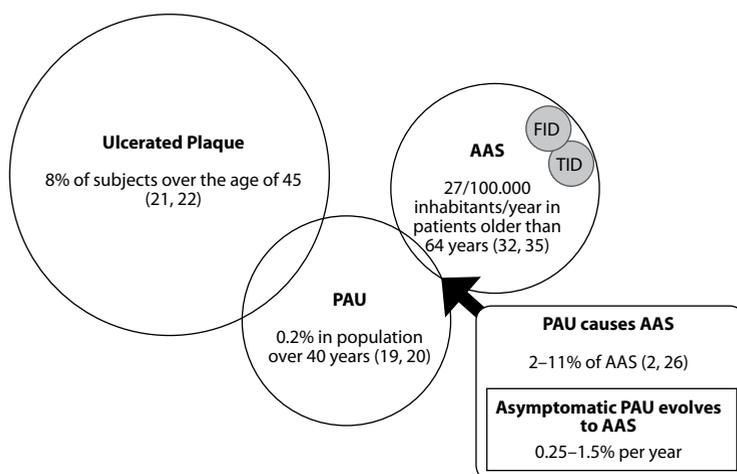


Рис. 1. Возможная естественная история ПАЯ на основании данных медицинской литературы [14]  
Fig. 1. Possible natural history of PAU based on medical literature [14]

**Рекомендации Европейской ассоциации кардиологов по ведению пациентов с ПАЯ**  
**European Association of Cardiology Guidelines on the Management of PAU**

Рекомендация	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>
У всех пациентов с ПАЯ рекомендуется проведение медикаментозной терапии, включающей обезболивание и стабилизацию АД	I	C
В случаях ПАЯ типа А должно обсуждаться проведение экстренного хирургического вмешательства	IIa	C
В случаях ПАЯ типа В рекомендуется проведение медикаментозной терапии под строгим контролем	I	C
При неосложненной ПАЯ типа В показано выполнение повторных визуализирующих исследований (МРТ или КТ)	I	C
При осложненной ПАЯ типа В должно обсуждаться выполнение TEVAR	IIa	C
При осложненной ПАЯ типа В может обсуждаться хирургическое лечение	IIb	C

Примечания: а – класс рекомендации; б – уровень доказательности; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; TEVAR – эндоваскулярное лечение грудной аорты.

В данной статье мы хотим представить наш первый в республике опыт эндоваскулярного протезирования ПАЯ, осложненной ИМГ грудного отдела аорты, как случай из практики.

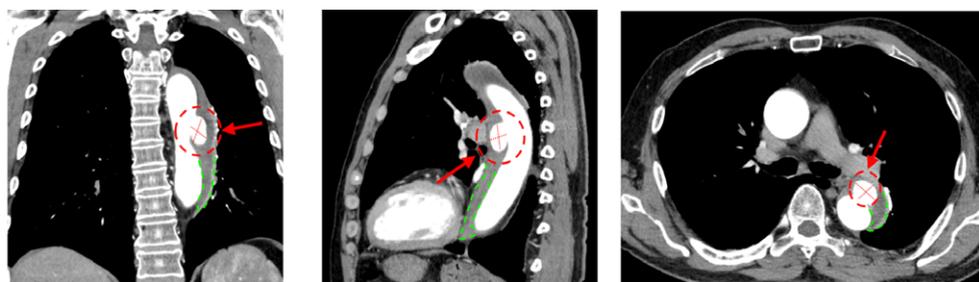
## ■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент 67 лет был госпитализирован в Fedorovich Klinikasi LLC с жалобами на загрудинные боли давящего характера, возникающие при повышении артериального давления (АД) и физической нагрузке, с иррадиацией в межлопаточную область, временами сопровождающиеся одышкой, а также умеренную общую слабость.

Из анамнеза: со слов пациента, в течение длительного времени он страдает гипертонической болезнью с максимальным значением АД 200/100 мм рт. ст. В 2017 г. пациент перенес операцию Гартмана и 4 курса химиотерапии по поводу рака сигмовидной кишки (рТ4N0M0). До обращения к нам пациент был госпитализирован в клинику РМО г. Нурафшон Ташкентской области с диагнозом «Q-волновой острый инфаркт миокарда (ОИМ) передней стенки ЛЖ».

В связи с прогрессирующим вышеперечисленных жалоб обратился в клинику Fedorovich Klinikasi LLC, где был выполнен ряд обследований. По данным коронарографии: правая коронарная артерия (ПКА) проходима на всем протяжении без стенозов. Левая коронарная артерия (ЛКА) – ствол короткий, без особенностей. Передняя нисходящая артерия (ПНА) в проксимальной трети (п/3) и средней трети (с/3) – стеноз 30%, в дистальной трети (д/3) – стеноз 90%, дистальное русло проходимо. Диагональная ветвь (ДВ) окклюзирована с устья, дистальное русло контрастируется по внутрисистемным коллатералям. Артерия интермедии (АИ) в устье и п/3 – стеноз 60%, дистальное русло проходимо без стенозов. ОА – проходима на всем протяжении. Сбалансированный тип кровоснабжения миокарда. МСКТ грудной клетки: признаки расслаивающейся аневризмы аорты. МСКТ-признаков наличия очаговых, инфильтративных и объемных образований легких не выявлено. Признаки хронического бронхита. Атеросклероз.

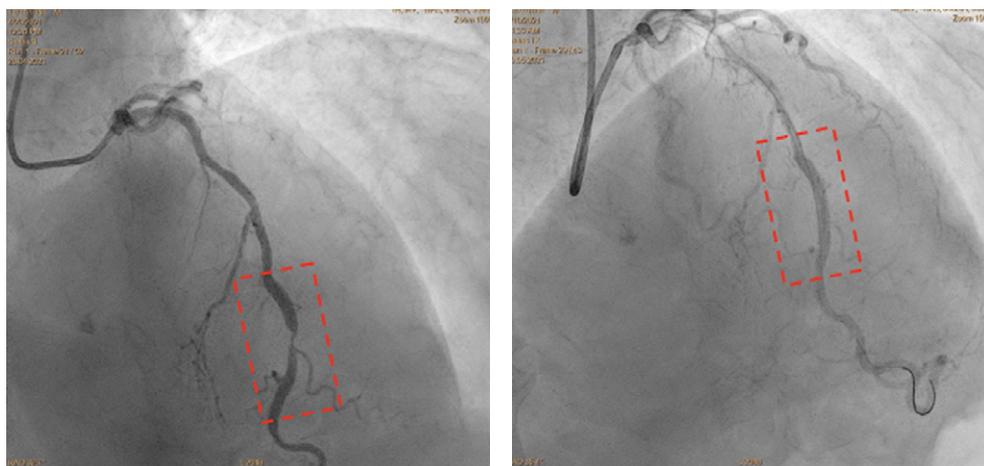
Учитывая данные МСКТ грудной клетки, пациенту была выполнена МСКТ-панаортография, на которой выявлена пенетрирующая атеросклеротическая язва нисходящего отдела аорты, осложненная интрамуральной гематомой (рис. 2).



**Рис. 2. МСКТ-ангиография грудного отдела аорты: красный пунктир – ПАЯ; зеленый пунктир – ИМГ**  
**Fig. 2. CT angiography of the thoracic aorta: the red dotted line indicates PAUA. The green dotted line indicates the intramural hematoma**

Учитывая вышеизложенные данные обследования и ранее перенесенный ОИМ, 10.05.2021 пациенту первым этапом было выполнено стентирование передней нисходящей коронарной артерии (рис. 3).

Объективно: состояние больного во время осмотра среднетяжелой степени. Сознание ясное. Нормостеническое телосложение. Аускультативно в легких с обеих сторон жесткое везикулярное дыхание. SpO<sub>2</sub> – 98%. Частота дыхательных движений – 19 в минуту. Со стороны сердца ритм правильный, тоны ясные. АД в момент осмотра 120/80 мм рт. ст. Пульс – 75 уд/мин, ритмичный. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Пульсация на всех опознавательных точках определяется. На нижних конечностях отеков нет.



**Рис. 3. Ангиографическая картина до и после стентирования передней нисходящей артерии: красный пунктир – место стентирования**  
**Fig. 3. Angiographic picture before and after stenting of the anterior descending artery: the red dotted line indicates the stenting site**

### Данные обследования

Общий анализ крови: гемоглобин – 131 г/л; эритроциты –  $4,60 \times 10^{12}$ /л; гематокрит – 0,407%; средний объем эритроцитов – 88,5 фл; среднее содержание гемоглобина в эритроцитах – 28,5 пг; средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах – 322 г/л; лейкоциты –  $7,49 \times 10^9$ /л; нейтрофилы –  $4,73 \times 10^3$ /мкл; эозинофилы –  $0,10 \times 10^3$ /мкл; лимфоциты –  $2,02 \times 10^3$ /мкл; моноциты –  $0,59 \times 10^3$ /мкл; базофилы –  $0,05 \times 10^3$ /мкл; ретикулоциты – 1,57%; сегментоядерные нейтрофилы – 63,1%; эозинофилы – 1,3%; лимфоциты – 27%; моноциты – 7,9%; базофилы – 0,7%; тромбоциты –  $312 \times 10^9$ /л; анизоцитоз тромбоцитов – 11,2 фл; средний объем тромбоцитов – 10,1 фл; тромбокрит – 0,32%; СОЭ – 49 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,42 ммоль/л; гликированный гемоглобин – 5,0%; АЛТ – 11,0 МЕ/л; АСТ – 18 МЕ/л; коэффициент Ритиса – 1,64; билирубин общий – 11,1 мкмоль/л; билирубин прямой – 3,4 мкмоль/л; непрямой билирубин – 7,7 мкмоль/л; мочевины – 4,34 ммоль/л; азот мочевины – 2,0 ммоль/л; креатинин – 120 мкмоль/л; калий – 4,51 ммоль/л; натрий – 141,4 ммоль/л; хлор – 101,6 ммоль/л; ионизированный кальций – 1,15 ммоль/л; общий кальций – 2,25 ммоль/л.

Коагулограмма: ПТИ (время по Квику) – 94%; протромбиновое время – 13,2 с; МНО – 1,04; АЧТВ – 25,7 с; фибриноген – 479 мг/дл; тромбиновое время – 18,9 с.

ЭКГ: ритм – синусовый. R-R – 1,09 с; ЧСС – 55 уд./мин, на вдохе ЧСС – 58 уд./мин. P-Q – 0,16 с; P предшествует QRS-комплексу; QRS – 0,10 с; R1=R2>R3. QT – 0,42 с. ЭОС – горизонтальная. Ритм синусовый с ЧСС 55 уд./мин. Рубцовые изменения в переднеперегородочно-верхушечной области ЛЖ.

ЭхоКГ: сократительная способность ЛЖ незначительно снижена. Функция ПЖ не нарушена. Полостные размеры сердца в норме. Расширение корня аорты, восходящего отдела аорты. Склероз стенок аорты, створок митрального и аортального клапана. Нарушение локальной сократимости ЛЖ (гипокинез переднеперегородочной стенки ЛЖ с охватом верхушки ЛЖ). Полости сердца чистые, в перикарде жидкости нет. КДО – 105 мл; КСО – 40 мл; УО – 65 мл; ФВ – 53%.

Через 2 недели после выполненного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) пациент был повторно госпитализирован в клинику для выполнения ЭПГА.

Ход интервенции: под общей анестезией выполнена пункция правой бедренной артерии, вены и левой лучевой артерии (интродьюсеры 8F, 6F и 6F). Сосудистое ушивающее устройство Proglide установлено в бедренную артерию. Через венозный доступ электрод для временной электрокардиостимуляции установлен в правый желудочек. Через лучевую артерию диагностический катетер Pigtail 5F проведен в восходящую аорту.

Аортография: брахиоцефальный ствол проходима, левая общая сонная артерия (ОСА) проходима, левая подключичная артерия проходима, визуализируется ПАЯ в нисходящем отделе аорты. Через бедренную артерию диагностический катетер JR-3.5-6F проведен в восходящую аорту. Заменен проводник на жесткий проводник Lunderquist. По данным МСКТ-ангиографии дистальный диаметр аорты был меньше, чем проксимальный, в связи с чем было решено установить стент-графт конической формы для улучшения отдаленного результата и избежания возможных осложнений. По проводнику Lunderquist в бедренную артерию введен стент-графт Ankura 38×32×180 мм, который доставлен на уровень дуги аорты и установлен в зоне Z-2 с частичным покрытием просвета левой подключичной артерии (ЛПА). Произведено

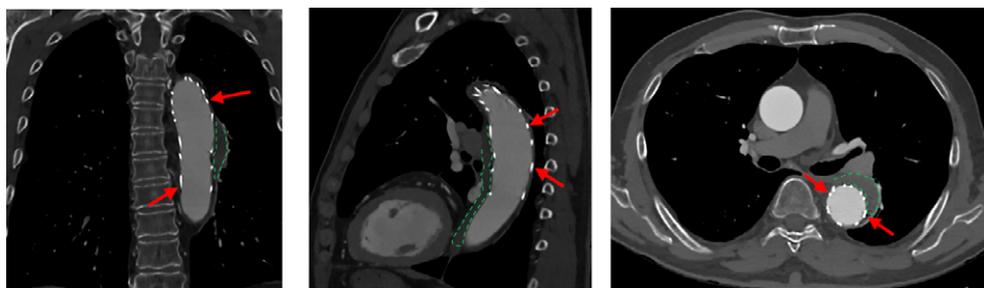
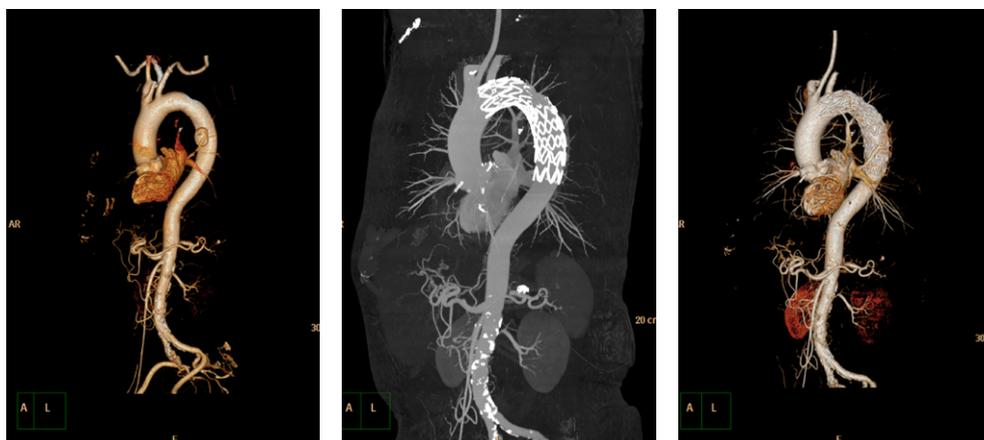


Рис. 4. Контрольная МСКТ-ангиография грудного отдела аорты через 1 месяц: красные стрелки – металлический каркас стент-графта; зеленый пунктир – ИМГ

Fig. 4. Control CT angiography of the thoracic aorta after 1 month: red arrows indicate the metal frame of the stent graft. Green dotted lines indicate BMI



A

B

C

Рис. 5. 3D-реконструкция ПАЯ аорты до и после ЭПГА: А – МСКТ-ангиография с 3D-реконструкцией до ЭПГА; В, С – МСКТ-ангиография с 3D-реконструкцией после ЭПГА

Fig. 5. 3D reconstruction of total aorta before and after TEVAR: A – 3D-reconstruction of CT angiography before TEVAR; B, C – 3D-reconstruction of CT angiography after TEVAR

постепенное раскрытие стент-графта на фоне электрокардиостимуляции сердца частотой ритма 180 импульсов в минуту. При контрольной аортографии брахиоцефальный ствол проходима, левая ОСА проходима, левая подключичная артерия проходима. Затекание контраста под стент-графт не отмечается.

Ближайший результат: на контрольной МСКТ-ангиографии через 1 месяц отмечена положительная динамика с уменьшением площади ИМГ и отсутствие затеканий контраста под стент-графт (рис. 4, 5).

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье мы продемонстрировали редкий случай выявления и лечения ПАЯ. На основании описанного нами клинического случая можно сделать следующее заключение: ЭПГА является эффективным и малоинвазивным методом лечения

и может быть безопасно выполнено для пациентов с ПАЯ с тяжелой сопутствующей патологией, а в определенных случаях может являться альтернативой открытому хирургическому вмешательству. В пожилой популяции эндоваскулярное лечение грудного отдела аорты может считаться оптимальным выбором при изолированной ПАЯ. Также нужен тщательный подбор размера стент-графта для улучшения отдаленного результата, а также применение конических стент-графтов, что позволит избежать таких отдаленных осложнений, как distal stent graft-induced new entry (d-SINE). В настоящее время естественное течение ПАЯ до конца не изучено. Очевидно, многие пациенты с данной патологией не нуждаются в экстренных вмешательствах на аорте, но им необходимы регулярное наблюдение и серийная визуализация, с тем чтобы выявить признаки прогрессирования заболевания или развития осложнений.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stanson AW, Kazmier FJ, Hollier LH. Penetrating atherosclerotic ulcers of the thoracic aorta: natural history and clinicopathologic correlations. *Ann Vasc Surg.* 1986;1:15–23.
2. Vilacosta I, San Roma 'n JA, Aragoncillo P. Penetrating atherosclerotic aortic ulcer: documentation by transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:83–89.
3. Vilacosta I, Aragoncillo P, Canadas V. Acute aortic syndrome: a new look at an old conundrum. *Heart.* 2009;95:1130–1139.
4. Bolger AF. Aortic intramural hematoma. *Heart.* 2008; 94:1670–1674
5. Shennan T. *Dissecting aneurysms*. Medical research clinical special report series, no. 193. London, England: His Majesty's Stationery Office; 1934.
6. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL. Penetrating ulcer of the thoracic aorta: what is it? How do we recognize it? How do we manage it? *J Vasc Surg.* 1998;27:1006e16.
7. Nathan DP, Boonn W, Lai E, Wang GJ, Desai N, Woo EY, Fairman RM, Jackson BM. Presentation, complications, and natural history of penetrating atherosclerotic ulcer disease. *J Vasc Surg.* 2012;55:10–15.
8. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV. Acute aortic dissection. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:176–180.
9. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and pre-morbid risk factor control. *Circulation.* 2013;127:2031–2037.
10. Olsson C, Thelin S, Stahle E. Thoracic aortic aneurysm and dissection. *Circulation.* 2006;114:2611–2618.
11. Mussa FF, Horton JD, Moridzadeh R. Acute aortic dissection and intramural hematoma: a systematic review. *JAMA.* 2016;316:754–763.
12. Vilacosta I, San Roma 'n JA, Aragoncillo P. *Penetrating atherosclerotic aortic ulcer*: documentation.
13. Brinster DR. Endovascular repair of the descending thoracic aorta for penetrating atherosclerotic ulcer disease. *J Card Surg.* 2009;24:203–208.
14. Arturo Evangelista and Sergio Moral. Penetrating atherosclerotic ulcer. *Curr Opin Cardiol.* 2020;35:620–626.
15. Quint LE, Williams DM, Francis IR, Monaghan HM, Sonnad SS, Patel S, Deeb GM. Ulcerlike lesions of the aorta: imaging features and natural history. *Radiology.* 2001;218 :719–723.
16. Bolger AF. Aortic intramural hematoma. *Heart.* 2008;94:1670–1674.
17. Coady MA, Rizzo JA, Elefteriades JA. Pathologic variants of thoracic aortic dissections. Penetrating atherosclerotic ulcers and intramural hematomas. *Cardiol Clin.* 1999;17:637–657.
18. Cho KR, Stanson AW, Potter DD, Cherry KJ, Schaff HV, Sundt TM 3rd. Penetrating atherosclerotic ulcer of the descending thoracic aorta and arch. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1393–1399.
19. Botta L, Buttazzi K, Russo V. Endovascular repair for penetrating atherosclerotic ulcers of the descending thoracic aorta: early and mid-term results. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:987–992.
20. Ganaha F, Miller DC, Sugimoto K. Prognosis of aortic intramural hematoma with and without penetrating atherosclerotic ulcer: a clinical and radiological analysis. *Circulation.* 2002;106:342–348.
21. Movsowitz HD, Lampert C, Jacobs LE, Kotler MN. Penetrating atherosclerotic aortic ulcers. *Am Heart J.* 1994;128(6 Pt 1):1210–1217.
22. Eggebrecht H, Herold U, Schmermund A. Endovascular stent-graft treatment of penetrating aortic ulcer: results over a median follow-up of 27 months. *Am Heart J.* 2006;151:530–536.
23. Hirst AE Jr, Barbour BH. Dissecting aneurysm with hemopericardium: report of a case with healing. *N Engl J Med.* 1958; 258:116–120.
24. Movsowitz HD, Lampert C, Jacobs LE, Kotler MN. Penetrating atherosclerotic aortic ulcers. *Am Heart J.* 1994;128(6 Pt 1):1210–1217.
25. Botta L, Buttazzi K, Russo V, Parlapiano M, Gostoli V, Di Bartolomeo R, Fattori R. Endovascular repair for penetrating atherosclerotic ulcers of the descending thoracic aorta: early and mid-term results. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:987–992.
26. Eggebrecht H, Herold U, Schmermund A, Lind AY, Kuhnt O, Martini S, Kuhl H, Kienbaum P, Peters J, Jakob H, Erbel R, Baumgart D. Endovascular stent-graft treatment of penetrating aortic ulcer: results over a median follow-up of 27 months. *Am Heart J.* 2006;151:53053–6.
27. Brinster DR, Wheatley GH 3rd, Williams J, Ramaiah VG, Diethrich EB, Rodriguez-Lopez JA. Are penetrating aortic ulcers best treated using an endovascular approach? *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1688–1691.
28. Demers P, Miller DC, Mitchell RS, Kee ST, Chagonjian L, Dake MD. Stent-graft repair of penetrating atherosclerotic ulcers in the descending thoracic aorta: mid-term results. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:81–86.



Григоренко Е.А.<sup>1,2</sup> ✉, Высоцкая Е.А.<sup>1</sup>, Антюх К.Ю.<sup>1</sup>, Митьковская Н.П.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## Тикагрелор: выбор оптимальной антитромботической терапии для каждого пациента

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Григоренко Е.А.; написание текста – Высоцкая Е.А.; обзор литературы – Антюх К.Ю.; концепция и дизайн исследования – Митьковская Н.П.

Подана: 27.09.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: alegri@tut.by

### Резюме

В последнее время рациональное использование антиагрегантов, в том числе связанное с вопросами продолжительности терапии, категории пациентов и выбора видов препаратов, является предметом оживленных дискуссий, поводом для проведения многочисленных исследований. В обзорной статье представлены современные данные о тикагрелоре – ингибиторе P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов. Проведен анализ актуальных клинических рекомендаций, касающихся данной темы, освещены результаты недавних клинических исследований и проведенных метаанализов, в которых изучались эффективность и безопасность антиагрегантного препарата тикагрелор. Среди исследований стоит обратить внимание на PLATO, PEGASUS-TIMI 54 и TREAT. В статье также акцентируется внимание на значимости правильного выбора лекарственных средств клиницистами и оценке их взаимодействия, а также на индивидуальном подборе терапии для каждого пациента.

**Ключевые слова:** антитромботическая терапия, тикагрелор, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, PLATO, PEGASUS-TIMI 54, TREAT

# ТИКАГРЕЛОР

TICAGRELOR



Антитромботический препарат

Ингибитор агрегации  
тромбоцитов

## ПРОГНОЗИРУЕМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ!



Острый коронарный синдром\*



Инфаркт миокарда в анамнезе и высокий риск  
возникновения атеротромботических событий  
у взрослых пациентов\*

\* [https://rceth.by/NDfiles/instr/21\\_12\\_3207\\_s.pdf](https://rceth.by/NDfiles/instr/21_12_3207_s.pdf)

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. Реклама. Имеются противопоказания  
и нежелательные реакции. Противопоказан в период беременности.

 АмантисМед

Рецепт успеха в профессии врача –  
на **recipe.by**



**ПРЕДЛАГАЕМ НОВУЮ МОДЕЛЬ  
НАУЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ –  
ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП КО ВСЕМ НАУЧНЫМ СТАТЬЯМ,  
ОПУБЛИКОВАННЫМ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА.**

**Бесплатный доступ ко всем 15 журналам  
через сайт позволит:**

- читателям – получить доступ к актуальной научной информации,
- авторам – повысить индекс цитируемости своих материалов и получить признание в международном сообществе.

**Учитывая расширившиеся возможности издательства и нашу уверенность  
в успешной деятельности, приглашаем вас к сотрудничеству!**

220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск, Республика Беларусь  
Тел.: (017) 322-16-77, 322-16-78

Grigorenko E.<sup>1,2</sup> ✉, Vysotskaya E.<sup>1</sup>, Antyukh K.<sup>1</sup>, Mitkovskaya N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Ticagrelor: Selection of Optimal Antithrombotic Therapy for Each Patient

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** study concept and design, material collection, processing, text writing – Grigorenko E.; text writing – Vysotskaya E.; literature review – Antyukh K.; study concept and design – Mitkovskaya N.

Submitted: 27.09.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: alegri@tut.by

### Abstract

Recently, the rational use of antiplatelet agents has been the subject of lively discussions, and the reason for numerous studies. The following issues are discussed: what is therapy duration, which category of patients and which types of drugs should be selected? This review article presents current data of ticagrelor, an inhibitor of platelet P2Y<sub>12</sub> receptors. The analysis of current clinical recommendations was carried out, the results of recent clinical trials and meta-analyses where antiplatelet drug ticagrelor efficacy and safety were examined have been highlighted. Noteworthy among the studies are PLATO, PEGASUS-TIMI 54, and TREAT. The article also emphasizes the importance of correct drug selection by clinicians and assessment of drug interactions, as well as individual therapy selection for each patient.

**Keywords:** antithrombotic therapy, ticagrelor, clopidogrel, acetylsalicylic acid, PLATO, PEGASUS-TIMI 54, TREAT

Несмотря на существующий прогресс в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), они по-прежнему сохраняют лидирующие позиции по распространенности, занимая первое место по смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах.

Хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС) представляет собой патологический процесс, в подавляющем большинстве случаев характеризующийся наличием атеросклеротических бляшек в эпикардиальных артериях. Прогрессирующее течение коронарного атеросклероза может быть изменено путем модификации образа жизни, фармакологической терапии, инвазивных вмешательств в целях стабилизации или регресса ХИБС. Заболевание может иметь длительное стабильное течение, но в любой момент стать нестабильным, как правило из-за острого атеротромботического события, вызванного разрывом бляшки или ее эрозией. Тем не менее ХИБС является хроническим, чаще всего прогрессирующим и, следовательно, жизнеугрожающим заболеванием даже в периоды отсутствия клинических проявлений. Таким образом, с учетом динамического характера развития, ишемическая болезнь сердца имеет различные клинические проявления, которые удобно классифицировать как острый коронарный синдром (ОКС), ХИБС или хронические коронарные синдромы (ХКС).

В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019 г. пересмотра по лечению ХИБС определены 6 наиболее часто встречающихся клинических сценариев [1]:

- пациенты с подозрением на ХИБС (с симптомами стабильной стенокардии) и/или одышкой;
- пациенты с впервые возникшей сердечной недостаточностью или левожелудочковой дисфункцией и подозрением на ХИБС;
- бессимптомные и симптомные пациенты, у которых стабилизация симптомов произошла в сроки менее 1 года после острого коронарного синдрома, или пациенты с недавней реваскуляризацией;
- бессимптомные и симптомные пациенты в сроки более 1 года после первичной диагностики ХИБС или реваскуляризации;
- пациенты с клиникой стенокардии и подозрением на ее вазоспастический или микрососудистый характер;
- бессимптомные лица, у которых при скрининге выявлена ХИБС.

Все эти варианты классифицируются как ХКС и имеют различные риски развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) (таких как смерть или инфаркт миокарда (ИМ)), и этот риск может со временем изменяться. Развитие ОКС способно резко дестабилизировать каждый из перечисленных клинических вариантов. Риск может также увеличиться вследствие недостаточного контроля факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), неадекватной модификации образа жизни и/или медикаментозной терапии или неудачной реваскуляризации. И наоборот, риск может снизиться при соответствующей вторичной профилактике и успешной реваскуляризации. Следовательно, ХКС может быть представлен различными вариантами развития, исключая ситуации, при которых острый тромбоз коронарной артерии (КА) выходит в клинической картине на первый план.

Тромботические осложнения относятся к наиболее опасным осложнениям при атеросклеротическом поражении сосудистого русла, которые приводят к развитию инфаркта миокарда, инсульта и способствуют наступлению преждевременной смерти. Антитромботическая терапия (АТТ) позволяет снизить риск осложнений, связанных с атеротромбозом, однако для проведения оптимального лечения следует учитывать множество факторов, обусловленных как специфическими характеристиками антитромботических препаратов, так и особенностями заболевания у конкретного пациента. Для успешной терапии не менее важным является организация контролируемого длительного ведения пациента с использованием, наряду с АТТ, всех комплексных возможностей, направленных на улучшение прогноза и качества жизни.

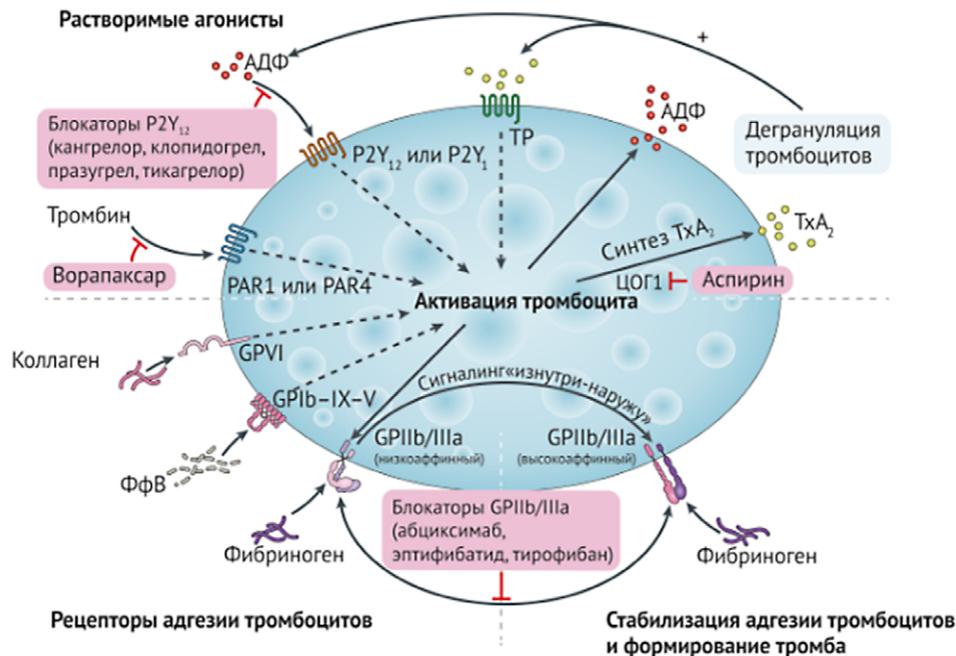
Оценка риска сердечно-сосудистых событий является важнейшим условием выбора оптимальной терапии. При ХИБС стратификация риска основана на показателях, используемых для постановки диагноза: клинической картине заболевания (выраженность ишемии миокарда), анатомической распространенности и выраженности атеросклероза коронарных артерий, систолической функции левого желудочка, наличии сопутствующих заболеваний и дополнительных факторов риска.

Согласно Национальным рекомендациям 2020 г., для профилактики сердечно-сосудистых осложнений всем пациентам с ХИБС рекомендуется принимать ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75–100 мг/сут. В случае непереносимости АСК

в качестве альтернативного антиагреганта показано назначение клопидогрела. В комментариях к рекомендациям предусматриваются случаи непереносимости и АСК, и клопидогрела: у таких пациентов необходимо рассмотреть применение тикагрелора [2].

Тикагрелор относится к ингибиторам P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов и, в отличие от тиенопиридинов, является производным циклопентилтриазолопиримидина (см. рисунок). Действие препарата начинается в течение 2 ч после приема; пик концентрации в плазме достигается через 2–3 ч. У пациентов с ХИБС тикагрелор эффективнее и быстрее, чем клопидогрел, ингибирует тромбоциты. Основное отличие тикагрелора от известных антиагрегантов состоит в обратимости действия на тромбоциты. Препарат препятствует АДФ-вызванной активации тромбоцитов только в период фиксации на рецепторе, после открепления от рецептора все живущие тромбоциты восстанавливают свою функцию.

Степень ингибирования функции тромбоцитов зависит от концентрации тикагрелора в плазме. При двукратном приеме препарата обеспечивается стабильный уровень активного соединения в плазме крови, в то время как продолжительность системного воздействия метаболитов тиенопиридинов существенно короче и не превышает 2–4 ч. Действие тикагрелора прекращается через 36–48 ч после однократного приема. Тикагрелор является активным соединением. В отличие от тиенопиридинов, для антитромбоцитарного действия ему не нужно активироваться до активного



**Механизм действия тикагрелора [2]**  
**Mechanism of action of ticagrelor [2]**

метаболита в печени. Препарат непосредственно связывается с P2Y<sub>12</sub>-рецепторами тромбоцитов. Клопидогрелу для осуществления антитромбоцитарной функции необходимо двойное превращение в активный метаболит, что является причиной более медленного начала антитромбоцитарного эффекта и необходимости назначения нагрузочной дозы препарата.

Для улучшения прогноза у пациентов, страдающих ХИБС и имеющих высокий риск ишемических событий при отсутствии высокого риска кровотечений, рекомендовано рассмотреть длительную двойную антитромботическую терапию (класс показаний IIa, уровень доказательности A). Высокий риск ишемических событий определяется при наличии диффузной мультисосудистой коронарной болезни в сочетании по крайней мере с 1 из следующих факторов: сахарный диабет, требующий лекарственной терапии; рецидивирующий ИМ; атеросклеротическое заболевание периферических артерий (АПА) или хроническая болезнь почек (ХБП) с рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Высокий риск кровотечения определяется при наличии в анамнезе внутримозгового кровоизлияния или ишемического инсульта, другой внутричерепной патологии, недавнего желудочно-кишечного кровотечения или анемии из-за возможной желудочно-кишечной кровопотери, другой желудочно-кишечной патологии, связанной с повышенным риском кровотечения, печеночной недостаточности, геморрагического диатеза или коагулопатии, в случае преклонного возраста или старческой хрупкости, почечной недостаточности, требующей диализа.

Кроме пациентов высокого риска ишемических событий, двойная антитромботическая терапия может быть назначена для улучшения прогноза и пациентам умеренного ишемического риска при отсутствии у них высокого риска кровотечений (класс показаний IIb, уровень доказательности A). Умеренно повышенный риск ишемических событий определяется при наличии по крайней мере 1 из следующих факторов: многососудистая/диффузная коронарная болезнь сердца; сахарный диабет, требующий лекарственной терапии; рецидивирующий ИМ; АПА; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) или ХБП с рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Назначая пациенту двойную антитромботическую терапию, всегда нужно помнить, что ее продолжительность будет определяться соотношением пользы и риска, и это соотношение должно регулярно пересматриваться.

У пациентов, перенесших ИМ и не имевших кровотечений в первый год двойной терапии АСК 75–100 мг и ингибитором P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов, рекомендуется рассмотреть продление двойной терапии АСК и уменьшенной дозой тикагрелора (60 мг 2 раза в сутки) вплоть до 36 месяцев для улучшения прогноза и профилактики атеротромботических сердечно-сосудистых событий.

При выборе препарата для двойной АТТ мы обращаемся прежде всего к доказательной базе. Одну из лучших доказательных баз, свидетельствующую в пользу благоприятного влияния на прогноз у пациентов с ХИБС высокого и среднего риска ишемических событий при добавлении второго антитромбоцитарного препарата к АСК, имеет тикагрелор.

Исследование PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) было международным многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым, управляемым в зависимости от развития исходов, включавшим пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, у которых предполагалось выполнение первичного

**Рекомендации Европейского общества кардиологов по назначению ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов при острых и хронических коронарных синдромах [1, 7, 8]**  
**Recommendations of the ESC for the prescribing of platelet P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors in acute and chronic coronary syndromes [1, 7, 8]**

Показание для назначения ингибиторов P2Y <sub>12</sub> -рецепторов тромбоцитов	Рекомендации Европейского общества кардиологов	Уровень и класс доказанности
Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST	ДАТ в виде аспирина в сочетании с тикагрелором или прасугрелом (или клопидогрел, если тикагрелор или прасугрел недоступны или противопоказаны) рекомендуется в течение 12 месяцев после ЧКВ, если нет противопоказаний, таких как высокий риск кровотечения	I A
	У пациентов с высоким риском геморрагических осложнений следует отменить терапию ингибиторами P2Y <sub>12</sub> через 6 месяцев	IIa B
	ДАТ в течение 12 месяцев у пациентов, которые не подвергались ЧКВ, показана при отсутствии противопоказаний, таких как высокий риск кровотечения	IIa C
	У пациентов с высоким риском ишемических событий с хорошей переносимостью ДАТ без геморрагических осложнений ДАТ (тикагрелор 60 мг 2 раза в день и аспирин) может быть рекомендована на срок более 12 месяцев (до 3 лет)	IIb B
Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST	Ингибитор рецептора P2Y <sub>12</sub> рекомендуется в дополнение к аспирину в течение 12 месяцев, если нет противопоказаний или высокого риска кровотечения	I A
	Прасугрел рекомендован у пациентов, получающих ингибитор рецептора P2Y <sub>12</sub> , кому показано выполнение ЧКВ: 60 мг нагрузочная доза, затем в стандартной дозе 10 мг/сут; 5 мг/сут – для пациентов в возрасте ≥75 лет или с массой тела <60 кг	I B
	Тикагрелор рекомендован независимо от планируемой стратегии лечения (инвазивной или консервативной): 180 мг нагрузочная доза, затем 90 мг 2 раза в сутки	I B
	Клопидогрел (300–600 мг нагрузочная доза, затем 75 мг/сут) рекомендован, только когда прасугрел или тикагрелор недоступны, не переносятся или противопоказаны	I C
Хроническая ишемическая болезнь сердца	Клопидогрел 75 мг/сут ежедневно рекомендуется в качестве альтернативы аспирину у пациентов с непереносимостью аспирина	I B
	Клопидогрел в дозе 75 мг/сут ежедневно может быть рассмотрен в качестве предпочтительной альтернативы аспирину у симптомных или бессимптомных пациентов с атеросклерозом периферических артерий, или ишемическим инсультом, или транзиторной ишемической атакой в анамнезе	IIb B
	Добавление второго антитромботического препарата к аспирину для долгосрочной вторичной профилактики должно быть рассмотрено у пациентов с высоким риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений	IIa A
	Добавление второго антитромботического препарата к аспирину для долгосрочной вторичной профилактики может быть рассмотрено у пациентов по крайней мере с умеренным риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений	IIb A

чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), а также пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, у которых предполагалась инвазивная или консервативная тактика лечения [3, 4]. Пациентов распределяли в группы приема тикагрелора ( $n=9\ 333$ ) или клопидогрела ( $n=9\ 291$ ) с использованием двойного слепого плацебоконтролируемого метода. Тикагрелор назначали в насыщающей дозе 180 мг 2 раза в сутки с последующим приемом 90 мг 2 раза в сутки. В группе клопидогрела у пациентов, которые не принимали насыщающую дозу и у которых клопидогрел не применялся в течение не менее 5 дней до рандомизации, использовали насыщающую дозу 300 мг с последующим приемом клопидогрела по 75 мг/сут. В остальных случаях в группе клопидогрела продолжали применение поддерживающей дозы 75 мг/сут. Пациенты, которым ЧКВ выполнялось после рандомизации, с использованием слепого метода принимали дополнительную дозу исследуемого препарата: клопидогрел 300 мг (по усмотрению исследователя) или тикагрелор 90 мг в случае выполнения ЧКВ более чем через 24 ч после рандомизации. Если предполагалось проведение коронарного шунтирования, рекомендовали прекращение приема исследуемых препаратов: в группе клопидогрела на 5 дней, в группе тикагрелора на 24–72 ч. Все пациенты принимали АСК по 75–100 мг/сут, за исключением случаев непереносимости. У лиц, которые ранее не принимали АСК, назначалась насыщающая доза 325 мг; кроме того, допускался прием АСК по 325 мг/сут в течение 6 месяцев после имплантации стента. Результаты исследования PLATO, в ходе выполнения которого сравнивали эффективность приема тикагрелора и клопидогрела у пациентов с ОКС, свидетельствовали о преимуществе применения тикагрелора для профилактики неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта.

В исследование PEGASUS-TIMI 54 включались пациенты 50 лет и старше высокого и среднего риска ишемических событий с ИМ в анамнезе, перенесенным за 1–3 года до рандомизации, в сочетании с такими факторами риска, как возраст более 65 лет, сахарный диабет 2-го типа (32% пациентов), повторный ИМ давностью не менее 1 года (~16%), многососудистое поражение коронарных артерий (59,4% пациентов), ХБП 3-й и более высокой стадии (клиренс креатинина менее 60 мл/мин, ~23%). Апробировалась продленная до 36 месяцев терапия 2 дозами тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки и 60 мг 2 раза в сутки в сочетании с АСК в сравнении с монотерапией АСК [5]. Исходно кроме АСК пациенты получали лечение, направленное на улучшение прогноза: статины (92,6% пациентов в группе АСК+тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки; 92,2% пациентов в группе АСК+тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки; 93,2% пациентов в группе АСК+плацебо); иАПФ или АРА (80,9% пациентов в группе АСК+тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки; 79,9% пациентов в группе АСК+тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки; 80,6% пациентов в группе АСК+плацебо). У 83% пациентов до включения в исследование было проведено ЧКВ. Несмотря на исходную адекватную терапию, обе дозы тикагрелора, добавленные к АСК у пациентов высокого и среднего ишемического риска, превзошли монотерапию АСК по эффективности. На двойной терапии получено статистически значимое снижение частоты событий комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт). Частота событий в течение 3 лет составила 7,85% в группе тикагрелора 90 мг, 7,77% в группе тикагрелора 60 мг и 9,04% в группе плацебо. Отношение рисков (ОР) для 90 мг тикагрелора по сравнению с плацебо 0,85; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,75 до 0,96;

$p=0,008$ ; ОР для 60 мг тикагрелора по сравнению с плацебо 0,84; 95% ДИ от 0,74 до 0,95;  $p=0,004$ . Отмечено статистически значимое снижение по сравнению с плацебо частоты развития ИМ на дозе тикагрелора как 90 мг, так и 60 мг, а также значительное снижение по сравнению с плацебо частоты ишемических инсультов на дозе тикагрелора 60 мг. При приеме тикагрелора наблюдалась тенденция к снижению уровня смертности от ССЗ, но эти данные не были статистически значимыми. Однако при проведении субанализа результатов в зависимости от времени, прошедшего от момента перенесенного ИМ до включения в исследование, получено статистически значимое снижение риска сердечно-сосудистой смерти в группе тикагрелора 60 мг по сравнению с плацебо при давности ИМ менее 2 лет (ОР 0,68; 95% ДИ 0,53–0,89), что позволяет сделать вывод о целесообразности начала продленной терапии АСК в сочетании с тикагрелором 60 мг 2 раза в сутки сразу по завершении двойной терапии АСК и тикагрелором 90 мг 2 раза в сутки (терапия дозой тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки в течение года после ИМ).

Частота больших кровотечений была выше при использовании обеих дозировок тикагрелора в сравнении с плацебо и составила в течение 3 лет 2,60% в группе тикагрелора 90 мг, 2,30% в группе тикагрелора 60 мг и 1,06% в группе плацебо. В то же время частота фатальных кровотечений или внутричерепных кровотечений оставалась низкой и статистически значимо не отличалась между группами. Эффективность и безопасность тикагрелора были одинаковы во всех основных клинических подгруппах. В связи с более благоприятным соотношением пользы и риска по результатам исследования PEGASUS-TIMI 54 для клинического применения в сочетании с АСК у пациентов с ХИБС рекомендована доза тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки. В итоге исследование PEGASUS-TIMI 54 продемонстрировало, что длительная терапия тикагрелором 60 мг или 90 мг 2 раза в сутки, начатая у стабильных пациентов через 1 год после ИМ, уменьшает частоту развития ишемических событий при увеличении риска нефатальных кровотечений. Доза 60 мг оказалась лучше переносимой и одобрена во многих странах для данной категории пациентов. Субанализ продемонстрировал большее абсолютное снижение ишемических событий при длительном приеме тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки у пациентов высокого риска после ИМ с сахарным диабетом, АПА или многососудистой коронарной болезнью сердца.

Исследование TREAT было запланировано для оценки геморрагической безопасности тикагрелора (в сравнении с клопидогрелом) у пациентов с ИМпST, получавших тромболитическую терапию. Номинально исследование TREAT – это международное исследование III фазы, инициированное исследовательским институтом больницы de Coração (Сан-Паулу, Бразилия) [6]. Оно было начато в августе 2015 г. и в итоге включало 3 799 больных из лечебных учреждений, расположенных в Аргентине, Австралии, Бразилии, Канаде, Китае, Колумбии, Новой Зеландии, Перу, России и Украине.

Пациенты в возрасте от 18 до 75 лет с ИМпST, с появлением симптомов в ближайшие 24 ч, получившие тромболитик, были рандомизированы для лечения тикагрелором или клопидогрелом. Выбор временной границы в 24 ч (после начала симптомов) был сознательным: требовалось ликвидировать обозначенный выше пробел в доказательной базе тикагрелора, обусловленный тем, что больные, получившие фибринолитическую терапию в пределах 24 ч, не включались в исследование PLATO.

В исследовании TREAT пациенты на этапе рандомизации получали нагрузочную дозу исследуемого препарата (тикагрелор 180 мг либо клопидогрел 300 мг) как

можно раньше после индексного события и не позднее чем через 24 ч после начала симптомов (так же как это было в исследовании PLATO), с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы (тикагрелор 90 мг дважды ежедневно, клопидогрел 75 мг 1 раз в день). Фармакоинвазивный подход (первоначальное введение тромболитика с дальнейшим выполнением ЧКВ) использовался у 56,7% пациентов, получивших тикагрелор, и у 55,6% – клопидогрел. Временные точки для сравнения частоты событий в данном исследовании были определены как выписка из стационара или седьмой день в стационаре (что наступало раньше), а затем 30 дней, 6 месяцев и 12 месяцев после рандомизации.

Основным результатом исследования TREAT, согласно его первоначальному замыслу, являлось сравнение частоты крупных кровотечений, определенных по критериям группы TIMI. Вторичные конечные точки при оценке геморрагической безопасности – кровотечения в соответствии с критериями TIMI, PLATO и Bleeding Academic Research Consortium (BARC). Кроме этого, сравнивали суммарную частоту рецидивов инфаркта миокарда, случаев инсульта или смерти от сосудистых причин, а также сумму этих событий, дополненных случаями повторной ишемии миокарда, транзиторной ишемической атаки или других артериальных тромботических событий. Эти же события были проанализированы отдельно, так же как и смертность от всех причин.

Итоги наблюдения в течение 30 дней были опубликованы весной 2018 г. Среднее время между введением тромболитика и рандомизацией для назначения тикагрелора или клопидогрела составило 11,4 ч (в группе тикагрелора – 11,4 ч, в группе клопидогрела – 11,5 ч). Абсолютное большинство больных (89,4%) до рандомизации успели получить клопидогрел, как правило в рамках лечения, сопровождающего тромболитическую терапию. Доля больных, получавших различные тромболитики, составила 39,6% для тенектеплазы, 19,7% для альтеплазы, 16,8% для ретеплазы, 7,0% для проурокиназы, 6,9% для урокиназы, 5,7% для стрептокиназы и 4,2% для других тромболитиков, среди которых была и стафилокиназа.

Показано, что терапия тикагрелором на уровне первичной конечной точки исследования TREAT по сравнению с терапией клопидогрелом у пациентов с ИМнST, получивших тромболитическую терапию, сопоставима по безопасности и не сопровождалась увеличением частоты развития крупных кровотечений. Частота крупных кровотечений по критериям группы TIMI за 30 дней наблюдения в сравниваемых группах была очень близкой: 0,73% больных, получавших тикагрелор, и 0,69% больных, получавших клопидогрел (абсолютная разница 0,04%; 95% ДИ 0,49–0,58,  $p < 0,001$  для превосходства). Отсутствие различий по частоте крупных кровотечений отмечено и при сравнении частоты кровотечений с использованием других критериев (PLATO и для кровотечений 3-го типа по классификации BARC).

У пациентов в группах тикагрелора и клопидогрела отмечена сходная частота фатальных (0,16% против 0,11% соответственно,  $p = 0,67$ ) и внутричерепных кровотечений (0,42% против 0,37% соответственно,  $p = 0,82$ ). Тем не менее ожидаемо большее подавление активности тромбоцитов при применении тикагрелора привело к явно большей, чем при использовании клопидогрела, частоте всех зарегистрированных кровотечений (по критериям TIMI 5,38% против 3,82% соответственно,  $p = 0,02$ ) и большей частоте мелких кровотечений по критериям PLATO (3,24% против 2,01% соответственно,  $p = 0,02$ ).



Обсуждая клиническую эффективность сравниваемых в TREAT подходов, следует подчеркнуть, что исследование по своему размеру и замыслу не предназначалось для оценки преимущества тикагрелора в сравнении с клопидогрелом в снижении повторных атеротромботических событий, что было ранее продемонстрировано в исследовании PLATO. В исследовании TREAT совокупная частота смертей от сосудистых причин, ИМ или инсультов к 30-му дню в группах тикагрелора и клопидогрела была сопоставимой (4,0% против 4,3% соответственно,  $p=0,57$ ).

Неоспоримое преимущество тикагрелора при сравнении с клопидогрелом было продемонстрировано в исследовании PLATO, в том числе у пациентов, подвергнутых первичному ЧКВ. Сопоставимая геморрагическая безопасность тикагрелора была продемонстрирована в исследовании TREAT, когда тикагрелор был применен в первые 24 ч с момента развития симптомов ИМпСТ. Учитывая вышесказанное, длительность периода, в течение которого рекомендуется воздерживаться от применения тикагрелора у больных ИМпСТ, получивших тромболитик (48 ч, согласно действующим европейским рекомендациям), должна быть пересмотрена. В исследовании TREAT достаточно убедительно показана возможность раннего безопасного назначения тикагрелора или перехода с клопидогрела на тикагрелор у пациентов, получавших тромболитическую терапию в связи с ИМпСТ.

Следует отметить 2 значимых аспекта в исходном замысле исследования TREAT. Во-первых, применение исследуемых препаратов (тикагрелора и клопидогрела) происходило не в момент введения тромболитика и не сразу после завершения тромболитической терапии. Медиана времени от начала тромболизиса до рандомизации составила около 11,4 ч. В этот временной промежуток у большинства пациентов (89,4%) в качестве стартового сопровождения тромболизиса открыто (вне исследуемого сравнения) был применен клопидогрел. Для больных, которые получали клопидогрел с тромболитиком, впоследствии рандомизированных к приему клопидогрела, протокол исследования TREAT допускал применение повторной нагрузочной дозы 300 мг (на усмотрение лечащего врача). Важно, что даже в подгруппе пациентов, которые были рандомизированы в пределах 4 ч после тромболизиса, не было обнаружено существенной разницы между тикагрелором и клопидогрелом в частоте возникновения крупных кровотечений по шкалам TIMI и PLATO, а также в частоте кровотечений 3–5-го типа по шкале BARC. Кроме того, сравнение частоты событий, характеризующих эффективность 2 блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов, носило только поисковый характер и исходно не имело цели подтвердить доказанные ранее в исследовании PLATO преимущества тикагрелора в сравнении с клопидогрелом в снижении риска развития повторных атеротромботических событий. Замысел исследования TREAT не предполагал достаточной статистической мощности для проведения такого рода сравнения (сравнительно небольшое число включенных больных, краткосрочное наблюдение).

Таким образом, антитромботическая терапия остается краеугольным камнем в лечении острых и хронических форм ишемической болезни сердца, вторичной профилактики, лечении пациентов с использованием возможностей современных рентгенэндоваскулярных технологий. Роль АТТ в кардиологии существенно возросла в последние десятилетия. С одной стороны, результаты мониторинга причин смертности, проводимого как отдельными странами, так и глобально под эгидой Всемирной организации здравоохранения, свидетельствуют о ведущей роли тромбоза как

патогенетического механизма, лежащего в основе большинства преждевременных летальных исходов. С другой стороны, широкое применение АТТ связано не только с необходимостью профилактики первичных и повторных сердечно-сосудистых событий, но и с распространением рентгенэндоваскулярных методов реваскуляризации, ставших эффективными и безопасными благодаря современной антитромботической терапии. Доказательная база применения АТТ основана на результатах многоцентровых рандомизированных исследований, включавших десятки тысяч пациентов. Ее высокая эффективность, возможность значительного снижения риска ишемических событий идут рука об руку с вероятным риском развития кровотечения. Индивидуализированный подход к выбору антитромботического препарата с учетом результатов многоцентровых рандомизированных исследований, положений актуальных клинических рекомендаций является основой эффективного и безопасного лечения пациентов кардиологического профиля.

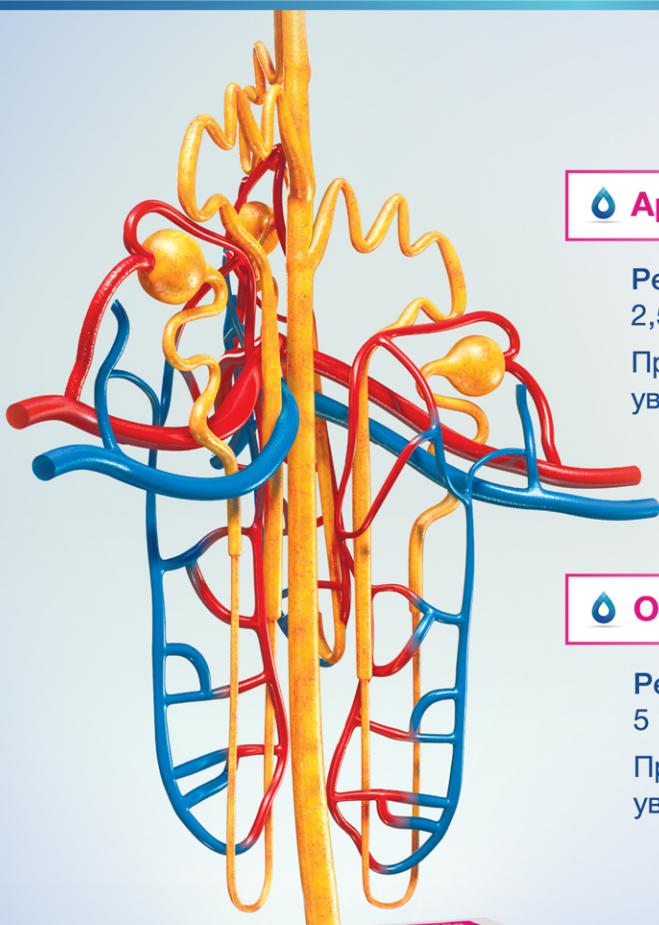
---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41:407–77.
2. Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalov VV. 2020 Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25:4076. (in Russian)
3. Steg PG, James S, Harrington RA. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis. *Circulation*. 2010;122:2131–41.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–57.
5. Bonaka MP, Bhatt DJ, Braunwald E. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *American Heart Journal*. 2014;167(4):4437–444.
6. Averkov O.V., Vechorko V.I. Selection of P2Y12 antagonist in patients with myocardial infarction who received thrombolytic therapy. Results of annual follow-up of TREAT study patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(9):64–70. (in Russian)
7. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021;42:1367–1289.
8. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2018;39:177–119.

# ТОРАСЕМИД

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ПЕТЛЕВОЙ ДИУРЕТИК\*



## Артериальная гипертензия

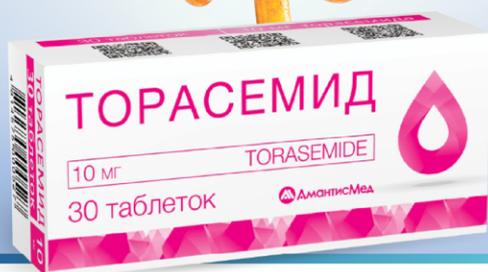
Рекомендуемая доза:  
2,5 мг 1 раз в сутки.

При необходимости доза может быть  
увеличена до 5 мг 1 раз в сутки.

## Отечный синдром

Рекомендуемая доза:  
5 мг 1 раз в сутки.

При необходимости доза может быть  
увеличена до 20 мг 1 раз в сутки.



\* [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/21\\_10\\_3195\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/21_10_3195_s.pdf)

**ПРЕПАРАТ ТОРАСЕМИДА С ДЕЛИМОЙ ТАБЛЕТКОЙ  
НА РАВНЫЕ ЧАСТИ В ДОЗЕ 5 МГ!**

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции.  
Противопоказан в период беременности.

 АмантисМед

# МАГНЕРОТ®

МАГНИЙ+ОРОТОВАЯ КИСЛОТА



## Больше, чем магний



Сферы  
применения\*



кардиология



неврология



акушерство  
и гинекология



спортивная  
медицина

### МАГНИЙ:

- Регуляция процессов возбуждения/торможения в нервной системе
- Регуляция мышечного тонуса, процессов сокращения и расслабления мышц
- Нормализация функций сердечно-сосудистой системы

### ОРОТОВАЯ КИСЛОТА:

- Улучшение белкового и энергетического обмена
- Оптимизация переносимости гипоксии
- Кардио- и гепатопротектор

### Схема приема:

по 2 таблетки 3 раза в день – 7 дней, затем – по 1 таблетке 2-3 раза в день;  
при судорогах икроножных мышц: по 2-3 таблетки вечером

\* при симптомах дефицита магния

Таблетки №20, №50

Представительство компании «Вёрваг Фарма ГмБХ и Ко. КГ» (Германия) в Республике Беларусь:  
220004, г. Минск, ул. Раковская, д. 12, офис 201, тел./факс: (017) 203-59-42, (017) 203-07-51

# РЕКЛАМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Магнерот может применяться в терапевтических дозах при соответствующих показаниях во время беременности.