

ISSN 2307-1109 (Print)
ISSN 2658-5952 (Online)

АТЕРОТРОМБОЗ

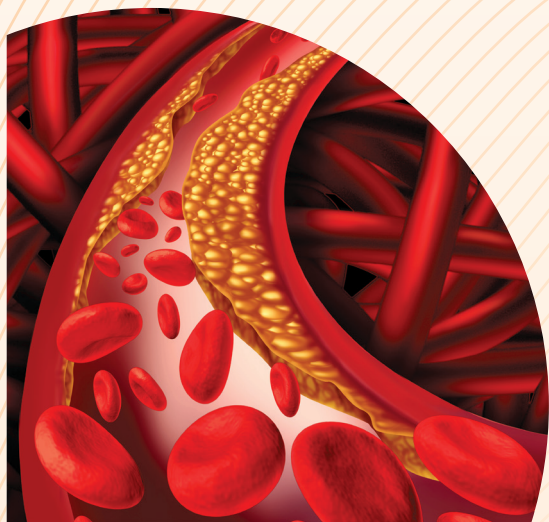
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ATHEROTHROMBOSIS • ATEROTROMBOZ

1 | 2020
WWW.ATEROTROMBOZ.RU



РЕМЕДИУМ
группа



НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ: WWW.NOAT.RU

АТЕРОТРОМБОЗ¹⁶⁺

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель и издатель:ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»,
remedium@remedium.ru**Главный редактор**Панченко Елизавета Павловна – д.м.н.,
профессор, руководитель отдела клинических
проблем атеротромбоза, Институт кардиологии
им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии
(Москва, Россия)**Ответственный за выпуск:** А.Н. Хитров,

khitrov@remedium.ru

Ответственный секретарь: М.Н. Панарина**Национальное общество по атеротромбозу**Тел.: +7(499) 261-43-45, +7(499) 261-46-44,
+7(499) 263-24-53**Сайт общества:** www.noat.ru**Сайт журнала:** www.aterotromboz.ru**Адрес учредителя, издателя и редакции:**105005, Москва, набережная Академика
Туполева, д. 15, корп. 2.
Тел./факс: +7(495) 780-34-25.
Для корреспонденции: 105082, Москва, а/я 8Входит в Перечень научных журналов,
рекомендованных для публикации
основных результатов диссертационных
исследований на соискание ученых степеней
кандидата и доктора наук согласно письму
Департамента аттестации научных и научно-
педагогических работников Минобрнауки
России от 01.12.2015 № 13–6518.Редакция не несет ответственность
за содержание и достоверность информации,
опубликованной в рекламных материалах.
Любое воспроизведение материалов
допускается с указанием ссылки на журнал.
Авторские материалы не обязательно
отражают точку зрения и подход редакции.Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИИ:ФС77–50962
от 27 августа 2012 г.
Типография ООО «Графика».
Дата выхода в свет: 29.05.2020.
Тираж: 12 000 экз.

©Атеротромбоз, 2020

Год основания журнала: 2008**Периодичность: 2 выпуска в год****Научно-практический рецензируемый журнал**

Журнал «Атеротромбоз» основан в 2008 году Национальным обществом по атеросклерозу при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).

Целью издания является изложение научной позиции по разработке мер контроля за развитием атеротромбоза, а также образовательная деятельность среди практикующих врачей и специалистов – кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов и неврологов на основании публикации результатов современных доказательных исследований и международных согласительных документов.**Основными задачами журнала являются:**

- повышение научной и практической квалификации врачей-кардиологов, терапевтов, неврологов и сердечно-сосудистых хирургов;
- обеспечение публикации результатов оригинальных исследований в области диагностики и лечения заболеваний, сопровождающихся развитием атеротромбоза;
- обмен практическим опытом врачей, знакомство читателей с особенностями медицинской службы в различных регионах России и за рубежом;
- информирование читателей о новейших протоколах, стандартах и рекомендациях международных врачебных обществ в области диагностики и лечения атеротромбоза.

Научная концепция издания предполагает публикацию результатов современных доказательных исследований в области атеротромбоза, привлечение ведущих отечественных и международных экспертов к их обсуждению, формирование национальных согласительных документов.

С момента основания до 2019 года главным редактором журнала являлся профессор Н.А. Грацианский, заместителями – профессора Е.П. Панченко и И.С. Явелов. С 2019 года главным редактором журнала является профессор Е.П. Панченко, заместителем – профессор И.С. Явелов.

До 2013 года журнал издавался нерегулярно. Первые рубрики: «Оригинальные статьи», «В помощь практическому врачу», «Эхо атеросклероза». С 2013 года журнал стал издаваться ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» и с тех пор выходит на регулярной основе с периодичностью два раза в год. Появились новые рубрики журнала: «Венозные тромбозы и тромбоземболии», «Острый коронарный синдром», «Контроль анти-тромботической терапии», «Клинический случай» и многие другие. Помимо оригинальных и обзорных статей, появились новые формы подачи материала, например слайд-комментарии, что сделало журнал более информативным для широкой врачебной аудитории. С декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук». В журнале публикуются отечественные и зарубежные специалисты, работающие в области кардиологии, неврологии, лабораторной диагностики, сердечно-сосудистой хирургии, клинической фармакологии, внутренних болезней.

Журнал индексируется в системах:

ATHEROTHROMBOSIS¹⁶⁺ ATEROTROMBOZ

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

Founder and publisher:

REMEDIIUM GROUP LLC
remedium@remedium.ru

Editor in Chief

Elizaveta P. Panchenko – Dr. of Sci. (Med.),
Professor, Head of the Department of
Clinical Atherothrombosis Problems,
Myasnikov A.L. Cardiology Institute
(Moscow, Russia)

National Atherothrombosis Society

Tel.: +7(499) 261-43-45, +7(499) 261-46-44,
+7(499) 263-24-53

Website Society: www.noat.ru

Website of the journal: www.aterotromboz.ru

Address of the founder and editorial

office: 15/2, naberezhnaya Akademika
Tupoleva, Moscow, 105005, Russia
Tel./fax: +7(495) 780-34-25.

Responsible to sign-off:

A.N. Khitrov, khitrov@remedium.ru

Responsible secretary: M.N. Panarina

Correspondence address:

P.O.Box 8, Moscow, 105082

Included in the list of scientific journals recommended for publication of the main results of dissertation research for the degree of candidate and doctor of sciences, according to Letter of Department of Attestation of Research and Research-Pedagogical Workers of the Ministry of Education and Science of Russia of December 01, 2015, No. 13–6518. The editors hold no responsibility for the content and accuracy of the information published in advertisements.

Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine.

The views and opinions of the author(s) do not necessarily reflect the views and opinions of the editorial board.

The mass media registration certificate ПИ №ФЦ77–50962 of August 27, 2012.

The Issue was sent to the printer: 29.05.2020.

Circulation: 12,000 copies

©Atherothrombosis, 2020

Year of journal foundation: 2008

Publication frequency: Semiannually

Science practical peer-reviewed journal

The **Atherothrombosis** Journal was founded in 2008 by the National Society for Atherosclerosis with support from the Russian Society of Cardiology (RSC), the Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons (RCAVS) and the National Stroke Association (NSA).

The aim of the journal is to present the scientific position about the development of measures that can be taken to prevent and treat atherothrombosis, and deliver education to practitioners and cardiologists, cardiovascular surgeons and neurologists based on the publication of the results of modern evidence-based studies and international consensus paper.

Priority objectives of the Journal are to:

- enhance the scientific and practical qualifications of cardiologists, general practitioners, neurologists and cardiovascular surgeons;
- ensure the publication of the results of the original studies in the field of diagnosis and treatment of diseases accompanied by the development of atherothrombosis;
- share practical experience of practitioners, provide a thorough introduction of features of the medical services in the various regions of Russia and abroad;
- inform readers about the latest protocols, standards and guidelines of international medical societies in the field of diagnosis and treatment of atherothrombosis;

The scientific concept of the Journal involves the publication of the results of modern evidence-based studies in the field of atherothrombosis, welcoming the leading domestic and international experts to discuss them, the formation of national consensus papers.

Professor N.A. Gratsianskiy was the Editor-in-Chief. Professors E.P. Panchenko and I.S. Yavelov – Deputies Editor-in-Chief of the Journal from its foundation until the year 2019. Professor E.P. Panchenko has been Editor-in-Chief. Professor I.S. Yavelov – the Deputy Editor-in-Chief of the Journal since 2019.

The journal was published irregularly until 2013. The first sections included "Original articles", "In aid of a practitioner", "Athero-schools echo". The journal has been published by "The Group Remedium" starting from 2013, and since then it been published on a regular basis every half year. The journal expanded the group of sections by adding new ones: "Venous thrombosis and thromboembolism", "Acute coronary syndrome", "Control of antithrombotic therapy", "Clinical case" etc. In addition to the original and review articles, new forms of information presentation have been added, for example, slide comments, which made the journal more informative for a wide medical audience. The journal has been included in the "List of peer-reviewed scientific journals, which should publish the results of dissertations for the degree of doctor and candidate of medical sciences" since December 2015.

Foreign and domestic specialists working in the field of cardiology, neurology, laboratory diagnostics, cardiovascular surgery, clinical pharmacology, internal diseases publish their works in the journal.

The journal is indexed in the following systems:



Главный редактор

Панченко Елизавета Павловна – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ профилактической медицины (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Добровольский Анатолий Борисович – д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Карпов Юрий Александрович – д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Кухарчук Валерий Владимирович – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, главный научный сотрудник, и.о. руководителя отдела проблем атеросклероза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Парфенов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и директор клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Покровский Анатолий Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, президент Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Президент Европейского Общества по сосудистой хирургии, руководитель отделения хирургии сосудов, НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского, заведующий кафедрой клинической ангиологии и сосудистой хирургии, Российская академия последипломного образования (Москва, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, министр здравоохранения РФ (Москва, Россия)
Шалаев Сергей Васильевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи, Тюменский государственный медицинский университет, заслуженный деятель науки РФ, главный специалист-кардиолог департаментов здравоохранения Тюменской области (Тюмень, Россия)

Редакционный совет

Айкава Елена – врач, доктор наук, профессор медицины в Гарвардской медицинской школе; содиректор Центра междисциплинарных научных исследований сердечно-сосудистых заболеваний (CICS), директор-основатель Программы трансляционных исследований сердечных клапанов (HVTFRP) и помощник руководителя Отдела биомедицинских исследований сердечно-сосудистых заболеваний Объединенного бостонского медицинского центра, штат Массачусетс, США (США)
Вавилова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики, НМИЦ им. В.А. Алмазова, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
Вереина Наталья Константиновна – д.м.н., профессор кафедры, Южно-Уральский государственный медицинский университет, руководитель городского отдела патологии гемостаза (Челябинск, Россия)
Затейщиков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, заведующий первичным сосудистым отделением, Городская клиническая больница № 51, член президиума секции неотложной кардиологии Российского кардиологического общества, член Европейского общества кардиологов, Европейского атеросклеротического общества, Американской ассоциации сердца (Москва, Россия)
Зотиков Андрей Евгеньевич – д.м.н., профессор, ведущий специалист отделения сосудистой хирургии, НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского (Москва, Россия)
Комаров Андрей Леонидович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Лагута Павел Сергеевич – к.м.н., заведующий 4-м кардиологическим отделением, НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Мазуров Алексей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточной адгезии, НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Папаян Людмила Петровна – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией свертывания крови, РНИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства (Санкт-Петербург, Россия)
Синицын Валентин Евгеньевич – д.м.н., профессор, руководитель, Центр лучевой диагностики Лучебно-реабилитационный центр Минздрава России (Москва, Россия)
Стаховская Людмила Витальевна – д.м.н., профессор, директор, НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии, МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Фонякин Андрей Викторович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории кардионеврологии, Научный центр неврологии Российской академии наук (Москва, Россия)

Editor in Chief

Elizaveta P. Panchenko – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Atherothrombosis Problems, Myasnikov A.L. Cardiology Institute (Moscow, Russia)

Deputy Editor in Chief

Igor S. Yavelov – Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Editorial review board

Anatoly B. Dobrovolsky – Dr. of Sci. (Bio.), Professor, Leading Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Yury A. Karpov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Angiology Department, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Valery V. Kukharchuk – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Deputy Head of Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Vladimir A. Parfenov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Nervous Diseases and Director of Kozhevnikov Clinic of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Anatoly V. Pokrovsky – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons, President of the European Society for Vascular Surgery, Head of Vascular Surgery Department of Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery Head of Clinical Angiology and Vascular Surgery Department, Russian Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia)
Veronika I. Skvortsova – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Minister of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Sergey V. Shalaev – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology and Cardiac Surgery and Emergency Medical Care Course of Tyumen State Medical University, Honoured Scientist of the Russian Federation, Chief Specialist-Cardiologist of Health Departments of the Tyumen Region (Tyumen, Russia)

Editorial team

Elena Aikawa – M.D., Ph.D., is Professor of Medicine at Harvard Medical School, Co-director of the Center for Interdisciplinary Cardiovascular Sciences (CICS), Founding Director of the Heart Valve Translational Research Program (HVTFRP) and Associate Head of Cardiovascular Life Sciences Section at Brigham and Women's Hospital in Boston, Massachusetts, USA (USA)
Tat'yana V. Vavilova – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, V.A. Almazov National Medical Research Center, Chief External Expert Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
Natalya K. Vereina – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Intermediate Level Therapy, State Educational Institution of Higher Professional Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the City Department of Hemostasis Disorders (Chelyabinsk, Russia)
Dmitry A. Zateishnikov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics and Nephrology Course, the Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Head of Primary Vascular Department of City Clinical Hospital No. 51, Member of Presidium of Emergency Cardiology Section of the Russian Cardiological Society, Member of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, American Heart Association (Moscow, Russia)
Andrei E. Zotikov – Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Specialist of Vascular Surgery Department of Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery (Moscow, Russia)
Andrei L. Komarov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Pavel S. Laguta – Cand. of Sci. (Med), Deputy Head of the Fourth Cardiology Department, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Alexey V. Mazurov – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Cell Adhesion Laboratory, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)
Lyudmila P. Papayan – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Blood Coagulation Laboratory of the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, the Federal State Budgetary Institution (St. Petersburg, Russia)
Valentin E. Simitsyn – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Radiographic Diagnosis, Medical Rehabilitation Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
Lyudmila V. Stakhovskaya – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Andrei V. Fonyakin – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Cardioneurology, Scientific Center of Neurology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

Временные рекомендации Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH) по выявлению и коррекции коагулопатии у пациентов с COVID-19: дайджест	6
---	---

АРТЕРИАЛЬНЫЕ И ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ

А.Д. Эрлих Фибрилляция предсердий у пожилых пациентов. Особенности использования ривароксана	9
---	---

Н.К. Вереина, Т.В. Мовчан, В.С. Чулков Факторы риска венозных и артериальных тромбозов у молодых женщин вне беременности	18
---	----

О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап Управление риском развития ишемических событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа	34
---	----

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Е.П. Панченко Роль апиксана в лечении венозных тромбозомболических осложнений у больных с активным раком	47
---	----

И.А. Заиграев, И.С. Явелов Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: эхокардиографические и лабораторные факторы риска, возможности прогнозирования и коррекции	56
---	----

И.С. Явелов Место клопидогрела в современном лечении острого коронарного синдрома	72
--	----

Н.А. Новикова, А.С. Шилова Актуальные вопросы применения дабигатрана в составе комбинированной антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и неклапанной фибрилляцией предсердий	82
--	----

ДИАГНОСТИКА

А.Ю. Кузьмина Состояние грудного и брюшного отделов аорты у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы по данным ультразвукового скрининга	92
--	----

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Ю.Г. Старков, А.В. Покровский, С.В. Джантуханова, Н.Ю. Глаголева, И.Е. Тимина, А.Ф. Харазов, Р.Д. Замолдчиков Результаты лечения пациентов с экстравазальной компрессией чревного ствола и атеросклеротическим его поражением	104
--	-----

А.Е. Зотиков, А.С. Ивандаев История экстракорпоральных вмешательств на почках и почечных артериях	116
--	-----

А.Е. Зотиков, А.С. Ивандаев, А.А. Грицкевич, Д.А. Лаврентьев Экстракорпоральная резекция аневризмы почечной артерии с раздельным аутовенозным протезированием ветвей у больной с ретроаортальной почечной веной	127
--	-----

ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Е.С. Кропачева Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении	134
---	-----

<i>The International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: digest</i>	6
---	---

PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISASTERS AND STROKE

Alexey D. Erlikh <i>Atrial fibrillation in elderly patients. Features of using rivaroxaban.....</i>	9
---	---

Natalya K. Vereina, Tatiana V. Movchan, Vasiliy S. Chulkov <i>Risk factors venous and arterial thrombosis in young women out of pregnancy</i>	18
---	----

Olga L. Barbarash, Vasily V. Kashtalap <i>Management of ischemic risk events in patients with multifocal atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus.....</i>	34
--	----

ACUTE CORONARY SYNDROME

Elizaveta P. Panchenko <i>Apixaban role in the treatment of venous thromboembolic complications in patients with active cancer</i>	47
--	----

Ivan A. Zaigraev, Igor S. Yavelov <i>Thrombus of left atrium and/or its appendage in nonvalvular atrial fibrillation: echocardiographic and laboratory risk factors, capabilities for prediction and correction.....</i>	56
--	----

Igor S. Yavelov <i>The role of clopidogrel in the current treatment of acute coronary syndrome</i>	72
--	----

Nina A. Novikova, Alexandra S. Shilova <i>Topical issues of dabigatran use in combination anti-thrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome and nonvalvular atrial fibrillation</i>	82
--	----

DIAGNOSTICS

Anna Yu. Kuzmina <i>Ultrasound assessment of the thoracic and abdominal aorta in civil aviation pilots of senior age group</i>	92
--	----

SURGERY

Yuriy G. Starkov, Anatoliy V. Pokrovskiy, Seda V. Dzhantukhanova, Nadezhda Yu. Glagoleva, Irina E. Timina, Aleksandr F. Kharazov, Rodion D. Zamolodchikov <i>Treatment results in patients with extravasal compression of celiac trunk and its atherosclerotic lesion</i>	104
---	-----

Andrey E. Zotikov, Alexander S. Ivandaev <i>History of extracorporeal interventions on kidneys and renal arteries</i>	116
---	-----

Andrey E. Zotikov, Alexander S. Ivandaev, Aleksandr A. Gritskevich, Dmitriy A. Lavrentev <i>Extracorporeal resection of renal artery aneurysm and separate autogenous vein graft repair of its branches in a patient with retroaortic renal vein</i>	127
--	-----

PRACTICAL ISSUES IN THE MANAGEMENT OF ANTICOAGULANTS

Ekaterina S. Kropacheva <i>Intracardiac thrombosis: frequency, risk factors and place of oral anticoagulants in treatment</i>	134
---	-----

Временные рекомендации Международного общества специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH) по выявлению и коррекции коагулопатии у пациентов с COVID-19: дайджест

The International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: digest

Новая коронавирусная инфекция, называемая COVID-19, характеризуется тяжелым течением и высокой смертностью. У большинства пациентов с наиболее тяжелым течением болезнь изначально проявляется недостаточностью одной системы (чаще всего дыхательной), в дальнейшем развивается полиорганная недостаточность. Одним из предикторов неблагоприятного прогноза у таких пациентов является развитие коагулопатии; аналогичные изменения происходят при сепсисе любой природы.

Международное общество специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH) подготовило простые рекомендации, освещающие стратификацию риска пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар в зависимости от выраженности коагулопатии, а также основные подходы к ведению пациентов с коагулопатией [1].

КОАГУЛЯЦИОННЫЕ МАРКЕРЫ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ

В условиях дефицита ресурсов здравоохранения очень важно верно оценивать риск неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, правильно отбирая пациентов для госпитализации и наблюдения в условиях палаты интенсивной терапии (ПИТ). К общепринятым предикторам неблагоприятного прогноза относятся клинические признаки тяжелой пневмонии и лимфопения. Также было показано, что таким предиктором является повышение уровня Д-димера, отражающего усиление генерации тромбина. Исследования продемонстрировали, что увеличение уровня этого маркера в 3–4 раза ассоциируется с повышением смертности от COVID-19 даже при отсутствии симптомов тяжелой пневмонии. Повышенный уровень Д-димера ассоциируется с тяжелым течением заболевания и потребностью в последующем переводе в ПИТ.

Также есть данные, что у пациентов с высоким риском смерти и/или потребностью в переводе в ПИТ может выявляться некоторое удлинение протромбинового времени.

Обычно предиктором смерти у пациентов с сепсисом является тромбоцитопения. У пациентов

с COVID-19 ситуация не столь однозначна: тромбоцитопения (диагностируемая при снижении числа тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$) чаще выявлялась у пациентов с тяжелым течением заболевания и большей последующей вероятностью смерти, однако достаточно часто встречалась и у пациентов с благоприятным прогнозом. Метаанализ 9 исследований, включивших суммарно данные по 400 пациентам с тяжелым течением COVID-19, показал, что тромбоцитопения при поступлении ассоциируется с пятикратным увеличением риска смерти в последующем; у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в дальнейшем исходный уровень тромбоцитов был ниже в среднем на $31 \times 10^9/\text{л}$.

Эксперты ISTH рекомендуют определять протромбиновое время, Д-димер и число тромбоцитов всем пациентам, у которых выявлен COVID-19. Эти показатели могут помочь в отборе пациентов, которым требуется госпитализация и интенсивное наблюдение. При анализе показателей, характеризующих гемостаз, следует учитывать сопутствующие состояния, которые могут оказывать на них влияние, такие как заболевания печени, прием антикоагулянтов и прочее.

МОНИТОРИНГ КОАГУЛЯЦИОННЫХ МАРКЕРОВ

Общепринятой тактикой в большинстве ПИТ является мониторинг маркеров гемостаза для выявления нарастающей коагулопатии. Помимо Д-димера, протромбинового времени и числа тромбоцитов, целесообразно также мониторировать уровень фибриногена (см. рекомендации ISTH по диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС) [2]). Tang et al. показали, что у 71,4% пациентов, которые в дальнейшем погибли в связи с тяжелым течением COVID-19, на 4-е сутки были выявлены признаки ДВС, тогда как среди выживших пациентов ДВС диагностировалось в 0,6% случаев. Также в этом исследовании было показано, что среди умерших в последующем пациентов на 10-е и 14-е сутки выявлялось существенное повышение уровня Д-димера и протромбинового времени, а также снижение уровня фибриногена. Исследователями также было выявлено снижение уровня антитромбина III, однако этот показатель недоступен для определения в большинстве лабораторий.

Мониторинг (определение в динамике) уровня Д-димера, фибриногена, протромбинового времени и числа тромбоцитов может быть полезен в стратификации риска пациентов с COVID-19. Ухудшение этих параметров является основанием для более агрессивных лечебных мероприятий, включая применение «экспериментальных» методов терапии и препаратов крови. Улучшение этих показателей, напротив, является основанием для ослабления некоторых из терапевтических воздействий при условии соответствия динамики лабораторных показателей клиническому статусу.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 И КОАГУЛОПАТИЕЙ

Этот раздел основан исключительно на данных о связи повышения уровня Д-димера с высокой смертностью при COVID-19, а также на информации о повышении смертности пациентов с сепсисом, если у них развивается коагулопатия.

Подавление генерации тромбина у пациентов с сепсисом может улучшать прогноз. В этом контексте единственным общедоступным лечебным мероприятием всем госпитализируемым пациентам с COVID-19 является назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в профилактической дозе при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение или число тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$). Эксперты подчеркивают, что НМГ следует назначать всем госпитализированным пациентам с COVID-19, а не только тем, кто оказался в реанимации в критическом состоянии. (*Прим. переводчика:* следует помнить, что речь не идет о госпитализациях с легким течением заболевания по эпидемиологическим показаниям.) Изменения в исходных значениях ПВ и АЧТВ не являются противопоказанием к назначению НМГ. У пациентов с выраженным нарушением почечной функции при назначении НМГ требуется дополнительный лабораторный контроль.

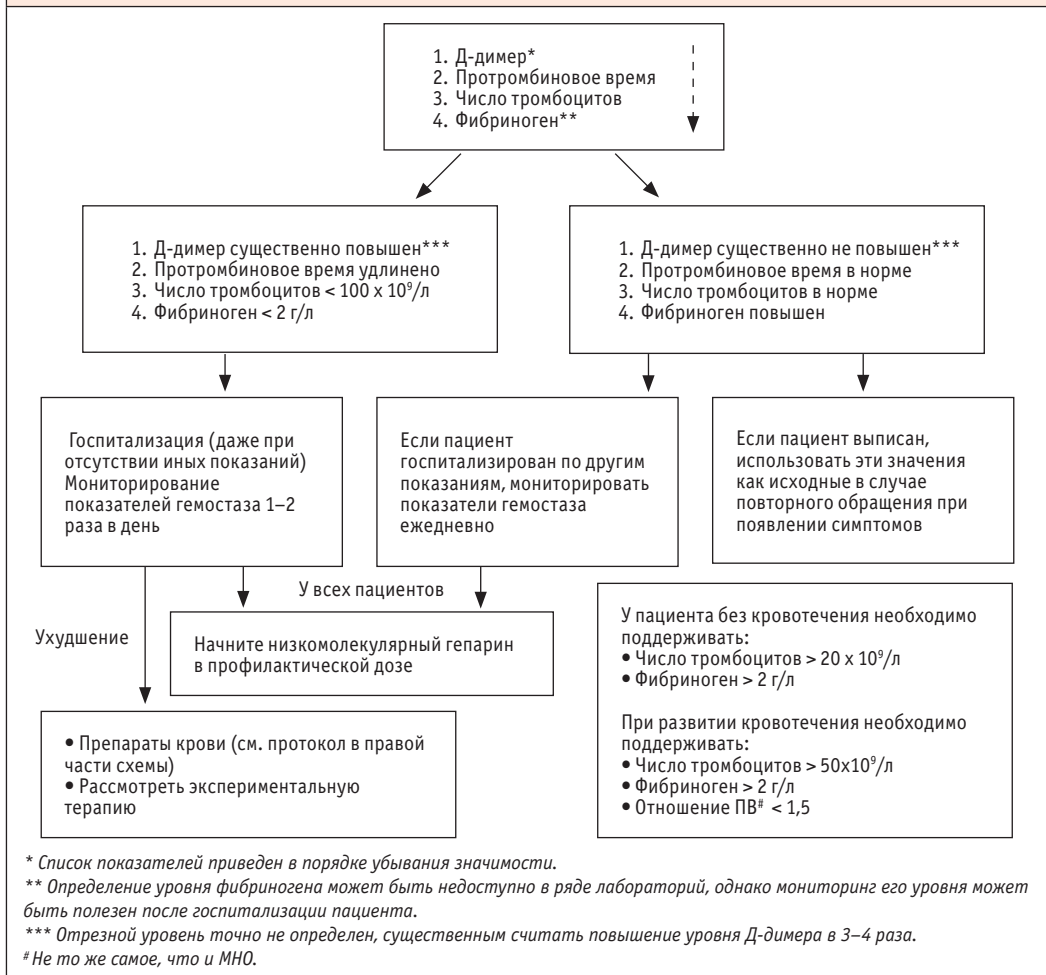
К моменту публикации текущей версии данных рекомендаций были получены сведения, что применение НМГ в профилактической дозе ассоциируется со снижением смертности у пациентов с COVID-19 в том случае, если исходный уровень Д-димера повышен в 6 и более раз либо если значения индекса SIC (сепсис-индуцированная коагулопатия) ≥ 4 баллов. Кроме того, НМГ снижали вероятность эпизодов венозной тромбоэмболии у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии. Продемонстрировано, что НМГ обладают противовоспалительным действием, что может принести дополнительное преимущество при COVID-19, в патогенезе которой повышение уровня провоспалительных цитокинов играет большую роль.

Кровотечения – достаточно редкие события у пациентов с COVID-19. Если кровотечение все же развивается, необходимо придерживаться тех же принципов трансфузионной терапии, которые рекомендованы для коррекции септической коагулопатии (*рис.*) [2].

В настоящее время предложено некоторое количество экспериментальных подходов

РИСУНОК. Алгоритм ведения пациентов с COVID-19 и коагулопатией, основанный на общедоступных лабораторных маркерах [2]

FIGURE. Algorithm for managing patients with Covid-19 and coagulopathy based on available laboratory markers [2]



к лечению COVID-19, включая введение антитромбина, рекомбинантного тромбомодулина и гидроксихлорохина в рамках гипотезы иммунотромбоза (взаимного усиления тромбоза и воспаления). Предполагается, что совместное применение этих препаратов, в том числе ингаляторное, позволит достичь подавления генерации тромбина и иммуносупрессивного действия.

Материал подготовлен к.м.н. О.О. Шахматовой

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–1026. Accepted Author Manuscript. doi: 10.1111/jth.14810.
2. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013. doi: 10.1111/jth.12155.



Фибрилляция предсердий у пожилых пациентов. Особенности использования ривароксабана

А.Д. Эрлих, ORCID: 0000-0003-0607-2673, e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Москвы; 123001, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

Резюме

Проблема антикоагулянтного лечения пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) является очень актуальной для ежедневной медицинской практики, так как, с одной стороны, доля пожилых пациентов среди тех, у кого имеется ФП, постоянно возрастает, а с другой, несомненно то, что лечение пожилых сопряжено с множеством проблем, связанных с большим числом осложнений. В этом материале рассматриваются вопросы выбора оптимальной антикоагулянтной терапии пожилых пациентов с ФП и делается акцент на использование ривароксабана. Данные клинических исследований показывают, что ривароксабан является одним из оптимальных препаратов выбора именно для лечения пожилых пациентов. Так, сравнительный метаанализ безопасности различных не-витамин-К-ассоциированных оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов ≥ 75 лет (при ФП и тромбозе глубоких вен) показал, что прием ривароксабана в сравнении с варфарином был связан с почти двукратной достоверно меньшей частотой развития фатальных кровотечений (ОР 0,53; 95% ДИ 0,30–0,93; $p = 0,03$). По данным исследования ROCKET-AF, у пожилых пациентов прием ривароксабана по профилю эффективности и безопасности был сопоставим с варфарином. Так как у пожилых пациентов с ФП распространена почечная дисфункция, вопросы безопасности являются очень важными. Известно, что в исследовании ROCKET-AF применение ривароксабана у пациентов с умеренной почечной дисфункцией было ассоциировано с меньшей, чем на варфарине, частотой фатальных кровотечений (0,28 vs. 0,74 на 100 пациентов/год; ОР 0,39; 95% ДИ 0,15–0,99; $p = 0,047$). Учитывая высокую вероятность развития обострения ИБС у пожилых пациентов с ФП, им необходим антикоагулянт, максимально защищающий от острых коронарных осложнений. В метаанализе 28 рандомизированных исследований с НОАК только ривароксабан был связан со значимым снижением риска инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома на 22% в сравнении с другими препаратами контроля. В заключение можно утверждать, что ривароксабан может быть хорошим выбором антикоагулянтного лечения именно для пожилых пациентов с ФП, особенно с учетом его профиля эффективности и безопасности и приверженности пациентов к терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянт, не-витамин-К-ассоциированные оральные антикоагулянты, ривароксабан, пожилые пациенты, почечная дисфункция, приверженность, безопасность

Для цитирования: Эрлих А.Д. Фибрилляция предсердий у пожилых пациентов. Особенности использования ривароксабана. *Атеротромбоз*. 2020;(1):9–16. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-9-16.

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР». Поддержка не повлияла на результаты исследования.

Atrial fibrillation in elderly patients. Features of using rivaroxaban

Alexey D. Ertikh, ORCID: 0000-0003-0607-2673, e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

City Clinical Hospital No. 29 them. NE Bauman of Moscow Health Department; 2, Gospitalnaya Ploshchad, Moscow, 123001, Russia

Abstract

The problem of anticoagulant treatment of elderly patients with atrial fibrillation (AF) is very topical for everyday medical practice because, on the one hand, the proportion of elderly patients among those who have AF is constantly increasing, and, on the other hand, there is no doubt that treatment of elderly patients involves many problems associated with a large number of complications. This material reviews the choice of optimal anticoagulant therapy for older AF patients and focuses on the use of rivaroxaban. Clinical research data show that rivaroxaban is one of the optimal drugs of choice for older patients. Thus, a comparative meta-analysis of the safety of various non-vitamin-K oral anticoagulants (NOAC) in patients of ≥ 75 years of age (in AF and deep vein thrombosis) showed that administration of rivaroxaban in comparison with warfarin was associated with an almost twofold significantly lower frequency of fatal bleedings (HR 0.53; 95% CI 0.30–0.93; $p = 0.03$). According to the ROCKET-AF study, intake of rivaroxaban in elderly patients was comparable in efficiency and safety profile to warfarin. Since renal dysfunction is

common in older patients with AF, safety issues are very important. In a ROCKET-AF study, the use of rivaroxaban in patients with moderate renal dysfunction was known to be associated with a lower frequency of fatal bleeding (0.28 vs. 0.74 per 100 patients/year; HR 0.39; 95% CI 0.15–0.99; $p = 0.047$) than that of warfarin. Given the high probability of development of exacerbation of IHD in elderly patients with AF, they need an anticoagulant that maximally protects them from acute coronary complications. In the meta-analysis of 28 randomized trials with NOAC, only rivaroxaban was associated with a significant reduction by 22% in the risk of myocardial infarction and acute coronary syndrome compared to other control drugs. In conclusion, it can be stated that rivaroxaban may be a good choice for anticoagulant treatment specifically for elderly patients with AF, especially given its efficacy and safety profile and the adherence of patients to therapy.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant, non-vitamin-K oral anticoagulants, rivaroxaban, elderly patients, kidney dysfunction, adherence, safety

For citation: Erlikh A.D. Atrial fibrillation in elderly patients. Features of using rivaroxaban. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(1):9–16. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-9-16.

Conflict of interest: the publication was prepared with the support of Bayer AG. Support did not affect the study results.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема адекватного и полноценного ведения фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов старших возрастных групп (≥ 75 лет) является одной из самых актуальных в современной кардиологии. Эта актуальность обусловлена, во-первых, высокой распространенностью ФП у пожилых людей [1]. Хорошо известно, что доля лиц с ФП в популяции прямо пропорциональна возрасту, и в группе 75 лет и старше составляет около 9–10% [2]. Много пожилых пациентов с ФП и в России. Так, например, по данным исследования РЕКВАЗА, средний возраст пациентов с ФП составил 72 года [3]. Во-вторых, актуальность проблемы лечения пожилых пациентов с ФП, в первую очередь касающаяся выбора полноценного антикоагулянтного лечения, обусловлена большой сложностью и неоднозначностью выбора лечения этой группы пациентов. Хорошо известно, что пожилые пациенты с ФП отличаются особенно высоким риском инсульта (как минимум лишний балл по шкале CHA2DS2-VASc из-за возраста ≥ 75 лет), высоким риском коронарных осложнений, высокой встречаемостью почечной дисфункции и высоким риском ее развития, а также значительной частотой когнитивных нарушений и нередко «хрупкостью» [4–5].

В этом контексте наиболее важной частью лечения становится выбор оптимальной дозы

антикоагулянта для каждого пожилого пациента с ФП с обязательным учетом особенностей этого конкретного пациента.

НЕОБХОДИМОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФП

Так как в настоящем материале будет сделан акцент на особенностях применения антикоагулянтов у пожилых пациентов с ФП, хочется начать с ответа на относительно провокационный вопрос: а нужны ли вообще антикоагулянты очень пожилым пациентам с ФП? Не будет ли их назначение/использование более опасным для них из-за повышения вероятности развития различных кровотечений, в том числе внутричерепных (ВЧК)?

Когда этот вопрос задали себе ученые из Тайваня, они провели ретроспективный анализ данных страховых компаний с 1996 по 2011 г. («эра до не-витаминов-К-ассоциированных оральных антикоагулянтов – НОАК») и с 2012 по 2015 гг. («эра НОАК»), в котором оценивали частоту ишемических инсультов и ВЧК у пациентов 90 лет и старше ($n > 15,5$ тысяч). Было выявлено, что у пациентов с ФП частота ишемического инсульта была значимо выше, чем у пациентов без ФП (5,8% vs. 3,0%; относительный риск [ОР] 1,93; 95% доверительный интервал 1,74–2,14), при статистически

незначимом различии по частоте ВЧК (0,54% vs. 0,97%; ОР 0,85; 95% ДИ 0,66–1,09). При этом было показано, что использование варфарина у пациентов с ФП 90 лет и старше было ассоциировано с достоверным снижением риска развития ишемического инсульта, но не увеличивало риск ВЧК по сравнению с антиагрегантом. Анализ также выявил, что в более поздний период («эру НОАК») использование любого НОАК по сравнению с варфарином у пациентов 90 лет и старше было ассоциировано со значимо меньшей частотой развития ВЧК и схожей частотой больших кровотечений и случаев ишемического инсульта [6].

В этом же контексте очень интересными выглядят данные о риске ишемического инсульта и кровотечений у так называемых «хрупких» пациентов с ФП. По данным V. Parera et al. (2009), у «хрупких» пациентов с ФП вероятность развития ишемического инсульта статистически значимо в 3,5 раза выше по сравнению с «нехрупкими» (ОР 3,5; 95% ДИ 1,0–12,0), а вероятность развития большого кровотечения, хотя и в 1,5 раза выше, но это различие не является достоверным (ОР 1,5; 95% ДИ 0,7–3,0) [7].

Таким образом, кажется вполне очевидным ответ на вопрос о необходимости антикоагулянтного лечения у пожилых и даже очень пожилых пациентов с ФП: потенциальная польза применения ОАК у этих пациентов заметно превышает потенциальный риск.

При этом вопросы эффективности и безопасности применения ОАК у пожилых пациентов с ФП особенно важны, а оптимальный выбор препарата и дозы препарата для предотвращения тромбоэмболических осложнений является довольно трудным клиническим решением ежедневной врачебной практики.

ПРОФИЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РИВАРОКСАНА

Говоря об имеющейся доказательной базе возможности использования ривароксабана

у пожилых пациентов с ФП, необходимо, конечно же, обратиться к той части клинического исследования ROCKET-AF, в которой анализировались исходы у этой подгруппы пациентов. Как известно, в этом исследовании доля пациентов 75 лет и старше была 44% (n = 6229), и это было выше, чем в аналогичных рандомизированных исследованиях с другими НОАК (RE-LY и ARISTOTLE) [8]. При том, что частота тромбоэмболических и геморрагических неблагоприятных событий среди пожилых пациентов была очевидно выше, чем у молодых, ривароксабан в группе лиц 75 лет и старше продемонстрировал благоприятный в сравнении с варфарином профиль эффективности и безопасности. Так, годовая частота тромбоэмболических осложнений среди принимавших варфарин пожилых пациентов была 2,85%, а среди принимавших ривароксабан – 2,29% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,63–1,02), а годовая частота больших кровотечений в группах ривароксабана и варфарина составила 2,79 и 2,69% соответственно (ОР 0,96; 95% ДИ 0,78–1,19).

При этом сравнительный метаанализ безопасности различных НОАК у пациентов 75 лет и старше (при ФП и ТГВ) показал, что только прием ривароксабана в сравнении с варфарином был связан с почти двукратной достоверно меньшей частотой развития фатальных кровотечений (ОР 0,53; 95% ДИ 0,30–0,93; p = 0,03) [9].

Косвенное подтверждение данных рандомизированного исследования было получено в нескольких наблюдательных исследованиях, результаты одного из которых были недавно доложены на Европейском конгрессе кардиологов 2019 г. В этом проспективном многоцентровом исследовании оценивались исходы у пациентов 80 лет и старше с ФП (n = 1045). Прием ривароксабана по сравнению с варфарином у пожилых пациентов в этом исследовании был ассоциирован с достоверно меньшей частотой развития больших кровотечений (ОР 0,53; 95% ДИ 0,37–0,75; p < 0,001), а также с меньшей частотой ВЧК (ОР 0,37; 95% ДИ 0,18–0,82;

$p < 0,05$). Частота развития ишемических инсультов у пожилых пациентов, принимавших ривароксабан и варфарин, была сопоставима (ОР 0,62; 95% ДИ 0,29–1,33) [10].

Данные наблюдательных исследований хотя и менее ценны, чем результаты, полученные в РКИ, но также интересны, особенно учитывая тот факт, что многие категории пожилых пациентов традиционно оказываются за рамками крупных рандомизированных исследований. В первую очередь это касается так называемых «хрупких» пациентов, о которых уже говорилось выше. Несмотря на кажущийся высокий риск осложнений от антикоагулянтной терапии, эта категория пациентов, имея необычайно высокий риск инсульта из-за ФП, в первую очередь нуждается в приеме ОАК. И сложность выбора препарата у «хрупких» пациентов вероятно высока. В ретроспективном анализе базы данных пациентов с 2011 по 2016 гг. были изучены «хрупкие» пациенты с ФП, которым впервые был назначен ОАК. Исследователи применили процедуру уравнивания данных о пациентах, которым были назначены апиксабан ($n = 2700$), дабигатран ($n = 2784$), ривароксабан ($n = 5270$) или варфарин. Средний возраст в исследуемой группе составил 85 лет. За 2 года наблюдения удалось установить, что у «хрупких» пациентов использование апиксабана и дабигатрана было сравнимо с варфарином по частоте случаев развития ишемического инсульта: ОР 0,78; 95% ДИ 0,46–1,35 и ОР 0,94; 95% ДИ 0,60–1,45 соответственно, а также по частоте случаев больших кровотечений: ОР 0,42; 95% ДИ 0,49–1,06 и ОР 0,87; 95% ДИ 0,63–1,19 соответственно. Из прочих НОАК только ривароксабан в сравнении с варфарином в исследуемой группе «хрупких» пациентов с ФП показал связь с достоверно меньшей частотой развития ишемического инсульта (ОР 0,69; 95% ДИ 0,48–0,99) при сравнимой частоте больших кровотечений (ОР 1,07; 95% ДИ 0,81–1,32) и ВЧК (ОР 0,74; 95% ДИ 0,31–1,75) [11].

Отдельным важным аспектом использования ОАК у пожилых пациентов с ФП является высокая распространенность у них почечной дисфункции. Каждому врачу известно, что зачастую даже при визуальном нормальном значении уровня креатинина сыворотки его расчетный клиренс у пожилых, особенно у женщин, особенно у лиц с низкой массой тела (а это важная особенность лиц старшего возраста), будет снижен. И это будет определять потенциально плохой прогноз не только в отношении повышенного риска развития кровотечения, но также в отношении высокой опасности любых серьезных сердечно-сосудистых заболеваний.

РИВАРОКСАБАН У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ И ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

При использовании ривароксабана у пожилых пациентов нужно обязательно помнить, что препарат хотя и метаболизируется преимущественно в печени, примерно 1/3 его выводится почками [12]. В свою очередь, умеренно сниженная почечная функция с клиренсом креатинина (КлКр) 49–30 мл/мин оказывается связана с повышением концентрации ривароксабана в крови на 25–30% [13]. Именно поэтому в исследовании ROCKET-AF, а затем и в рутинной клинической практике у пациентов со сниженным КлКр используется сниженная на 25% доза ривароксабана – 15 мг 1 раза в день.

Среди всех включенных в исследование ROCKET-AF пациентов доля тех, у кого был сниженный КлКр (30–49 мл/мин) составила почти 21% ($n = 2950$). Пациенты с сниженной почечной функцией были в среднем старше тех, у кого почечной дисфункции не было: 79 лет vs. 73 года. Применение ривароксабана в дозе 15 мг/сут по сравнению с варфарином у пациентов с почечной дисфункцией не имело статистически значимых различий ни в отношении развития тромбозомболических неблагоприятных событий (2,23 vs. 2,77 на 100 пациентов/год; ОР 0,84; 95% ДИ

0,57–1,23), ни в отношении развития больших или клинически значимых кровотечений (17,82 vs. 18,28 на 100 пациентов/год; ОР 0,98; 95% ДИ 0,84–1,14) у этих пациентов. При этом важно отметить, что применение ривароксабана у пациентов с умеренной почечной дисфункцией было ассоциировано с меньшей, чем на варфарине, частотой фатальных, то есть приводивших к смерти, кровотечений (0,28 vs. 0,74 на 100 пациентов/год; ОР 0,39; 95% ДИ 0,15–0,99; $p = 0,047$) [14].

В контексте проблемы почечной дисфункции у пациентов с ФП интересно рассмотреть результаты одного, хотя и ретроспективного, но довольно показательного анализа, в котором авторы оценивали связь использования различных ОАК с развитием признаков почечной недостаточности. За 2 года наблюдения использование ривароксабана по сравнению с варфарином было связано с уменьшением риска снижения КлКр на 30% и более, с риском увеличения уровня креатинина в 2 раза и с уменьшением риска развития острой почечной недостаточности. Схожие тенденции в этом исследовании были выявлены для дабигатрана, но не для апиксабана, хотя, конечно, ретроспективный характер этой работы не должен быть основанием для клинических решений [15]. Данные других подобных исследований подтверждают возможность использования ривароксабана у пожилых и очень пожилых пациентов [16–17].

Очевидная проблема пожилых пациентов – высокая степень коморбидности, то есть большое число различных сопутствующих заболеваний, которые требуют приема большого (иногда очень большого) числа медикаментов [18]. Нередко именно необходимость приема одновременно различных препаратов обуславливает высокую частоту медикаментозных осложнений, более выраженных у пожилых пациентов. Это касается также и развития геморрагических осложнений, частота которых значительно повышается при одновременном использовании нескольких лекарств. Данные дополнительного

анализа исследования ROCKET-AF показывают, что у пациентов, принимающих одновременно 5–9 медикаментов, риск больших кровотечений выше на 16%, а у тех, кто принимает более 10 препаратов одновременно – на 47% по сравнению с теми, кто принимает одновременно 4 и менее препарата [19]. При этом профиль безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином был значимо лучше в первую очередь у тех пациентов, которые принимали 4 и менее препарата одновременно (ОР 0,71; 95% ДИ, 0,52–0,95; $p = 0,0074$) [20].

Учитывая эту особенность, лечащие врачи в своей практической деятельности должны всячески способствовать уменьшению числа препаратов для своих пожилых пациентов. Этого удастся достичь несколькими способами: во-первых, стремлением к использованию комбинированных препаратов (poly-pill), во-вторых, неназначением (или своевременной отменой) медикаментов с недоказанной эффективностью.

Учитывая тот факт, что мы обсуждаем пожилых пациентов с ФП, стоит упомянуть, что они отличаются не только высоким риском инсульта (как минимум лишний балл по шкале CHA2DS2-VASc из-за возраста ≥ 75 лет), но и высоким риском коронарных осложнений. И на сегодняшний день по данным ряда мета-анализов, опубликованных в открытых источниках, ривароксабан показал снижение риска инфаркта миокарда и/или острого коронарного синдрома по сравнению с контролем [21–23].

В крупном метаанализе, включившем 28 рандомизированных клинических исследований новых пероральных антикоагулянтов – ривароксабана, апиксабана и дабигатрана, только ривароксабан показал статистически значимое снижение риска инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома на 22% (отношение рисков 0,78, 95%-й доверительный интервал 0,69–0,89, $p < 0,001$) в сравнении с различными препаратами контроля (ABK, АСК, НМГ, плацебо) [21–22].

ПРОБЛЕМЫ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФП

Важный аспект лечения пожилых пациентов с ФП состоит и в высокой встречаемости у этой подгруппы пациентов признаков когнитивных нарушений и проявлений деменции [24]. Насколько метаанализов крупных наблюдательных исследований показали, что именно наличие ФП у пожилых людей является важным фактором, определяющим развитие деменции и когнитивных нарушений. В одном из них почти у 78 тыс. пациентов наличие ФП было ассоциировано со значимым более высоким риском развития деменции на 42% [25], а в другом – у почти 86 тыс. пациентов ФП была связана с более высоким риском развития деменции на 40% [26].

Эти обстоятельства вынуждают с особой внимательностью относиться к лечению пожилых пациентов с ФП и к контролю их антикоагулянтной терапии. В это должны быть вовлечены не только врачи, но и медсестры, и близкие пациентов, и административные органы управления здравоохранением. При этом роль врача, конечно же, является ключевой, так как именно врач должен быть инициатором всех мер помощи, которые помогают пожилому пациенту в правильном лечении.

К этим мерам можно отнести следующие:

- тщательное и подробное объяснение как самому пациенту, так и его родственникам и близким необходимости строгой приверженности к антикоагулянтному лечению;
- предпочтительное использование ОАК, которые возможно принимать один раз в день (особенно при возможности сочетать их с другими препаратами однократного использования, особенно удобно использование календарного блистера);
- рекомендации использовать различные системы для напоминания о необходимости принять препарат в определенный день и в определенное время;

- вовлечение в контроль за лечением социальных работников и своевременное информирование служб социальной защиты о пожилых пациенте со сниженной когнитивной функцией, который принимает ОАК, для помощи в лечении пациента;

- информирование пациента и его близких о правилах, позволяющих избежать осложнений в случае пропуска приема того или иного ОАК или в случае приема лишней дозы препарата (рис.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий у пациента пожилого возраста является очень важной и актуальной проблемой, так как правильное лечение пожилых пациентов особенно сложно и требует комплексного подхода, который может обеспечить их защиту от ишемических осложнений,

РИСУНОК. Ошибки приема или дозирования НОАК и действия в случае ошибок (адаптировано из [20])

FIGURE. Mistakes in taking or dosing NOAC and measures in case of mistakes (adapted from [20])

Пропущен прием:	Пропущенная доза может быть принята до истечения 50% интервала дозирования: Прием 2 р/д: Принять пропущенную дозу в течение 6 часов после запланированного приема. В противном случае следует принять следующую запланированную дозу Прием 1 р/д: Принять пропущенную дозу в течение 12 часов после запланированного приема. В противном случае следует принять следующую запланированную дозу
Принята двойная доза:	Прием 2 р/д: Пропустить следующую запланированную дозу и возобновить прием 2 р/д через 24 часа Прием 1 р/д: Продолжать прием по обычной схеме
Пациент не уверен, принял ли препарат:	Прием 2 р/д: Продолжать прием по обычной схеме Прием 1 р/д: (принять еще одну дозу), затем продолжать прием по обычной схеме
Передозировка:	Рекомендуется госпитализация

сердечно-сосудистых событий и сохранение функции почек.

Правильный выбор антикоагулянта для пожилого пациента с фибрилляцией предсердий – довольно трудная задача. Многие имеющиеся данные различных клинических исследований, в которых изучался ривароксабан, показывают, что он может быть хорошим выбором именно для пожилых пациентов с ФП, особенно с учетом его профиля эффективности,

безопасности и приверженности пациентов к терапии.

Несколько анализов продемонстрировали связь ривароксабана со значительно меньшей частотой развития фатальных кровотечений по сравнению с варфарином.

Поступила/Received 15.04.2020

Поступила после рецензирования/Revised 29.04.2020

Принята в печать/Accepted 06.05.2020

PP-XAR-RU-0440–1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Díez-Villanueva P., Alfonso F. Atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2019;16(1):49–53. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.01.005.
2. Go A.S., Hylek E.M., Henault L.E., Selby J.V., Singer D.E. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285(18):2370–2375. doi: 10.1001/jama.285.18.2370.
3. Колбин А.С., Татарский Б.А., Бисерова И.Н., Загородникова К.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А., Белоусов Д.Ю. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия.* 2010;19(4):17–22. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12328/>
4. Kolbin A., Tatarsky B., Biserova I., Zagorodnikova K., Balykina Yu., Proskurin M., Belousov D. Socio-economic burden of atrial fibrillation in the Russian Federation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2010;19(4):17–22. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12328/>
5. Ansell J. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in the Very Elderly: Anticoagulant Therapy Is No Longer a Sin. *Journal of the American Heart Association.* 2017;6(7):e006864. doi: 10.1161/JAHA.117.006864.
6. Zathar Z., Karunatileke A., Fawzy A.M., Lip G.Y.H. Atrial Fibrillation in Older People: Concepts and Controversies. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:175. doi: 10.3389/fmed.2019.00175.
7. Chao T.F., Liu C.J., Lin Y.J., Chang S.L., Lo L.W., Hu Y.F. et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation – A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 2018;138(1):37–47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658.
8. Perera V., Bajorek B.V., Matthews S., Hilmer S.N. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age and Ageing.* 2009;38(2):156–162. doi: 10.1093/ageing/afn293.
9. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M., Piccini J.P., Lokhnygina Y., Patel M.R. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation.* 2014;130(2):138–146. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
10. Sharma M., Cornelius V.R., Patel J.P., Davies J.G., Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2015;132(3):194–204. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267.
11. Hanon O., Vidal J., Chaussade E., David J.P., Boulloche N., Vinsonneau U. et al. Direct oral anticoagulant rivaroxaban in very old and frail patients: A one-year prospective follow-up of a large-scale cohort (SAFIR-AC). Abstract session on ESC Congress 2019. Available at: <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2019/Atrial-fibrillation-from-drugs-to-ablation/195700-direct-oral-anticoagulant-rivaroxaban-in-very-old-and-frail-patients-a-one-year-prospective-follow-up-of-a-large-scale-cohort-safir-ac>.
12. Martinez B.K., Sood N.A., Bunz T.J., Coleman C.I. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(8). doi: 10.1161/JAHA.118.008643.

12. Kubitz D., Becka M., Voith B., Zuehlsdorf M., Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(4):412–421. doi: 10.1016/j.clpt.2005.06.011.
13. Kubitz D., Becka M., Mueck W., Halabi A., Maatouk H., Klause N. et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(5):703–712. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x.
14. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L., Nessel C.C. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011;32(19):2387–2394. doi: 10.1093/eurheartj/ehr342.
15. Yao X., Tangri N., Gersh B.J., Sangaralingham L.R., Shah N.D., Nath K.A., Noseworthy P.A. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(21):2621–2632. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
16. Bando S., Nishikado A., Hiura N., Ikeda S., Kakutani A., Yamamoto K. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in extreme elderly patients with atrial fibrillation: Analysis of the Shikoku Rivaroxaban Registry Trial (SRRT). *J Cardiol.* 2018;71(2):197–201. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.08.005.
17. Ikeda T., Camm A.J., Ogawa S., Kitazono T., Nakagawara J., Minematsu K. et al. Xarelto post-authorization safety & effectiveness study in Japanese patients with atrial fibrillation (XaPASS): an update and a comparison with XANTUS. *Circ J.* 2016;80:634.
18. Мальчикова С.В., Максимчук-Колобова Н.С., Казаковцева М.В. Влияние полиморбидности у пожилых больных с фибрилляцией предсердий на «стоимость болезни». *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019;12(3):191–199. doi: 10.17749/2070-4909.2019.12.3.191-199.
19. Piccini J.P., Hellkamp A.S., Washam J.B., Becker R.C., Breithardt G., Berkowitz S.D. et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2016;133(4):352–360. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018544.
20. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
21. Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large trials. *BMJ Open.* 2012;2(5):e001592. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001592.
22. Loke Y.K., Pradhan S., Yeong J.K., Kwok C.S. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):707–717. doi: 10.1111/bcp.12376.
23. Vimalasvaran K., Dockrill S.J., Gorog D.A. Role of rivaroxaban in the management of atrial fibrillation: insights from clinical practice. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:13–21. doi: 10.2147/VHRM.S134394.
24. Alonso A., de Larriva A.P.A. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline and Dementia. *Eur Cardiol Rev.* 2016;11(1):49–53. doi: 10.15420/scr.2016:13:2.
25. Santangeli P., Di Biase L., Bai R., Mohanty S., Pump A., Cereceda Brantes M. et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2012;9(11):1761–1768. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.07.026.
26. Kalantarian S., Stern T.A., Mansour M., Ruskin J.N. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;158(5 Pt 1):338–346. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.

Информация об авторе:

Эрлих Алексей Дмитриевич, д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»; 123001, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2; e-mail: alexey.erlikh@gmail.com

Information about the author:

Alexey D. Erlikh, Dr. of Sci. (Med.), Head of Cardiovascular Resuscitation and Intensive Care Unit, State Budget Institution of Health of the city of Moscow "City Clinical Hospital No 29 them. NE Bauman Moscow Health Department"; 2, Gospitalnaya Plushchad, Moscow, 123001, Russia; e-mail: alexey.erlikh@gmail.com



Оригинальная статья/Original article

Факторы риска венозных и артериальных тромбозов у молодых женщин вне беременности

Н.К. Вереина[✉], ORCID: 0000-0003-0678-4224, e-mail: vereinanata@yandex.ru

Т.В. Мовчан, ORCID: 0000-0003-3203-7791

В.С. Чулков, ORCID: 0000-0002-0952-6856

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить влияние факторов, независимо ассоциированных с артериальными и венозными тромбозами у женщин в возрасте 18–44 лет вне беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование по типу «случай – контроль» были включены 319 женщин: в группу «Случаи» вошли 134 пациентки с верифицированными артериальными и венозными тромбозами, в «Контроль» – 185 пациенток без тромбозов. **Критерии включения:** возраст 18–44 лет; наличие первого эпизода инструментально верифицированного артериального или венозного тромбоза; согласие на участие в исследовании. **Критерии исключения:** беременность, установленная акушером-гинекологом, на момент развития тромбоза и/или положительные результаты теста на бета-ХГЧ; послеродовой период до 6 недель на момент развития тромбоза; ментальные расстройства и психические заболевания, затрудняющие контакт. Всем женщинам осуществлялся клинический осмотр, сбор соматического и акушерского анамнеза, анализ медицинской документации, биохимическое исследование, тестирование на наследственные и приобретенные тромбофилии. Для количественной оценки независимых взаимосвязей факторов риска с тромботическими событиями использован метод множественной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В структуре преобладали венозные тромбозы (75%), артериальные тромбозы (25%) были преимущественно представлены ишемическими инсультами, инфаркт миокарда был у трех пациенток (2,2%). Наиболее частым триггером тромбоза являлось применение комбинированных гормональных контрацептивов в сочетании с другими провоцирующими факторами. У 23 женщин (17,2%) триггер тромбоза установить не удалось. В группе «Случаи» оказалась значимо выше доля женщин ≥ 40 лет; интенсивность курения; большая частота отягощенного семейного анамнеза по ВТЗО до 50 лет у родственников 1-й линии родства, дислипидемии, гиперфибриногенемии, коморбидности, наличия тромбофилий высокого риска. Независимыми факторами, ассоциированными с развитием артериальных и венозных тромбозов у молодых женщин, оказались: наличие заболеваний желчного пузыря (ОШ = 12,1, 95% ДИ 2,5–67,5), наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ = 10,2; 95% ДИ 3,6–29,1); уровень общего холестерина (ОШ = 7,7; 95% ДИ 4,4–13,5); болезни органов дыхания (ОШ = 3,7; 95% ДИ 1,0–11,5); применение комбинированных гормональных контрацептивов (ОШ = 3,4 ДИ 1,7–6,8); варикоз вен нижних конечностей (ОШ = 2,5; 95% ДИ 1,0–4,9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выделение наиболее важных факторов риска для артериальных и венозных тромбозов позволит расширить понимание единых патогенетических процессов тромбообразования в популяции женщин фертильного возраста и совершенствовать их персонализированное прогнозирование и раннюю профилактику.

Ключевые слова: факторы риска, артериальные тромбозы, венозный тромбозмболизм, женщины, молодой возраст

Для цитирования: Вереина Н.К., Мовчан Т.В., Чулков В.С. Факторы риска венозных и артериальных тромбозов у молодых женщин вне беременности. *Атеротромбоз*. 2020;(1):18–32. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-18-32.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk factors venous and arterial thrombosis in young women out of pregnancy

Natalya K. Vereina[✉], ORCID: 0000-0003-0678-4224, e-mail: vereinanata@yandex.ru

Tatiana V. Movchan, ORCID: 0000-0003-3203-7791

Vasily S. Chulkov, ORCID: 0000-0002-0952-6856

South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Absrtact

INTRODUCTION: to assess the influence of factors independently associated with arterial and venous thrombosis in women aged 18–44 years outside pregnancy.

MATERIAL AND METHODS. The case-control study included 319 women: the cases group included 134 patients with verified arterial and venous thrombosis, the control group included 185 patients without thrombosis. Inclusion criteria: age 18–44 years; the presence of the first episode of instrumentally verified arterial or venous thrombosis; consent to participate in the study. Exclusion criteria: pregnancy; the postpartum period up to 6 weeks at the time of thrombosis; mental disorders and mental illness. All women underwent clinical examination, collection of somatic and obstetric history, testing for biochemical parameters, hereditary and acquired thrombophilia. To quantify the independent relationships of risk factors with thrombotic events, the multiple logistic regression method was used.

RESULTS. In the group of cases, venous thrombosis was in 75% women, arterial thrombosis – in 25%. Ischemic strokes prevailed in the structure of arterial thrombosis. The most common trigger was the use of estrogen-progestin containing contraceptives in combination with other risk factors. In 23 cases (17.2%) the thrombosis were unprovoked. The proportion of women ≥ 40 years old, smoking intensity; family history of VTE in relatives up to 50 years of age, dyslipidemia, hyperfibrinogenemia, comorbidity, and the presence of thrombophilia met with a higher frequency in the group of cases. Independent factors associated with the development of arterial and venous thrombosis in young women were: the presence of diseases of the gallbladder (OR = 12.1 95% CI 2.5–67.5), cardiovascular diseases (OR = 10.2; 95% CI 3.6–29.1); total cholesterol level (OR = 7.7; 95% CI 4.4–13.5); respiratory diseases (OR = 3.7; 95% CI 1.0–11.5); the use of combined hormonal contraceptives (OR = 3.4; 95% CI 1.7–6.8); varicose veins of the lower extremities (OR = 2.5; 95% CI 1.0–4.9).

CONCLUSION. The identification of the most important risk factors for arterial and venous thrombosis will expand the understanding of the common pathogenetic way of thrombosis in a population of women of childbearing age and improve their personalized prognosis and early prevention.

Keywords: risk factors, arterial thrombosis, venous thromboembolism, women, young age

For citation: Vereina N.K., Movchan T.V., Chulkov V.S. Risk factors venous and arterial thrombosis in young women out of pregnancy. *Atherotrombоз = Atherothrombosis*. 2020;(1):18–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-18-32.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к проблеме тромбозов среди молодых женщин обусловлен как специфическими особенностями популяции (фертильный возраст, применение комбинированных гормональных контрацептивов (КГК), так и возрастающей распространенностью традиционных и новых, связанных с урбанизацией и изменением стиля жизни, факторов сердечно-сосудистого риска у лиц 18–44 лет [1–3]. Обычно проблема тромбозов у молодых женщин ассоциируется преимущественно с венозными тромбозомическими осложнениями (ВТЭО) [4]. По данным L.A. Heinemann et al., заболеваемость ВТЭО у молодых женщин составляет от 5 до 10 случаев на 10000 женщин-лет. Это превышает референсный диапазон (0,5 до 1 случаев на 10000 женщин-лет), который часто используется в качестве базового риска в исследованиях, оценивающих осложнения при применении КГК [4]. Распространенность артериальных тромбозов у молодых лиц в основном представлена сведениями о частоте ишемических

инсультов и инфарктов миокарда. Так, по сводным эпидемиологическим данным, представленным в обзоре J. Putaala, частота ишемического инсульта у лиц 15–45 лет за последние три десятилетия в среднем составляла от 3,4 до 21,7 на 100000 населения, имея тенденцию к росту [5]. При этом отмечены гендерные различия: по данным Helsinki Young Stroke Registry, включающем сведения о 1008 случаях ишемического инсульта у молодых лиц в возрасте от 20 до 35 лет, его частота у женщин превышала такую у мужчин [6]. Подобная тенденция наблюдается и при инфаркте миокарда. Абсолютная частота инфаркта миокарда у молодых женщин низкая. По результатам масштабного французского исследования A. Weill et al., обобщившего данные о 4945088 женщинах в возрасте 15–49 лет, даже при использовании КГК частота инфаркта миокарда составила всего 7 на 100000 женщин, ишемического инсульта – 19 на 10000 [7]. Вместе с тем в исследовании M. Izadnegahdar et al. при изучении 70628 случаев госпитализаций и 30-дневной летальности при инфаркте

миокарда в Канаде с 2001 по 2009 г. значимый прирост заболеваемости установлен только у женщин в группе до 55 лет (+1,7% в год; $p = 0,04$). В этой же группе чаще наблюдался летальный исход в сравнении с мужчинами, сопоставимыми по возрасту (ОШ – 1,61; 95% ДИ: 1,25–2,08 [8]). Очевидно, что несмотря на низкую частоту событий, каждый случай фатальной ТЭЛА, ишемического инсульта или инфаркта миокарда у молодой женщины имеет высокую социальную и клиническую значимость и имеет особенности профилактики и лечения [9–11].

Существует и другой аспект проблемы, связанный с долгосрочным прогнозом. С 90-х гг. XX в. по настоящее время Prandoni P. et al. активно разрабатывается теория о наличии общих факторов риска и взаимосвязи механизмов образования артериальных и венозных тромбозов, интегрально отражающих процессы активации системы гемостаза под влиянием инфекционных, иммунных, метаболических факторов, что имеет важное клиническое значение [12–16]. Например, было установлено, что наличие в анамнезе ВТЭО, особенно неспровоцированного, тесно связано с более быстрым прогрессированием атеросклероза и большей частотой ишемических событий в последующем [17]. В когортном исследовании Maino A. et al. подтверждена роль формирования протромботического статуса именно у молодых женщин в повышении риска рецидивов инфаркта миокарда и ишемического инсульта [18]. Оценка вклада факторов риска в вероятность развития тромбоза у молодых лиц, с учетом гендерных особенностей, представляется актуальной как с научной, так и с практической точки зрения. Ранняя модификация их патогенного воздействия, включая немедикаментозные и медикаментозные методы коррекции, может являться действенной мерой по улучшению жизненного прогноза [16].

Цель исследования. Оценить влияние факторов, независимо ассоциированных с

артериальными и венозными тромбозами, у женщин в возрасте 18–44 лет вне беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследуемая популяция: женщины, направленные на консультацию в городской отдел патологии гемостаза г. Челябинска в период с 2010 по 2020 г. *Тип исследования:* «случай – контроль». «Случаи» – женщины с развившимся венозным или артериальными тромбозами. «Контроль» – женщины без артериальных и венозных тромбозов, обратившиеся на этапе предгравидарной подготовки. *Метод выборки:* сплошной по мере обращения. *Критерии включения:* возраст 18–44 лет; наличие первого эпизода инструментально верифицированного артериального или венозного тромбоза; согласие на участие в исследовании. *Критерии исключения:* беременность, установленная акушером-гинекологом, на момент развития тромбоза и/или положительные результаты теста на бета-ХГЧ; послеродовой период до 6 недель на момент развития тромбоза; ментальные расстройства и психические заболевания, затрудняющие контакт. Тромботические осложнения на фоне беременности и в послеродовом периоде имеют ряд специфических факторов риска, поэтому не включались в настоящее исследование.

Всем женщинам осуществлялся клинический осмотр, сбор соматического и акушерского анамнеза, анализ медицинской документации, данных биохимического исследования с заполнением специально разработанной индивидуальной формы. Сравнение частоты факторов риска и наличия соматической патологии проводилось на момент манифестации первого эпизода тромбоза для группы «Случаи».

Лабораторное обследование в обеих группах включало тестирование на мутацию фактора V Лейден, мутацию в гене протромбина F II (20210 G/A) (ПЦР, амплификатор «Герцик»; реактивы «ДНК-технология»); активность антитромбина,

протеина С и S (коагулометр «Sysmax-560», реактивы «Siemens»); определение четырех критерияльных антифосфолипидных антител: волчаночный антикоагулянт (стандартизованный коагуляционный метод), антитела к кардиолипинам Ig M и Ig G, антитела к бета²-гликопротеину 1 (ИФА-анализатор – «Bio-Rad» 680, реактивы «Orgentec»). При выявлении антифосфолипидных антител проводилось повторное исследование не менее чем через 12 недель. Определение уровня антикоагулянтов проводилось не менее чем через 2 недели после завершения антикоагулянтной терапии. При установке дефицита антикоагулянтов требовалось получение результата ниже норматива не менее двух раз в отсутствии приема препаратов, способных влиять на результат (оральные контрацептивы, антикоагулянты).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; 2020). Данные в тексте после проверки на нормальность распределения и равенство дисперсий представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). Для оценки различий между двумя группами в количественных признаках при распределении, близком к нормальному, применяли t-критерий Стьюдента, в остальных случаях – непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными (процентами) частотами. Оценка межгрупповых различий по качественным признакам проводилась с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, при ожидаемых частотах менее 10 – с поправкой Йейтса, а при ожидаемых частотах менее 5 – с помощью точного двустороннего теста Фишера. Для количественной оценки независимых взаимосвязей факторов риска с тромботическими событиями использован метод множественной логистической регрессии. Для всех видов анализа

статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

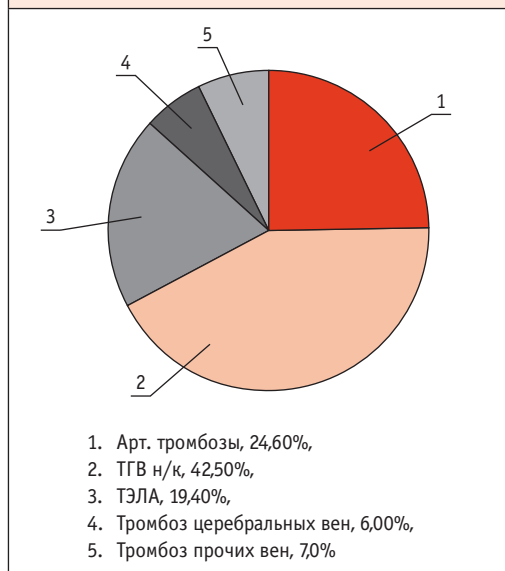
РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно критериям включения-исключения, в исследование было включено 319 пациенток. В основную группу («Случаи») вошли 134 пациентки (42%), в контрольную группу («Контроль») – 185 пациенток (58%). Структура тромбозов в основной группе представлена на *рис. 1*. Преобладали тромбозы венозной локализации – 100 случаев (74,6%), артериальные тромбозы – у 33 человек (24,6%), одна пациентка имела ТЭЛА в сочетании с тромбозом почечной артерии на фоне впоследствии установленного антифосфолипидного синдрома (АФС). В структуре венозных тромбозов у 57 (42,5%) пациенток был изолированный тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и в 26 случаях (19,5%) – ТГВ, осложненные тромбозом легочной артерии (ТЭЛА). Тромбоз церебральных вен и венозных синусов, представляющий особую группу, выявлен у восьми пациенток (6,0%). К венозным тромбозам прочих локализаций у девяти женщин (6,7%) отнесены тромбозы нижней полой вены, внутренней яремной вены, вен верхних конечностей, а также почечной вены. Имелось сочетание тромбоза нижней полой вены и почечной вены, подключичной вены и вен верхних конечностей.

Артериальные тромбозы были преимущественно ишемическими инсультами – 30 человек (22,4%), инфаркт миокарда выявлен у трех пациенток (2,2%).

Частота выявленных при активном расспросе триггеров тромбоза приведена в *табл. 1*. Из представленных данных видно, что наиболее частым фактором риска являлся прием КГК, содержащих эстрогеновый и гестагеновый компонент преимущественно в оральной форме, в двух случаях женщины использовали вагинальные кольца. Вместе с тем лишь у 55 из 99 человек КГК были единственным

РИСУНОК 1. Структура тромбозов в группе «Случаи» (n = 134)
FIGURE 1. The pattern of thrombosis in the Cases group (n = 134)



из установленных триггеров тромбоза. В остальных случаях они сочетались с приведенными в табл. 1 другими факторами риска. Ни у одной пациентки перед развитием тромбоза оценка риска и профилактика, согласно существующим рекомендациям [19], проведена не была. Провокационный фактор не удалось установить у 23 женщин (17,2%).

При сравнении групп оказалось, что средний возраст на момент развития тромбоза в группе «Случаи» составил $33,3 \pm 7,7$ лет; в группе «Контроль» – $31,8 \pm 6,1$ лет без значимых различий (табл. 1). Вместе с тем доля женщин ≥ 40 лет была выше в основной группе (31,3%) в сравнении с контрольной (31,3% vs 10,2%; $p < 0,05$). При сравнении семейного статуса оказалось, что в основной группе женщины чаще были замужем (82,2% vs 69,7% соответственно, $p < 0,05$). По социальному статусу в группе «Случаи» оказалось в 2,5 раза больше домохозяйек (10,1% vs 4%; без статистических

ТАБЛИЦА 1. Частота спровоцированных и неспровоцированных тромбозов в группе «Случаи» (n = 134)
TABLE 1. The incidence rates of provoked and unprovoked thrombosis in the Cases group (n = 134)

Провоцирующий фактор	n (%)
Спровоцированные тромбозы (всего)	111 (82,%)
Из них: прием комбинированных гормональных контрацептивов	99 (73,9%)
Хирургические вмешательства давностью до 1 месяца	11 (8,2%)
Постельный режим более 3-х суток	10 (7,5%)
Острая инфекция	9 (6,7%)
Длительный авиаперелет	7 (5,2%)
Иммобилизация конечности гипсовым лонгетом	6 (4,5%)
Прием глюкокортикостероидов	4 (3%)
Неспровоцированные (идиопатические) тромбозы	23 (17,2%)

различий) и меньше женщин, занятых физическим трудом на производстве и служащих (рабочие – 0,7% vs 3,4%; $p > 0,05$; служащие – 86,5% vs 95,4%; $p < 0,05$).

Об отягощенной наследственности по ВТЭО, развившихся у родственников 1-й линии родства в возрасте до 50 лет, чаще сообщали пациентки в группе «Случаи» – 16 человек (11,9%) – в сравнении с группой «Контроль» – 10 человек (5,4%), $p = 0,036$. Различий по частоте сообщений об артериальных тромбозах в семейном анамнезе для женщин до 65 лет и мужчин до 55 лет не получено.

Частота встречаемости ряда факторов сердечно-сосудистого риска в группах представлена в табл. 2.

Нами не выявлено различий по доле женщин с табакокурением, в обеих группах она составила около 15%, однако значение индекса «пачка-год» оказалось значимо выше в группе «Случаи» и составило 7,6 пачка/лет.

ТАБЛИЦА 2. Частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в исследуемых группах
TABLE 2. The frequency of risk factors for cardiovascular diseases in the study groups

Фактор риска	Группа «Случаи» n = 134	Группа «Контроль» n = 185	p
Курение	26 (14,1%)	30 (16,2%)	НД
Индекс курения «пачка-год»	7,63 ± 7,7	1,9 ± 1,8	0,005
Прием комбинированных гормональных контрацептивов (n, %)	99 (73,9%)	63 (34,1%)	< 0,001
Индекс массы тела (кг/м ²)	25,4 ± 5,9	23,7 ± 5,0	НД
Ожирение (индекс массы тела ≥30 кг/м ²) (n, %)	20 (10,8%)	19 (10,3%)	НД
Окружность талии (см)	79,8 ± 13,9	79,5 ± 13,8	НД
Глюкоза натощак в венозной крови (ммоль/л)	5,3 ± 1,14	5,1 ± 0,6	НД
Общий холестерин (ХС) (ммоль/л)	5,6 ± 1,7	4,8 ± 0,7	0,038
ХС липопротеидов высокой плотности (ммоль/л)	1,5 ± 0,6	1,9 ± 0,6	0,016
ХС липопротеидов низкой плотности (ммоль/л)	3,2 ± 1,4	2,7 ± 0,8	0,047
Триглицериды (ммоль/л)	1,6 ± 0,9	0,9 ± 0,4	0,000
Уровень фибриногена (г/л)	4,7 ± 1,3	3,9 ± 0,9	0,000

Доля женщин, использующих КГК, в основной группе на момент манифестации тромбоза в 2,2 раза превышала частоту их применения в контроле. По индексу массы тела (ИМТ) и окружности талии в нашей выборке также не выявлено различий, но в основной группе среднее значение ИМТ находилось в диапазоне избыточной массы (25,4 ± 5,9 кг/м²), тогда как в группе «Контроль» – в нормальных пределах. Уровень глюкозы натощак оказался

сравнимым. В основной группе выявлены более высокие уровни общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и более низкий уровень ХС липопротеидов высокой плотности в сравнении с контролем. В группе «Случаи» также выявлена гиперфибриногенемия, достоверно превышающая контрольные показатели.

Основные различия по сопутствующей соматической патологии представлены в табл. 3.

ТАБЛИЦА 3. Основные различия по частоте хронической соматической патологии в исследуемых группах
TABLE 3. The main differences in the incidence of chronic somatic pathology in the study groups

Заболевания, n (%)	Группа «Случаи», n = 134	Группа «Контроль», n = 185	p
Болезни органов дыхания	15 (11,2%)	9 (4,9%)	0,058
Болезни органов кровообращения	42 (31,3%)	8 (4,3%)	< 0,001
Болезни органов пищеварения	40 (29 %)	29 (15,7%)	0,004
Болезни мочевыделительной системы	18 (13,4%)	17 (9,2%)	НД
Болезни костно-мышечной и соединительной ткани	22 (16,4%)	10 (5,4%)	0,002
Наличие ≥2 хронических соматических заболеваний	84 (26,3%)	11 (3,4%)	< 0,001

ТАБЛИЦА 4. Основные различия по частоте тромбофилий в исследуемых группах
TABLE 4. The main differences in the incidence of thrombophilia in the study groups

Тромбофилии	Группа «Случаи», n = 134	Группа «Контроль», n = 185	p
Антифосфолипидный синдром – n (%)	10 (7,5%)	10 (5,4%)	НД
Дефицит антитромбина (активность менее 60%)	3 (2,2%)	0	0,04
Дефицит протеина С (активность менее 70%)	14 (10,4%)	6 (3,2%)	0,018
Дефицит протеина S (активность менее 60%)	1 (0,7%)	1 (0,5%)	НД
Мутация FV Лейден	9 (6,7%) (гомозиготы – 2 чел., гетерозиготы – 7 чел.)	1 (0,5%) (гетерозигота)	НД
Мутация в гене протромбина F II 20210A (только гетерозиготы) – 7	7 (5,2%) (только гетерозиготы)	6 (3,2%) (патологическая гомозигота – 1 чел., гетерозигота – 5 чел.)	НД
Всего указанных тромбофилий	44 (32,8%)	24 (20,0%)	< 0,001

При анализе распространенности среди изучаемой популяции сопутствующей соматической патологии выявлено, что в основной группе чаще встречаются болезни сердечно-сосудистой системы, пищеварения, опорно-двигательной системы. Нами не выявлено статистических различий в частоте заболеваний мочевыделительной системы, но в группе «Случаи» их было в 1,5 раза больше. По отдельным нозологическим формам было выявлено достоверное преобладание эссенциальной артериальной гипертензии (23,8% vs 4,9%; $p = 0,002$); варикоza вен нижних конечностей (52,2% vs 17,8%; $p = 0,01$), хронического калькулезного и бескаменного холецистита (29,9% vs 15,7%, $p = 0,002$); только в группе с тромбозами встречались ревматоидный артрит и диффузные заболевания соединительной ткани. Заболевания дыхательной системы (преимущественно хронический необструктивный бронхит и бронхиальная астма) и хронический пиелонефрит чаще встречались в группе «Случаи» без статистических различий. Два и более хронических заболевания женщины с тромбозами имели в 7,7 раза чаще в сравнении с контролем.

В молодом возрасте одним из важных факторов риска тромботических осложнений являются тромбофилии. В табл. 4 приведены данные о частоте выявления некоторых наиболее значимых наследственных и приобретенных тромбофилий. Частота антифосфолипидного синдрома (АФС), удовлетворяющего современным диагностическим критериям [20], в основной группе составила 7,5%, недостоверно превышая частоту в контрольной группе (5,4%), где наблюдался акушерский АФС. При этом циркуляция антифосфолипидных антител без полных критериев составила в основной группе 9%, в контроле – 6,5% без статистических различий. Достаточно редко встречались дефициты физиологических антикоагулянтов – антитромбина, протеинов С и S, преобладая в группе «Случаи». Мутация в гене фактора V Лейден выявлена у девяти человек (6,7%), протромбина FII 20210A – у семи (5,2%) женщин из основной группы.

Для количественной оценки независимых взаимосвязей изучаемых факторов с наличием артериальных и венозных тромбозов нами построена модель множественной логистической регрессии, где зависимой переменной

ТАБЛИЦА 5. Факторы, независимо ассоциированные с наличием артериальных и венозных тромбозов у женщин в возрасте 18–44 года (n = 134)
TABLE 5. Factors independently associated with the presence of arterial and venous thrombosis in women aged 18 to 44 years (n = 134)

Характеристика	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Наследственность,отягощенная по ВТЭО у родственников 1-й линии родства до 50 лет	1,24	0,6–2,6	0,56
Хронический холецистит	12,05	2,15–67,5	0,005
Сердечно-сосудистые заболевания	10,2	3,6–29,1	< 0,0001
Уровень общего холестерина (ммоль/л)	7,7	4,4–13,5	< 0,0001
Болезни органов дыхания	3,7	1,0–11,5	0,025
Прием комбинированных оральных контрацептивов	3,4	1,7–6,8	0,0004
Варикоз вен нижних конечностей	2,5	1,0–4,9	0,009

(p для модели в целом < 0,0001; Null model -2 Log Likelihood – 414,9)

являлось наличие или отсутствие тромбоза. Полученные данные представлены в табл. 5.

Площадь под кривой (AUC) для модели составила 0,9 с 95% ДИ 0,86–0,93; доля правильно предсказанных случаев 84,9%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время любое тромботическое событие следует рассматривать как результат индивидуальной совокупности генетических и приобретенных факторов риска. Важнейшими патогенетическими механизмами в реализации тромбоза являются эндотелиальная дисфункция, активация системы гемостаза и системный воспалительный ответ на инфекционные, иммунные, лекарственные, травматические триггеры. Индивидуальная выраженность ответа на комплекс данных воздействий в определенной степени зависит от строения и функционирования генов, контролирующих синтез факторов свертывания и противосвертывания [21]. Для оценки риска тромбоза важно наиболее полно выявить факторы риска, провести их категоризацию: провоцирующие или непровоцирующие, временные или постоянные, а также исследовать

выраженность тромботической готовности. Это имеет важное значение для определения тактики ведения и дальнейшего прогноза развития рецидива [22]. Дизайн нашего исследования «случай – контроль» не позволяет устанавливать причинно-следственные связи, но при выявлении значимых ассоциаций позволяет уточнить направление для дальнейшего клинического и научного поиска.

В структуре тромбозов у 134 женщин 18–44 лет вне беременности преобладали ВТЭО, что отражает эпидемиологическую ситуацию в популяции [3, 7, 10, 23]. Случаи сочетания венозных и артериальных тромбозов в течение короткого периода времени отмечены нами лишь при наличии АФС и в одном случае – криптогенного ишемического инсульта в сочетании с тромбозом венозных синусов. Лишь у 17,2% пациенток не удалось выявить триггерный фактор, у остальных пусковые факторы были широко известными: оперативные вмешательства, ограничение подвижности, прием гормональных препаратов. Необходимо отметить, что применение современных КГК с низкой дозой этинилэстрадиола и появление

новых типов эстрогенов позволило значительно снизить риск артериальных и венозных тромбозов [24]. По обобщенным данным эпидемиологических исследований, риск ВТЭО при использовании КГК варьирует в диапазоне 3–9/10000 человеко-лет, но при этом остается в 3–6 раз выше в сравнении с женщинами, не использующими гормональную терапию [7, 24–28]. Важно помнить, что в сочетании с другими факторами риск артериальных и венозных тромбозов на фоне использования эстроген-гестаген-содержащих препаратов может возрастать в десятки раз.

В обновленном международном руководстве по диагностике и лечению ТЭЛА от 2019 г. применение КГК отнесено к факторам умеренного риска ВТЭО (относительный риск – 2–9). Они находятся в одной группе с такими факторами, как рак, аутоиммунные заболевания, наличие центрального венозного катетера, наличие поверхностного тромбофлебита и др. [29]. В нашей работе ОШ для независимой ассоциации между развитием тромбоза и применением КГК у молодых женщин было 3,4; 95% ДИ 1,7–6,8. Лишь у 55 из 99 человек КГК были единственным из установленных триггеров тромбоза, в остальных случаях выявлена комбинация факторов риска. Это означает, что в ряде ситуаций (травма, иммобилизация, длительный авиаперелет), особенно требующих госпитализации молодой женщины, принимающей КГК, риск должен быть оценен с помощью стандартных шкал, модифицирован и, при наличии показаний, предупрежден с помощью немедикаментозных мероприятий и/или назначения профилактических доз антикоагулянтов [19]. Ни одна женщина с реализовавшимся тромбозом в нашем исследовании не получила адекватную тромбопрофилактику.

Связь между венозным и артериальным тромбозом может реализоваться через одно-временное воздействие на тромбоцитарное, коагуляционное звенья и противосвертывающую систему общих факторов риска (возраст,

ожирение, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена и др.) [12–16].

Доля женщин ≥ 40 лет была выше в основной группе в сравнении с контрольной (31,3% vs 10,2%; $p < 0,05$). В систематическом обзоре Previtali E. et al. обсуждается влияние возраста как общего фактора риска для артериальных и венозных тромбозов. Так, по обобщенным данным, по мере старения повышается концентрация в плазме коагуляционных факторов V, VII, VIII, IX, фибриногена, фактора Виллебранда, ответственного за процессы адгезии тромбоцитов к сосудистому эндотелию; замедляется фибринолиз, преимущественно за счет повышения в плазме ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1); увеличивается агрегационная активность тромбоцитов и снижается тромборезистентность эндотелия [14].

Доля курильщиц в обеих группах составила 14–16%, вместе с тем нами получены различия с контрольной группой не по факту, а по интенсивности курения, что согласуется с работой Bhat V.M. et al., также установившими дозозависимый эффект между числом выкуриваемых сигарет и развитием ишемического инсульта у молодых женщин [30]. Отсутствие значимых различий по такому признанному фактору риска, как избыточная масса тела и ожирение, окружность талии, возможно, обусловлено молодым возрастом женщин (в среднем он составил 31–33 года) и особенностями выборки.

Независимым предиктором тромбоэмболических, сердечно-сосудистых рисков являетсяотягощенный семейный анамнез с развитием преждевременного сердечно-сосудистого заболевания или осложнения у родственника первой линии родства до возраста 55 лет (мужчины) или 65 лет (женщины), или развитием ВТЭО до возраста 50 лет [31]. Ограничения исследования по типу «случай – контроль» связаны с оценкой частоты не самих событий, а частоты сообщений о них пациентками, ведущей

к информационному смещению (отсутствие достоверной информации, большая заинтересованность в распросе родственников в группе «Случаи»). Вместе с тем нами получена более высокая частота сообщений о случаях ВТЭО у родственников до 50 лет в группе женщин с тромбозами (11,9% vs 5,4%; $p = 0,036$), что необходимо обязательно учитывать при сборе анамнеза. При анализе данных принято решение сохранить характеристику по отягощенной наследственности по ВТЭО в модели, несмотря на отсутствие статистического значимого коэффициента, как клинически важную детерминанту, ОШ составило 1,24 с 95%, ДИ 0,6–2,6. С учетом молодого возраста у части пациенток родители могли еще не достигнуть возраста 50 лет на момент исследования.

Выявление высокой частоты дислипидемии у женщин с тромбозами согласуется с данными ряда исследований, которые привели к пилотным исследованиям по использованию статинов для профилактики ВТЭО [14, 32, 33]. В большинстве работ подчеркивается роль гипертриглицеридемии и снижения ХС в липопротеидах высокой плотности в ассоциации с ВТЭО. В нашем исследовании при достоверной разнице по ряду атерогенных сдвигов именно уровень общего холестерина оказался независимо ассоциирован с развитием тромбоза при проведении логистической регрессии (ОШ 7,7; 95% ДИ 4,4–13,5). Гиперфибриногенемия отражает повышенные гемостатические свойства фибринового сгустка, одновременно являясь маркером воспалительного ответа и гипервязкости крови. Кроме того, как известно, фибриноген участвует в формировании тромбоцитарной пробки, присоединяясь к мембранным гликопротеиновым рецепторам IIb/IIIa на поверхности активированных тромбоцитов. Среднее значение фибриногена в основной группе ($4,7 \pm 1,3$ г/л) не только превышало показатели в контроле, но и выходило за пределы общепринятого норматива. Возможное объяснение этому

факту – в более высокой частоте хронической соматической патологии. Так, наличие коморбидности в группе «Случаи» зарегистрировано у 26,3% пациенток в сравнении с 3,4% у женщин без тромбозов ($p < 0,05$).

В структуре соматической патологии значимое место болезней сердечно-сосудистой системы ожидаемо: как минимум артериальная гипертензия связана преимущественно с артериальными, варикоз вен нижних конечностей – с венозными тромбозами. Женщин с пороками сердца и нарушениями ритма, повышающими риск тромбозомболических осложнений, в нашей выборке не было. Интересными, на наш взгляд, в модели оказались независимые связи тромбозов с болезнями органов дыхания. Наиболее вероятно, это косвенно отражает не факт, а именно интенсивность воздействия курения и дыхательных поллютантов в атмосферном воздухе. Как показали недавние исследования, микрочастицы, содержащие оксиды углерода, азота, серы, способны оказывать повреждающее действие на эндотелий [34]. Кроме того, через систему провоспалительных цитокинов, повышение концентрации гомоцистеина, особенно на фоне курения, они способствуют формированию гиперкоагуляционного состояния с повышением риска и венозных тромбозов [35]. Более высокая частота хронического холецистита и желчнокаменной болезни в основной группе может быть отражением нарушения обмена холестерина. В нашем исследовании 73,4% пациенток в группе «Случаи» принимали комбинированные гормональные контрацептивы. Связь между использованием КГК и повышением литогенности желчи была установлена довольно давно. Она объясняется как способностью эстрогенов повышать синтез холестерина и содержание его в желчи, так и снижением моторики желчного пузыря и желчевыводящих путей под влиянием гестагенового компонента [34].

Врожденные тромбофилии, как известно, являются редким, но значимым фактором

риска преимущественно ВТЭО, в меньшей степени увеличивая риск артериальных тромбозов [14]. Вместе с тем АФС является доказанной причиной повышения общего тромбофического риска. Частота тромбофилий высокого риска в целом в группе «Случаи» составила 32,8% против 20% в контрольной группе ($p < 0,05$). Особенностью контрольной группы в нашем исследовании являлось то, что эти женщины направлялись в городской отдел патологии гемостаза на этапе планирования беременности, как правило, в связи с отягощенным акушерским анамнезом. Как известно, в ряде случаев в основе плацента-ассоциированных осложнений могут лежать врожденные и приобретенные тромбофилии, поэтому частота АФС и наследственных тромбофилий в этой группе оказалась выше, чем в общей популяции [35], что не позволило нам достичь более демонстративных различий.

В целом понимание общих патогенетических путей развития артериальных и венозных тромбозов у молодых имеет важный клинический аспект в плане раннего активного внедрения мероприятий по изменению образа жизни и общих медикаментозных подходов в группах высокого риска (гиполипидемические, антитромботические средства), которые в настоящее время являются предметом широкого изучения [1, 14, 16].

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частым триггером венозных и артериальных тромбозов у женщин 18–44 лет

являлось применение комбинированных гормональных контрацептивов в сочетании с другими провоцирующими факторами. В 17,2% случаев тромбозы были неспровоцированными.

2. У молодых женщин с реализовавшимися тромбозами оказались значимо выше: доля пациенток ≥ 40 лет; интенсивность курения; частота сообщений об отягощенном семейном анамнезе по ВТЭО до 50 лет у родственников 1-й линии родства; частота выявления дислипидемии, гиперфибриногенемии, коморбидности, тромбофилий высокого риска.

3. Наиболее важными факторами, независимо ассоциированными с тромбофическим риском, в изучаемой популяции являлись: наличие сердечно-сосудистой патологии, болезни органов дыхания, желчнокаменная болезнь и хронический некалькулезный холецистит, прием комбинированных гормональных контрацептивов, уровень общего холестерина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделение общих факторов риска для артериальных и венозных тромбозов позволит расширить понимание единых патогенетических процессов тромбообразования в популяции женщин фертильного возраста и совершенствовать их персонализированное прогнозирование и долгосрочную профилактику.

Поступила/Received 06.05.2020

Поступила после рецензирования/Revised 20.05.2020

Принята в печать/Accepted 21.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Чучалин А.Г. (ред.). *Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития*. М.: 2014. 112 с. Режим доступа: [https://minzdrav.midural.ru/](https://minzdrav.midural.ru/uploads/document/1896/dispensernoe-nablyudenie-bolnyh-hniz-sa-chuchalin.pdf)

[uploads/document/1896/dispensernoe-nablyudenie-bolnyh-hniz-sa-chuchalin.pdf](https://minzdrav.midural.ru/uploads/document/1896/dispensernoe-nablyudenie-bolnyh-hniz-sa-chuchalin.pdf).

2. Воевода М.И., Ковалькова Н.А., Рагино Ю.А., Травникова Н.Ю., Денисова Д.В. Распространенность метаболического синдрома у жителей Новосибирска в возрасте от 25 до 45 лет. *Терапевтический архив*. 2016;88(10):51–56. doi: 10.17116/terarkh2016881051-56.

3. Eichinger S., Evers J.L.H., Glasier A., La Vecchia C., Martinelli I., Skouby S. et al. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Human Reproduction Update*. 2013;19(5):471–482. doi: 10.1093/humupd/dmt028.
4. Heinemann L.A., Dinger J.C. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception*. 2007;75(5):328–336. doi: 10.1016/j.contraception.2006.12.018.
5. Putaala J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *European Stroke Journal*. 2016;1(1):28–40. doi: 10.1177/2396987316629860.
6. Putaala J., Antti J., Metso A.J., Metso T.M., Konkola N., Kraemer Y. et al. Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-Ever Ischemic Stroke. The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195–1203. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529883.
7. Weill A., Dalichamp M., Raguideau F., Ricordeau Ph., Blotire P.-O., Rudant J. et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016;353. doi: 10.1136/bmj.i2002.
8. Izadnegahdar M., Singer J., Lee M.K., Gao M., Thompson C.R., Kopec J., Humphries K.H. Do younger women fare worse? Sex differences in acute myocardial infarction hospitalization and early mortality rates over ten years. *J Women's Health*. 2014;23(1):10–17. doi: 10.1089/jwh.2013.4507.
9. Chandrasekhar J., Gill A., Mehran R. Acute myocardial infarction in young women: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2018;10:267–284. doi: 10.2147/IJWH.S107371.
10. Lacruz B., Tiberio G., Latorre A., Villalba J.C., Bikdeli B., Hirmerova J. et al. RIETE Investigators Venous thromboembolism in young adults: Findings from the RIETE registry. *Eur J Intern Med*. 2019;63:27–33. doi: 10.1016/j.ejim.2019.02.007.
11. Wendelboe A.M., Raskob G.E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circulation Research*. 2016;118(9):1340–1347. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
12. Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A., Cuppini S., Villalta S., Carta M. et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1–7. doi: 10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001.
13. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: Two aspects of the same disease? *Clinical Epidemiology*. 2009;2009(1):1–6. doi: 10.2147/ceps.4780.
14. Previtali E., Bucciarelli P., Passamonti S.M., Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9(2):120–138. doi: 10.2450/2010.0066-10.
15. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: is there a link? In: Islam M. (ed.) *Thrombosis and Embolism: From Research to Clinical Practice*. 2016, pp. 273–283. doi: 10.1007/5584_2016_121.
16. Prandoni P. Is there a link between venous and arterial thrombosis? A reappraisal. *Int Emerg Med*. 2020;15(1):33–36. doi: 10.1007/s11739-019-02238-6.
17. Lind C., Flinterman L.E., Enga K.F., Severinsen M.T., Kristensen S.R., Braekkan S.K., Mathiesen E.B. Impact of incident venous thromboembolism on risk of arterial thrombotic diseases. *Circulation*. 2014;129(8):855–863. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004168.
18. Maino A., Algra A., Peyvandi F., Rosendaal F.R., Siegerink B. Hypercoagulability and the risk of recurrence in young women with myocardial infarction or ischaemic stroke: a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:55. doi: 10.1186/s12872-019-1040-4.
19. Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П., Баринов В.Е., Бицадзе В.О., Бодыхов М.К. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4–2):1–52. Режим доступа: <https://docplayer.ru/65249323-Rossiyskie-klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-venoznyh-tromboembolicheskikh-oslozheniy-vteo.html>.
20. Myakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
21. Rosendaal F.R. Venous thromboembolism: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology. Am Soc Hematol. Education Program*. 2005;1:1–12. doi: 10.1182/asheducation-2005.1.1.
22. Kearon C., Ageno W., Cannegieter S.C., Cosmi B., Geersing G.J., Kyrle P.A. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(7):1480–1483. doi: 10.1111/jth.13336.
23. Millett E.R.C., Peters S.A.E., Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction:

- cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*. 2018;363:k4247. doi: 10.1136/bmj.k4247.
24. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. 5th ed. Geneva: WHO; 2015. 267 p. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/
 25. Dragoman M.V., Tepper N.K., Fu R., Curtis K.M., Chou R., Gaffield M.E. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141(3):287–294. doi: 10.1002/ijgo.12455.
 26. Lidegaard O., Lokkegaard E., Svendsen A.L., Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890. doi: 10.1136/bmj.b2890.
 27. Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M., Stijnen T., Algra A., Dekkers O.M. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015(8):CD011054. doi: 10.1002/14651858.CD011054.pub2.
 28. Lidegaard O., Lokkegaard E., Jensen A., Skovlund C.W., Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med*. 2012;366:2257–2266. doi: 10.1056/NEJMoa1111840.
 29. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.-A., Harjola V.-P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
 30. Bhat V.M., Cole J.W., Sorkin J.D., Wozniak M.A., Malarcher A.M., Giles W.H. et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke*. 2008;39(9):2439–2443. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510073.
 31. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N.R. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *Jama*. 2007;297(6):611–619. doi: 10.1001/jama.297.6.611.
 32. Deguchi H., Pecheniuk N.M., Elias D.J., Averell P.M., Griffin J.H. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation*. 2005;112:893–899. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.521344.
 33. Ray J. Dyslipidemia, statins and venous thromboembolism: a potential risk factor and a potential treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9(5):378–384. doi: 10.1097/00063198-200309000-00007.
 34. Ruckerl R., Ibalde-Mulli A., Koenig W., Woelke G., Cyrys J., Heinrich J. et al. Air pollution and markers of inflammation and coagulation in patients with coronary heart disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(4):432–441. doi: 10.1164/rccm.200507-1123OC.
 35. Baccarelli A., Martinelli I., Zanoletti A., Grillo P., Hou L.F., Bertazzi P.A. et al. Exposure to particulate air pollution and risk of deep vein thrombosis. *Arch Int Med*. 2008;168(9):920–927. doi: 10.1001/archinte.168.9.920.

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Chuchalin A.G. (eds.). *Regular medical checkup of patients with chronic noncommunicable diseases and high-risk patients*. Moscow; 2014. 112 p. (In Russ.) Available at: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/document/1896/dispenser-noe-nablyudenie-bolnyh-hniz-sa-chuchalin.pdf>.
2. Voevoda M.I., Kovalkova N.A., Ragino Yu.I., Travnikova N.Yu., Denisova D.V. Prevalence of metabolic syndrome in 25–45-years-old Novosibirsk dwellers. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2016;88(10):51–56. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2016881051-56.
3. ESHRE Capri Workshop Group; Eichinger S., Evers J.L.H., Glasier A., La Vecchia C., Martinelli I., Skouby S. et al. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Human Reproduction Update*. 2013;19(5):471–482. doi: 10.1093/humupd/dmt028.
4. Heinemann L.A., Dinger J.C. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception*. 2007;75(5):328–336. doi: 10.1016/j.contraception.2006.12.018.
5. Putaala J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *European Stroke Journal*. 2016;1(1):28–40. doi: 10.1177/2396987316629860.
6. Putaala J., Antti J., Metso A.J., Metso T.M., Konkola N., Kraemer Y. et al. Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-

- Ever Ischemic Stroke. The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195–1203. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529883.
7. Weill A., Dalichampt M., Raguideau F., Ricordeau Ph., Blotire P.-O., Rudant J. et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016;353. doi: 10.1136/bmj.i2002.
8. Izadnegahdar M., Singer J., Lee M.K., Gao M., Thompson C.R., Kopec J., Humphries K.H. Do younger women fare worse? Sex differences in acute myocardial infarction hospitalization and early mortality rates over ten years. *J Women's Health*. 2014;23(1):10–17. doi: 10.1089/jwh.2013.4507.
9. Chandrasekhar J., Gill A., Mehran R. Acute myocardial infarction in young women: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2018;10:267–284. doi: 10.2147/IJWH.S107371.
10. Lacruz B., Tiberio G., Latorre A., Villalba J.C., Bikdeli B., Hirmerova J. et al. RIETE Investigators Venous thromboembolism in young adults: Findings from the RIETE registry. *Eur J Intern Med*. 2019;63:27–33. doi: 10.1016/j.ejim.2019.02.007.
11. Wendelboe A.M., Raskob G.E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circulation Research*. 2016;118(9):1340–1347. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
12. Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A., Cuppini S., Villalta S., Carta M. et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1–7. doi: 10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001.
13. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: Two aspects of the same disease? *Clinical Epidemiology*. 2009;2009(1):1–6. doi: 10.2147/ceps.4780.
14. Previtali E., Bucciarelli P., Passamonti S.M., Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9(2):120–138. doi: 10.2450/2010.0066-10.
15. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: is there a link? In: Islam M. (ed.) *Thrombosis and Embolism: From Research to Clinical Practice*. 2016, pp. 273–283. doi: 10.1007/5584_2016_121.
16. Prandoni P. Is there a link between venous and arterial thrombosis? A reappraisal. *Int Emerg Med*. 2020;15(1):33–36. doi: 10.1007/s11739-019-02238-6.
17. Lind C., Flinterman L.E., Enga K.F., Severinsen M.T., Kristensen S.R., Braekkan S.K., Mathiesen E.B. Impact of incident venous thromboembolism on risk of arterial thrombotic diseases. *Circulation*. 2014;129(8):855–863. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004168.
18. Maino A., Algra A., Peyvandi F., Rosendaal F.R., Siegerink B. Hypercoagulability and the risk of recurrence in young women with myocardial infarction or ischaemic stroke: a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:55. doi: 10.1186/s12872-019-1040-4.
19. Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P., Barinov V.E., Bitsadze V.O., Bodykhov M.K. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologiya = Flebologiya. Journal of Venous Disorders*. 2015;9(4–2):1–52. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/65249323-Rossiyskie-klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-venoznyh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy-vteo.html>.
20. Myakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
21. Rosendaal F.R. Venous thromboembolism: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology. Am Soc Hematol. Education Program*. 2005;1:1–12. doi: 10.1182/asheducation-2005.1.1.
22. Kearon C., Ageno W., Cannegieter S.C., Cosmi B., Geersing G.J., Kyrle P.A. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(7):1480–1483. doi: 10.1111/jth.13336.
23. Millett E.R.C., Peters S.A.E., Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*. 2018;363:k4247. doi: 10.1136/bmj.k4247.
24. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. 5th ed. Geneva: WHO; 2015. 267 p. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/
25. Dragoman M.V., Tepper N.K., Fu R., Curtis K.M., Chou R., Gaffield M.E. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141(3):287–294. doi: 10.1002/ijgo.12455.
26. Lidegaard O., Lokkegaard E., Svendsen A.L., Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890. doi: 10.1136/bmj.b2890.

27. Roach R.E., Helmerhorst F.M., Lijfering W.M., Stijnen T., Algra A., Dekkers O.M. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015(8):CD011054. doi: 10.1002/14651858.CD011054.pub2.
28. Lidegaard O., Lokkegaard E., Jensen A., Skovlund C.W., Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med.* 2012;366:2257–2266. doi: 10.1056/NEJMoa1111840.
29. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.-A., Harjola V.-P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
30. Bhat V.M., Cole J.W., Sorkin J.D., Wozniak M.A., Malarcher A.M., Giles W.H. et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke.* 2008;39(9):2439–2443. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510073.
31. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N.R. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *Jama.* 2007;297(6):611–619. doi: 10.1001/jama.297.6.611.
32. Deguchi H., Pecheniuk N.M., Elias D.J., Averell P.M., Griffin J.H. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation.* 2005;112:893–899. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.521344.
33. Ray J. Dyslipidemia, statins and venous thromboembolism: a potential risk factor and a potential treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2003;9(5):378–384. doi: 10.1097/00063198-200309000-00007.
34. Ruckerl R., Ibaldo-Mulli A., Koenig W., Woelke G., Cyrys J., Heinrich J. et al. Air pollution and markers of inflammation and coagulation in patients with coronary heart disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(4):432–441. doi: 10.1164/rccm.200507-1123OC.
35. Baccarelli A., Martinelli I., Zanobetti A., Grillo P., Hou L.F., Bertazzi P.A. et al. Exposure to particulate air pollution and risk of deep vein thrombosis. *Arch Int Med.* 2008;168(9):920–927. doi: 10.1001/archinte.168.9.920.

Информация об авторах:

Вереина Наталья Константиновна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; SCOPUS: 55246033500; e-mail: vereinanata@yandex.ru

Мовчан Татьяна Владимировна, аспирант кафедры факультетской терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Чулков Василий Сергеевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; SCOPUS: 55246314800

Information about the authors:

Natalya K. Vereina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Intermediate Level Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; SCOPUS: 55246033500; e-mail: vereinanata@yandex.ru

Tatiana V. Movchan, graduated student of the department of faculty therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Vasily S. Chulkov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Intermediate Level Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; SCOPUS: 55246314800



Управление риском развития ишемических событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа

О.Л. Барбараш, ORCID: 0000-0002-4642-3610; e-mail: Olb61@mail.ru

В.В. Кашталап[✉], ORCID: 0000-0003-3729-616X; e-mail: v_kash@mail.ru

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Резюме

В обзорной статье представлены современные данные о распространенности мультифокального атеросклероза (МФА), сахарного диабета (СД) 2-го типа у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Обозначены существующие подходы к оценке и управлению высоким риском ишемических событий у таких пациентов. На основании результатов проведенных клинических исследований выделены основные позиции по профилактике риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сочетанием МФА и СД 2-го типа. Представлены результаты исследования COMPASS по применению комбинации ривароксана 2,5 мг два раза в день и низкой дозы ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС и/или МФА, что сопровождается значимым снижением риска сердечно-сосудистых событий. Такой подход продемонстрировал закономерное увеличение риска больших кровотечений, но в основном в первый год лечения и без значительного последующего повышения. При этом в группе комбинированной терапии ривароксаном и АСК не отмечалось повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений – фатальных, внутримозговых и в критически важные органы, в сравнении с группой монотерапии АСК. Эти два факта свидетельствуют о вполне приемлемом уровне геморрагического риска для трансляции в реальную клиническую практику. Возможности управления геморрагическим риском рассматривались в ходе проведения исследования COMPASS путем назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП) пациентам. Представлены данные субанализа исследования COMPASS по оценке эффективности и безопасности комбинированной анти тромботической терапии у пациентов с ИБС и/или МФА и СД 2-го типа, которые показали возможность использования такого подхода к ведению пациентов в рутинной клинической практике. Больные с очень высоким риском развития ишемических событий – с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом, а также с сахарным диабетом 2-го типа – особенно нуждаются в улучшении подходов к анти тромботической терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, мультифокальный атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, прогноз, ривароксан

Для цитирования: Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Управление риском развития ишемических событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа. *Атеротромбоз*. 2020;(1):34–44. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-34-44.

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке АО «Байер». Поддержка не повлияла на результаты исследования.

Management of ischemic risk events in patients with multifocal atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus

Olga L. Barbarash, ORCID: 0000-0002-4642-3610; e-mail: Olb61@mail.ru

Vasily V. Kashtalap[✉], ORCID: 0000-0003-3729-616X; e-mail: v_kash@mail.ru

Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovyi Bulvar, Kemerovo, 650002, Russia

Abstract

The review article presents current positions about prevalence of multifocal atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus in patients with coronary artery disease (CAD). Existing approaches to the assessment and management of high risk of ischemic events in such patients are identified. Based on the results of clinical trials, the main positions have been identified on risk prevention of cardiovascular complications in patients with combination of multifocal atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. The results of the COMPASS study on the use of a combination of rivaroxaban 2.5 mg twice a day and a low dose of acetylsalicylic acid in patients with CAD and/or multifocal atherosclerosis are presented, which is accompanied by a significant reduction in the risk of cardiovascular events. This approach demonstrated a increase in the risk of massive bleedings, but mainly in the first year of treatment and without significant subsequent increase. At the same time, in the group of combination therapy rivaroxaban and acetylsalicylic acid there was no increase in the frequency of the most severe bleeding - fatal, intracranial and

into the critical organs, compared to the group of monotherapy of acetylsalicylic acid. These two facts show a perfectly acceptable level of hemorrhagic risk for translation into real clinical practice. Hemorrhagic risk management capabilities were considered in a COMPASS study by prescribing proton pump inhibitors to patients. The data on the COMPASS sub-analysis on evaluation of effectiveness and safety of combined antithrombotic therapy in patients with CAD and/or multifocal atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus are presented. They showed the possibility of usage such approach in patient management in routine clinical practice. Patients with very high risk of ischemic events: ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis, as well as type 2 diabetes mellitus, particularly need to improve approaches to antithrombotic therapy.

Keywords: coronary artery disease, multifocal atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, prognosis, rivaroxaban

For citation: Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Management of ischemic risk events in patients with multifocal atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(1):34–44. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-34-44.

Conflict of interest: The article was prepared with the support of Bayer AG. Support did not affect the study results.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что многосудистый атеросклероз, так же как и нарушения углеводного обмена, являются факторами, негативно влияющими на продолжительность жизни пациентов. При этом совместное присутствие этих факторов у пациента может потенцировать неблагоприятные прогностические эффекты каждого из них.

Цель обзора: представить актуальные данные клинических исследований о содержательных негативных прогностических эффектах мультифокального атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа, а также о возможностях их медикаментозной коррекции с помощью комбинированной терапии ацетилсалициловой кислотой и ривароксабаном.

МАТЕРИАЛ ОБЗОРА

Не вызывает сомнения факт ассоциации симптомного и асимптомного мультифокального атеросклероза (МФА) с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий [1]. Наличие у пациентов с МФА сахарного диабета (СД) 2-го типа является дополнительным маркером высокого риска [2]. Нарушения углеводного обмена, с одной стороны, потенцируют увеличение частоты развития МФА, а также тяжесть и распространенность его поражения, с другой, самостоятельно повышают риск неблагоприятного исхода. Так, по данным исследования Сумина А.Н. [3], у пациентов с ИБС без нарушений углеводного обмена частота выявления

МФА составляет 33,1%, а при СД 2-го типа – 46,1%. В исследовании BARI 2D [4] установлено, что продолжительность заболевания СД 2-го типа 20 лет и более была связана с большей вероятностью выявления низкого значения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) < 0,9 (ОР 1,54; 95% ДИ 1,04–2,26) как инструментального проявления периферического атеросклероза. Кроме того, у пациентов с СД 2-го типа и ИБС наличие клинических и инструментальных проявлений МФА является независимым предиктором наступления сердечно-сосудистых событий [5, 6].

Даже у пациентов после реваскуляризации миокарда наличие СД 2-го типа [7] и МФА [8] ассоциируется с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом.

Результаты трехлетнего наблюдения за российской популяцией в регистре REACH (Reduction in Atherothrombosis for Continued Health) позволили прийти к выводу о том, что с увеличением количества вовлеченных сосудистых бассейнов прогноз пациента ухудшается. У пациентов с односудистым поражением неблагоприятные сердечно-сосудистые события развились в 34,1% случаев, с поражением двух бассейнов – 40,8%, а трех магистральных бассейнов – 83,5% случаев [9].

Известно, что наличие у пациентов с атеросклерозом СД 2-го типа повышает риск развития сердечно-сосудистых событий в 1,7 раза при односудистом поражении, а при наличии

МФА – уже в 2,8 раза [10]. Еще одним доказательством неблагоприятных эффектов СД 2-го типа на течение МФА у пациентов с ИБС являются результаты исследования Banerjee S. et al. [11]. Ими было показано, что у пациентов с ИБС и атеросклерозом сосудов нижних конечностей наличие СД 2-го типа повышает вероятность реализации сосудистых событий в 5,97 раза (95% ДИ 3,68–9,68), в то время как у пациентов без СД ОР составлял 3,44 (ДИ 2,04–5,79). Различия между группами по частоте сосудистых событий в зависимости от наличия СД были значимыми ($p = 0,0001$).

Несмотря на значительный прогресс в теоретическом и практическом понимании обсуждаемой проблемы, необходимо отметить ряд нерешенных и спорных аспектов. Во-первых, до сих пор в литературе представлены разноплановые подходы к выявлению МФА, что предопределяет разнообразие анализируемых показателей по частоте его диагностики [12]. Представленные в рекомендациях ESC [13] алгоритмы выявления МФА, с оценкой ЛПИ с учетом простоты, экономической и технической доступности, должны стать инструментом для выявления МФА в клинической практике и анализа. Чтобы определить ЛПИ, врач должен измерить артериальное давление (АД) пациента на ногах (на уровне лодыжек) и на руках (на уровне плеча). Математическое отношение этих двух значений и дает показатель ЛПИ: $\text{АД (на уровне лодыжки)} / \text{АД (на уровне плеча)}$. Для расчета ЛПИ всегда берется величина максимального АД на руках. В норме систолическое АД в области лодыжки чуть выше, чем на плече. Однако если систолическое АД в области лодыжек ниже, чем в области плеча, причиной этого перепада артериального давления является обструктивное поражение аорты или артерий нижних конечностей. В 98% случаев обструкцию вызывает атеросклеротический процесс, остальные причины (например, тромбангиит) встречаются гораздо реже. Для определения ЛПИ врач может

использовать тонометр или ультразвуковой аппарат. ЛПИ не позволяет определить локализацию пораженной артерии, и его измерение не заменяет такие виды диагностики, как дуплексное сканирование и ангиографию. Поэтому с помощью только одного ЛПИ невозможно установить точный диагноз. Для определения атеросклеротического поражения сонных артерий (брахиоцефальный бассейн, БЦА) традиционно в качестве скринингового метода используется аускультация фонендоскопом, а затем проведение ультразвукового исследования. Тем не менее кажущаяся простота алгоритмов не приводит к их неукоснительному соблюдению практикующими специалистами. Выявляемость МФА на амбулаторном этапе продолжает оставаться крайне низкой, даже при наличии клинических признаков заболевания, не говоря о бессимптомных формах [14].

Ситуация с выявлением СД 2-го типа в амбулаторной практике также далека от решения. Несмотря на существующие рутинные методы выявления нарушений углеводного обмена, в том числе СД, до сих пор эта патология выявляется на поздних стадиях (при наличии манифестирующих осложнений). Это утверждение иллюстрируют данные российского регистра NATION [15], а также результаты многочисленных исследований среди пациентов, направляемых на коронарные вмешательства, где выявление ранее недиагностированного СД было обычным явлением [16, 17].

Следует также сделать акцент на важности оценки поражения периферических артерий и СД у пациентов с уже установленным диагнозом ИБС. Выявление как МФА, так и СД у пациентов с ИБС постулирует необходимость выбора корректной этапности, сроков и методов реваскуляризации пораженных сосудистых бассейнов [18]. Наконец, выявление дополнительных факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с атеросклерозом актуализирует проблему коррекции резидуального риска сердечно-сосудистых

осложнений [19]. Сочетание МФА и СД у пациентов позволяет автоматически отнести их в группу наиболее высокого риска и обосновать агрессивный подход к управлению рисками будущих ишемических событий.

Увеличение риска развития сердечно-сосудистых событий, в том числе смерти у больных с сочетанием ИБС, МФА и СД 2-го типа, является закономерным следствием суммирования значимых сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, дислипидемии, ожирения). Следует отметить, что больные с СД 2-го типа характеризуются комбинацией крайне агрессивных метаболических факторов – гипергликемии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Для пациентов с СД характерна высокая реактивность тромбоцитов в отношении тромбообразования. Результаты исследований последних лет показали, что у пациентов с СД увеличен объем тромбоцитов, повышена их чувствительность к основным индукторам тромбообразования, высокая частота устойчивости к АСК и клопидогрелу [20], этим объясняется недостаточная эффективность традиционной антиагрегантной терапии.

Кроме того, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с СД 2-го типа применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) ассоциируется с меньшим антиагрегантным эффектом. Имеется точка зрения, что недостаточный контроль гликемии у пациентов с СД 2-го типа может быть одной из причин пониженного ответа на назначение АСК [21]. Оптимизация гликемического контроля может сопровождаться повышением антиагрегантного эффекта АСК. Известно, что при СД 2-го типа скорость продуцирования тромбоцитов повышена [22], что также вносит вклад в более низкую эффективность АСК. Перспективным направлением назначения АСК у этих пациентов может быть прием антиагреганта два раза в день для более эффективного подавления агрегации тромбоцитов, чем при однократном

приеме [23, 24]. В настоящее время проводится клиническое исследование ANDAMAN, в ходе которого оценивается возможность оптимизации прогноза у пациентов с СД 2-го типа, которые перенесли острый коронарный синдром (ОКС), с помощью назначения АСК два раза в день при сравнении с однократным приемом¹. Результаты этого исследования планируются к опубликованию в декабре 2021 г.

Другой антиагрегант, клопидогрел, также не показал в серии клинических и регистровых исследований убедительных данных в отношении значимого снижения очень высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с МФА и СД 2-го типа. Так, в исследовании CHARISMA было показано, что назначение клопидогрела в дополнение к АСК при стабильных формах атеросклероза либо при наличии множественных факторов риска не сопровождалось достоверным снижением риска развития инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта или сердечно-сосудистой смертности при сравнении с пациентами, получающими монотерапию АСК (ОР 0,93%; 95%-й ДИ 0,83–1,05). При этом в группе СД 2-го типа была отмечена тенденция к увеличению риска ишемических конечных точек (ОР 1,2; 95%-й ДИ 0,91–1,59) [25].

Постулат о возможности снижения риска ишемических событий у пациентов со стабильными проявлениями ИБС и МФА за счет эскалации антитромбоцитарной терапии (АКС + ингибитор P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов) появился после анализа клинических исследований с двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТТ) при ОКС, где такой подход абсолютно себя оправдал в отношении снижения не только риска ишемических событий, но и показателя сердечно-сосудистой смертности [26]. Однако у пациентов, перенесших ИМ более чем 12 месяцев назад, пролонгирование такого подхода за

¹ *Aspirin Twice a Day in Patients with Diabetes and Acute Coronary Syndrome (ANDAMAN)*. Accessed April 12th, 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02520921>.

счет назначения тикагрелора 60 мг два раза в день вместе с АСК сопровождалось снижением риска ишемических событий без влияния на показатели смертности [27].

Более того, у больных с хроническими проявлениями МФА использование ДАТТ, продемонстрировавшей позитивные эффекты у пациентов с ОКС, оказалось неэффективным [28]. Применение ДАТТ в составе тикагрелор + АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с СД 2-го типа и проявлениями атеросклероза, но без сердечно-сосудистых событий в анамнезе сопровождалось снижением риска комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) всего на 10% (ОР 0,90 95%-й ДИ 0,81–0,99, $p = 0,038$). При этом у пациентов с СД и выполненными в анамнезе чрескожными коронарными вмешательствами (такие пациенты характеризуются потенциально более высоким риском развития ишемических событий, связанных со стентированными коронарными артериями) снижение первичной конечной точки составило 15% [29, 30]. Следует отметить, что ДАТТ, по сравнению с монотерапией АСК, закономерно сопровождалась увеличением частоты больших кровотечений по шкале TIMI и внутричерепных кровоизлияний (0,5 и 0,7%), что не позволяет рекомендовать такой подход пациентам с СД 2-го типа и проявлениями МФА в качестве стратегии «по умолчанию» без обоснованных показаний (например, ИМ в анамнезе, проведенные чрескожные коронарные вмешательства, низкий риск кровотечений).

В этой связи для профилактики риска ишемических событий более перспективным подходом представляется использование антикоагулянтов вместе с АСК у пациентов с хронической ИБС и/или проявлениями МФА без установленного высокого риска кровотечений. В частности, ривароксабан 2,5 мг два раза в день (в так называемой сосудистой дозировке) использовался в дополнение к низкой дозе

АСК у пациентов с ИБС и/или заболеваниями периферических артерий в исследовании COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies). Пациентов наблюдали в течение 23 месяцев (исследование было закончено примерно на 1 год раньше запланированного срока наблюдения ввиду убедительных позитивных результатов использования ривароксабана в комбинации с АСК). Первичная конечная точка эффективности (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ) выявлена у 379 (4,1%) пациентов с приемом ривароксабана + АСК и у 496 (5,4%) больных группы монотерапии АСК. При сравнении групп ривароксабана (в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки) в комбинации с АСК и монотерапии АСК ОР первичной конечной точки составил 0,76 (95%-й ДИ 0,66–0,86; $p < 0,001$) [31].

Такой подход продемонстрировал закономерное увеличение риска больших кровотечений, но в основном в первый год лечения (ОР 2,32; 95%-й ДИ 1,75–3,07) и без значительного последующего повышения (2-й год: ОР 1,19; 95%-й ДИ 0,84–1,68; 3-й год: ОР 1,05; 95%-й ДИ 0,63–1,75) [32]. При этом в группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК не отмечалось повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений – фатальных, внутричерепных и в критически важные органы – в сравнении с группой монотерапии АСК. Эти два факта свидетельствуют о вполне приемлемом уровне геморрагического риска для трансляции в реальную клиническую практику. Возможности управления этим риском рассматривались в ходе проведения исследования COMPASS путем назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП) пациентам, не принимавшим на момент рандомизации ИПП. Авторы данного анализа сделали вывод, то рутинное назначение ИПП всем пациентам выглядит нецелесообразным, однако может рассматриваться для пациентов с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений. Европейские

эксперты также полагают, что при использовании комбинированной антитромботической терапии необходимо по умолчанию назначать ИПП пациентам с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений [33].

Достаточно интересным был опубликованный недавно [34] субанализ исследования COMPASS по оценке эффективности и безопасности комбинированной антитромботической терапии у пациентов с атеросклерозом и СД 2-го типа. В субанализ были включены 6922 пациентов с СД 2-го типа и 11356 пациентов без СД. О первичной конечной точке ранее уже было сказано, а вторичная конечная точка состояла из общей смертности и комбинации конечных точек в виде сердечно-сосудистой смертности, ИМ, ишемического инсульта, больших событий, связанных с нижними конечностями, и обширной сосудистой ампутации. Первичной конечной точкой безопасности было развитие большого кровотечения, оцененного с помощью модифицированной шкалы ISTH. Предварительно определенная клиническая польза состояла из комбинации сердечно-сосудистой смертности, ИМ, ишемического инсульта, фатального кровотечения и симптоматического кровотечения в критически важный орган. По результатам субанализа было показано, что частота первичной конечной точки эффективности была значительно ниже при использовании ривароксабана + АСК по сравнению с монотерапией АСК вне зависимости от наличия СД (ОР 0,74, 95%-й ДИ 0,61–0,9, $p = 0,002$, абсолютное снижение риска (АСР) 2,3% для пациентов с СД и ОР 0,77, 95%-й ДИ 0,64–0,93, $p = 0,005$, АСР 1,4% для пациентов без диабета). Значение p для взаимодействия двух подгрупп (с диабетом и без) было 0,77, что означает сохранение эффективности сочетания ривароксабана и АСК по сравнению с монотерапией АСК в профилактике первичной конечной точки вне зависимости от наличия диабета. Было выявлено, что частота вторичных

конечных точек эффективности также была значительно меньше в группе ривароксабана + АСК при сравнении таковой с группой монотерапии АСК вне зависимости от наличия СД. Вне зависимости от наличия СД была также обнаружена тенденция к снижению общей смертности при приеме ривароксабана + АСК по сравнению с монотерапией АСК (ОР 0,84, 95%-й ДИ 0,68–1,03, $p = 0,09$, АСР 0,6% в подгруппе без диабета и ОР 0,81, 95%-й ДИ 0,65–1,00, $p = 0,05$, АСР 1,9%). Частота комбинации вторичных конечных точек была также ниже при применении ривароксабана + АСК по сравнению с монотерапией АСК вне зависимости от наличия СД 2-го типа (ОР 0,73, 95%-й ДИ 0,61–0,88, $p = 0,0007$, АСР 2,7% для подгруппы с диабетом; ОР 0,74, 95%-й ДИ 0,62–0,89, $p = 0,001$, АСР 1,7% для подгруппы без диабета, p для взаимодействия подгрупп – 0,88). Закономерно было обнаружено значимое повышение числа больших кровотечений в группе ривароксабан + АСК по сравнению с группой монотерапии АСК как у пациентов с СД, так и без него (ОР 1,69, 95%-й ДИ 1,33–2,15, $p < 0,0001$ для подгруппы с диабетом и ОР 1,7, 95%-й ДИ 1,25–2,31, $p = 0,0006$ для пациентов без диабета); p для взаимодействия подгрупп – 0,97. При этом, однако, не было выявлено значимых различий в группах лечения по частоте внутричерепных и фатальных кровотечений вне зависимости от наличия сахарного диабета. В подгруппе СД абсолютная клиническая польза от использования комбинации антикоагулянта ривароксабана и низкой дозы АСК была выше, чем в подгруппе больных без СД (ОР 0,78, 95%-й ДИ 0,65–0,94, $p = 0,02$, АСР 2,7% для подгруппы с диабетом и ОР 0,81, 95%-й ДИ 0,68–0,97, $p = 0,01$, АСР 1,0% для подгруппы без диабета).

Таким образом, результат субанализа исследования COMPASS по оценке эффективности и безопасности комбинированной антитромботической терапии у пациентов с ИБС и/или МФА и СД 2-го типа при использовании низких доз ривароксабана 2,5 мг два раза в день

в комбинации с АСК подтвердил, что такой подход для профилактики риска последующих ишемических событий более эффективен, чем применение монотерапии АСК вне зависимости от наличия СД 2-го типа. Абсолютное снижение риска было в числовом выражении выше у больных с СД по сравнению с пациентами без этого заболевания, поскольку диабет в сочетании с атеросклерозом определяет наличие у такого пациента экстремально высокого сердечно-сосудистого риска. Повышение больших кровотечений на фоне комбинированной терапии также не зависело от наличия диабета, однако не было выявлено различий между группами лечения по частоте внутричерепных и фатальных кровотечений, что делает обозначенный в исследовании COMPASS подход, в целом используемый для пациентов с ИБС и/или заболеваниями периферических артерий, вариантом улучшения прогноза жизни и у больных с СД 2-го типа и различными проявлениями МФА. Следует отметить, что в исследовании COMPASS 20% пациентов были с проявлениями МФА [35], для этой группы пациентов характерны все позитивные эффекты комбинированной терапии ривароксабаном и АСК в отношении снижения первичной конечной точки и показателя общей смертности, так же как для общей

группы пациентов в исследовании и для группы с ИБС. Однако именно в группе МФА, характеризующейся потенциально очень высоким риском ишемических осложнений, снижение относительного риска развития первичной точки достигло 33% (в группе ИБС – 23%) и относительного риска общей смерти – 24% (в группе ИБС – 23%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования COMPASS по применению комбинации ривароксабана 2,5 мг два раза в день и низкой дозы ацетилсалициловой кислоты необходимо реализовывать в широкой клинической практике ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и/или заболеваниями периферических артерий. Больные с очень высоким риском развития ишемических событий: с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом, а также с сахарным диабетом 2-го типа особенно нуждаются в улучшении подходов к антитромботической терапии.

Поступила/Received 21.04.2020

Поступила после рецензирования/Revised 07.05.2020

Принята в печать/Accepted 12.05.2020

PP-XAR-RU-0431-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gutierrez J.A., Scirica B.M., Bonaca M.P., Steg P.G., Mosenson O., Hirshberg B. et al. Prevalence and Outcomes of Polyvascular (Coronary, Peripheral, or Cerebrovascular) Disease in Patients With Diabetes Mellitus (From the SAVOR-TIMI 53 Trial). *Am J Cardiol.* 2019;123(1):145–152. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.014.
2. Генкель В.В., Салашенко А.О., Шамаева Т.Н., Сумеркина В.А., Никушкина К.В., Шапошник И.И. Атеросклероз периферических артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2019;91(10):54–62. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000106.
3. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л., Барбараш. Л.С. Влияние сахарного диабета 2-го типа на распространенность мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2012;52(11):33–41. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=272677>.
4. Escobedo J., Rana J.S., Lombardero M.S., Albert S.G., Davis A.M., Kennedy F.P., et al. Association Between Albuminuria and Duration of Diabetes and Myocardial Dysfunction and Peripheral Arterial Disease Among Patients With Stable Coronary Artery Disease in the BARI 2D Study. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(1):41–46. doi: 10.4065/mcp.2009.0265.
5. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Периферический атеросклероз, сахарный диабет и отдаленные результаты коронарного шунтирования. *Креативная*

- кардиология. 2014;8(4):5–17. Режим доступа: https://cardiology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=973&ID=18358.
6. Abtan J., Bhatt D.L., Elbez Y., Sorbets E., Eagle K., Ikeda Y. et al. Residual Ischemic Risk and Its Determinants in Patients With Previous Myocardial Infarction and Without Prior Stroke or TIA: Insights From the REACH Registry. *Clin Cardiol.* 2016;39(11):670–677. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.22583>.
 7. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Осокина А.В., Белик Е.В., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Роль впервые выявленного сахарного диабета в формировании неблагоприятного госпитального прогноза коронарного шунтирования. *Сахарный диабет.* 2018;21(5):344–355. doi: [10.14341/DM9585](https://doi.org/10.14341/DM9585).
 8. Шафранская К.С., Зыков М.В., Кашталап В.В., Кузьмина О.К., Быкова И.С., Каретникова В.Н., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Связь мультифокального атеросклероза и почечной дисфункции с госпитальными осложнениями у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. *Российский кардиологический журнал.* 2015;(3):72–81. doi: [10.15829/1560-4071-2015-3-72-81](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-3-72-81).
 9. Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). *Кардиология.* 2008;(2):17–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9940170>.
 10. Li M.F., Zhao C.C., Li T.T., Tu Y.F., Lu J.X., Zhang R. et al. The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardio-cerebrovascular risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:43. doi: [10.1186/s12933-016-0360-2](https://doi.org/10.1186/s12933-016-0360-2).
 11. Banerjee S., Vinas A., Mohammad A., Hadidi O., Thomas R., Sarode K. et al. Significance of an abnormal ankle-brachial index in patients with established coronary artery disease with and without associated diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2014;113(8):128–1284. doi: [10.1016/j.amjcard.2014.01.403](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.01.403).
 12. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Атеросклероз периферических артерий и артериальная гипертония. Особенности антигипертензивной терапии. *Медицинский алфавит.* 2019;1(3):12–16. doi: [10.33667/2078-5631-2019-1-3\(378\)-12-16](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-12-16).
 13. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763–821. doi: [10.1093/eurheartj/ehx095](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095).
 14. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Пациент с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Как оптимизировать прогноз? *Медицинский совет.* 2018;(16):32–38. doi: [10.21518/2079-701X-2018-16-32-38](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-32-38).
 15. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет в России: аргументы и факты. *Терапевтический архив.* 2016;88(10):4–8. doi: [10.17116/terarkh201688104-8](https://doi.org/10.17116/terarkh201688104-8).
 16. dela Hera J.M., Delgado E., Hernandez E., García-Ruiz J.M., Vegas J.M., Avanzas P. et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2009;30(21):2614–2621. doi: [10.1093/eurheartj/ehp278](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp278).
 17. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Осокина А.В., Кузьмина А.А., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Предоперационный статус и госпитальные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(5):40–48. doi: [10.15829/1560-4071-2018-5-40-48](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-40-48).
 18. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. 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).
 19. Perrone V., Sangiorgi D., Buda S., Degli Esposti L. Residual cardiovascular risk in patients who received lipid-lowering treatment in a real-life setting: retrospective study. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:649–655. doi: [10.2147/CEOR.S107992](https://doi.org/10.2147/CEOR.S107992).
 20. Петрик Г.Г., Павлищук С.А., Космачева Е.Д. Сахарный диабет и кардиоваскулярные нарушения: фокус на гемостаз. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(3):114–118. doi: [10.15829/1560-4071-2014-3-114-118](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-3-114-118).
 21. Новиков В.И., Новиков К.Ю. Антиагреганты при сахарном диабете: современные подходы и перспективы профилактики ишемической болезни сердца. *Consilium Medicum.* 2018;(04):16–23. doi: [10.26442/2075-1753_2018.4.16-23](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.4.16-23).
 22. Aref S., Sakrana M., Hafez A.A., Hafez A.A., Hamdy M. Soluble P-selectin levels in diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Hematology.* 2005;10(3):183–187. doi: [10.1080/10245330500072405](https://doi.org/10.1080/10245330500072405).
 23. Dillinger J.G., Drissa A., Sideris G., Bal dit Sollier C., Voicu S., Manzo Silberman S. et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type

- 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2012;164(4):600–606.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.06.008.
24. Bethel M.A., Harrison P., Sourij H., Sun Y., Tucker L., Kennedy I. et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33(2):224–230. doi: 10.1111/dme.12828.
 25. Hall H.M., Banerjee S., McGuire D.K. Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Vasc Dis Research*. 2011;8(4):245–253. doi: 10.1177/1479164111420890.
 26. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
 27. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Steg P.G., Storey R.F., Jensen E.C. et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791–1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
 28. Gurbel P.A., Fox K.A.A., Tantry U.S., ten Cate H., Weitz J.I. Combination Antiplatelet and Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Coronary and Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2019;139(18):2170–2185. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033580.
 29. Bhatt D.L., Steg P.G. THEMIS and THEMIS-PCI. *Eur Heart J*. 2019;40(41):3378–3381. doi: 10.1093/eurheartj/ehz707.
 30. Bhatt D.L., Steg P.G., Mehta S.R., Leiter L.A., Simon T., Fox K. et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2019;394(10204):1169–1180. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31887-2.
 31. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
 32. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., Dagenais G., Dyal L., Lanus F. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205–218. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
 33. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
 34. Bhatt D.L., Eikelboom J.W., Connolly S.J., Steg P.G., Anand S.S., Verma S. et al. The Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights from the COMPASS Trial. *Circulation*. 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448.
 35. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., Dagenais G., Dyal L., Lanus F. et al. Rivaroxaban With or Without Aspirin in Patients With Stable Coronary Artery Disease: An International, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2018;391(10117):204. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33365-2.

REFERENCES

1. Gutierrez J.A., Scirica B.M., Bonaca M.P., Steg P.G., Mosenzon O., Hirshberg B. et al. Prevalence and Outcomes of Polyvascular (Coronary, Peripheral, or Cerebrovascular) Disease in Patients With Diabetes Mellitus (From the SAVOR-TIMI 53 Trial). *Am J Cardiol*. 2019;123(1):145–152. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.014.
2. Genkel V.V., Salashenko A.O., Shamaeva T.N., Sumerkina V.A., Nikushkina K.V., Shaposhnik I.I. Atherosclerosis of peripheral arteries in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(10):54–62. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.10.000106.
3. Sumin N.A., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Extent of Multifocal Atherosclerosis in Patients With Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya = Cardiology*. 2012;52(11):33–41. (In Russ.) Available at: <http://fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=272677>.
4. Escobedo J., Rana J.S., Lombardero M.S., Albert S.G., Davis A.M., Kennedy F.P., et al. Association Between Albuminuria and Duration of Diabetes and Myocardial Dysfunction and Peripheral Arterial Disease Among Patients With Stable Coronary Artery Disease in the BARI 2D Study. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):41–46. doi: 10.4065/mcp.2009.0265.
5. Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Peripheral atherosclerosis, diabetes and long-term results of coronary artery bypass grafting. *Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology*. 2014;8(4):5–17. (In Russ.) Available

- at: https://cardiology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID = 973&ID = 18358.
6. Abtan J., Bhatt D.L., Elbez Y., Sorbets E., Eagle K., Ikeda Y. et al. REACH Registry Investigators. Residual Ischemic Risk and Its Determinants in Patients With Previous Myocardial Infarction and Without Prior Stroke or TIA: Insights From the REACH Registry. *Clin Cardiol.* 2016;39(11):670–677. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.22583>.
7. Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Osokina A.V., Belik E.V., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. The role of newly diagnosed diabetes mellitus for poor in-hospital prognosis of coronary artery bypass grafting. *Sakhar'nyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2018;21(5):344–355. (In Russ.) doi: [10.14341/DM9585](https://doi.org/10.14341/DM9585).
8. Shafranskaya K.S., Zykov M.V., Kashtalov V.V., Kuzmina O.K., Bykova I.S., Karetnikova V.N., Sumin A.N., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Relationship of multifocal atherosclerosis and renal dysfunction with in-hospital complications after coronary bypass operation in ischemic heart disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2015;(3):72–81. (In Russ.) doi: [10.15829/1560-4071-2015-3-72-81](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-3-72-81).
9. Panchenko E.P., Belenkov Iu.N. Characteristics and outcomes of atherothrombosis in ambulatory patients in Russian Federation (according to materials of international register REACH). *Kardiologiya = Cardiology.* 2008;48(2):17–24. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id = 9940170>.
10. Li M.F., Zhao C.C., Li T.T., Tu Y.F., Lu J.X., Zhang R. et al. The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardio-cerebrovascular risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:43. doi: [10.1186/s12933-016-0360-2](https://doi.org/10.1186/s12933-016-0360-2).
11. Banerjee S., Vinas A., Mohammad A., Hadidi O., Thomas R., Sarode K. et al. Significance of an abnormal ankle-brachial index in patients with established coronary artery disease with and without associated diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2014;113(8):128–1284. doi: [10.1016/j.amjcard.2014.01.403](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.01.403).
12. Barbarash O.L., Kashtalov V.V. Atherosclerosis of peripheral arteries and arterial hypertension. Features of antihypertensive therapy. *Meditsinskiy al'favit = Medical Alphabet.* 2019;1(3):12–16 (In Russ.) doi: [10.33667/2078-5631-2019-1-3\(378\)-12-16](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-12-16).
13. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763–821. doi: [10.1093/eurheartj/ehx095](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095).
14. Barbarash O.L., Kashtalov V.V. A patient with coronary artery disease and multifocal atherosclerosis. How to optimize the prognosis? *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(16):32–38. (In Russ.) doi: [10.21518/2079-701X-2018-16-32-38](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-32-38).
15. Shestakova M.V., Dedov I.I. Diabetes mellitus in the Russian Federation: Arguments and facts. *Therapeutic archive = Terapevticheskiy arkhiv.* 2016;88(10):4–8. (In Russ.) doi: [10.17116/terarkh201688104-8](https://doi.org/10.17116/terarkh201688104-8).
16. dela Hera J.M., Delgado E., Hernandez E., García-Ruiz J.M., Vegas J.M., Avanzas P. et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2009;30(21):2614–2621. doi: [10.1093/eurheartj/ehp278](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp278).
17. Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Osokina A.V., Kuzmina A.A., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Pre-surgery status and in-hospital complications of coronary bypass grafting in prediabetes and type 2 diabetes patients. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2018;(5):40–48. (In Russ.) doi: [10.15829/1560-4071-2018-5-40-48](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-40-48).
18. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. 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).
19. Perrone V., Sangiorgi D., Buda S., Degli Esposti L. Residual cardiovascular risk in patients who received lipid-lowering treatment in a real-life setting: retrospective study. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:649–655. doi: [10.2147/CEOR.S107992](https://doi.org/10.2147/CEOR.S107992).
20. Petrik G.G., Pavlishchuk S.A., Kosmacheva E.D. Diabetes mellitus and cardiovascular complications: focus on hemostasis. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2014;(3):114–118. (In Russ.) doi: [10.15829/1560-4071-2014-3-114-118](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-3-114-118).
21. Novikov V.I., Novikov K.Yu. Antiplatelet therapy use in diabetes mellitus patients: modern approaches and ischemic heart disease prevention perspectives *Consilium Medicum.* 2018;(04):16–23. (In Russ.) doi: [10.26442/2075-1753_2018.4.16-23](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.4.16-23).
22. Aref S., Sakrana M., Hafez A.A., Hafez A.A., Hamdy M. Soluble P-selectin levels in diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Hematology.* 2005;10(3):183–187. doi: [10.1080/10245330500072405](https://doi.org/10.1080/10245330500072405).
23. Dillinger J.G., Drissa A., Sideris G., Bal dit Sollier C., Voicu S., Manzo Silberman S. et al. Biological

- efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2012;164(4):600–606.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.06.008.
24. Bethel M.A., Harrison P., Sourij H., Sun Y., Tucker L., Kennedy I. et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33(2):224–230. doi: 10.1111/dme.12828.
 25. Hall H.M., Banerjee S., McGuire D.K. Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Vasc Dis Research*. 2011;8(4):245–253. doi: 10.1177/1479164111420890.
 26. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
 27. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Steg P.G., Storey R.F., Jensen E.C. et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791–1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
 28. Gurbel P.A., Fox K.A.A., Tantry U.S., ten Cate H., Weitz J.I. Combination Antiplatelet and Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Coronary and Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2019;139(18):2170–2185. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033580.
 29. Bhatt D.L., Steg P.G. THEMIS and THEMIS-PCI. *Eur Heart J*. 2019;40(41):3378–3381. doi: 10.1093/eurheartj/ehz707.
 30. Bhatt D.L., Steg P.G., Mehta S.R., Leiter L.A., Simon T., Fox K. et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2019;394(10204):1169–1180. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31887-2.
 31. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
 32. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., Dagenais G., Dyal L., Lanis F. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205–218. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
 33. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
 34. Bhatt D.L., Eikelboom J.W., Connolly S.J., Steg P.G., Anand S.S., Verma S. et al. The Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights from the COMPASS Trial. *Circulation*. 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448.
 35. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., Dagenais G., Dyal L., Lanis F. et al. Rivaroxaban With or Without Aspirin in Patients With Stable Coronary Artery Disease: An International, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2018;391(10117):204. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33365-2.

Информация об авторах:

Барбараш Ольга Леонидовна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; 650002, Россия, Кемерово, Сосновы бульвар, д. 6; e-mail: Olb61@mail.ru

Кашталап Василий Васильевич, д.м.н., доцент, заведующий отделом клинической кардиологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; 650002, Россия, Кемерово, Сосновы бульвар, д. 6; e-mail: v_kash@mail.ru

Information about the authors:

Olga L. Barbarash, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Federal State Budgetary Research Institution "Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases"; 6, Sosnovy Bulvar, Kemerovo, 650002, Russia; e-mail: Olb61@mail.ru

Vasily V. Kashtalap, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Research Institution "Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases"; 6, Sosnovy Bulvar, Kemerovo, 650002, Russia; e-mail: v_kash@mail.ru



Роль апиксабана в лечении венозных тромбоэмболических осложнений у больных с активным раком

Е.П. Панченко, ORCID: 0000-0002-1174-2574, e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Резюме

Связь венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) с онкологическими заболеваниями хорошо известна. Современные рекомендации по лечению ВТЭО у больных с онкозаболеванием рекомендуют в первые 6 месяцев лечение подкожными инъекциями НМГ. Появление доказательств о сравнимой эффективности и безопасности четырех ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) с традиционной терапией НМГ и дальнейшим переходом на АВК привело к их одобрению для лечения ВТЭО. Но эффективность и безопасность ПОАК по сравнению с длительной терапией НМГ у больных ВТЭО и раком до недавнего времени ограничивалась единичными рандомизированными исследованиями (Hokusai VTE Cancer и SELECT-D), в которых эдоксабан и ривароксабан сравнивались с дальтепарином. Результаты оказались близкими: частота рецидивов ВТЭО в группах ПОАК оказалась меньше, чем у получавших дальтепарин, но количество кровотечений больше, в основном за счет кровотечений из ЖКТ. В марте 2020 г. были опубликованы результаты проспективного рандомизированного открытого исследования Caravaggio, которое предполагало продемонстрировать, что результаты назначения перорального апиксабана с целью предотвращения рецидивов ВТЭО у больных с рак-ассоциированным ВТЭО окажутся не хуже, чем при подкожных инъекциях НМГ, и при этом не вызовут увеличения крупных кровотечений. Результаты исследования показали, что рецидивы ВТЭО в группе апиксабана составили 5,6%, а в группе дальтепарина 7,9% (ОР – 0,63; 95% ДИ [0,37–1,07]; $P < 0,001$ для «не хуже»; $P = 0,09$ для «лучше»). Большие кровотечения отмечались в 3,8% случаев в группе апиксабана и у 4,0% больных, получавших дальтепарин (ОР 0,82; 95% ДИ [0,40–1,69]; $P = 0,60$). Большие ЖКТ-кровотечения в процессе лечения были зафиксированы у 11 больных (1,9%) в группе апиксабана и у 10 больных (1,7%), получавших дальтепарин. Пероральный апиксабан оказался не хуже подкожных инъекций дальтепарина при лечении ВТЭО у онкологических больных. В отличие от исследований с ривароксабаном и эдоксабаном, у больных, получавших апиксабан, не отмечено увеличения риска больших кровотечений, в том числе из желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: рак, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, прямые пероральные антикоагулянты, дальтепарин, апиксабан

Для цитирования: Панченко Е.П. Роль апиксабана в лечении венозных тромбоэмболических осложнений у больных с активным раком. *Атеротромбоз*. 2020;(1):47–54. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-47-54.

Конфликт интересов: автор является лектором: SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, ASPEN; членом научного (консультативного) совета: SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly; MEDICINES; и участвовал в следующих клинических исследованиях: Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Boehringer Ingelheim; SANOFI; AstraZeneca; Daiichi Sankyo Pharma Development; GlaxoSmithKline DMPK. Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер». В статье может быть выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Apixaban role in the treatment of venous thromboembolic complications in patients with active cancer

Elizaveta P. Panchenko, ORCID: 0000-0002-1174-2574, e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

The relationship of venous thromboembolic complications (VTEC) to cancer is well known. Modern recommendations for the treatment of VTEC in patients with cancer suggest treatment with subcutaneous injections of LMWH in the first 6 months. The emergence of evidence of comparable efficacy and safety of four OACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban) with traditional LMWH treatment and further transition to VKA led to their approval for VTEC treatment. But the efficacy and safety of OACs compared to long-term LMWH treatment in VTEC and cancer patients until recently was limited to single randomized studies

(Hokusai VTE Cancer and SELECT-D), in which edoxaban and rivaroxaban were compared to dalteparin. The results were close: the recurrence rate of VTEC in OAC groups was lower than in those receiving dalteparin, but the number of bleedings was higher, mainly due to gastrointestinal bleeding. In March 2020, the results of a prospective randomized open Caravaggio study were published to demonstrate that the results of prescription of oral apixaban in order to prevent relapse of VTEC in patients with cancer-associated VTEC will not be worse than those of subcutaneous LMWH injections, and will not cause an increase in major bleedings. The study results showed that relapses of VTEC in the apixaban group were 5.6% and in the dalteparin group 7.9% (RA 0.63; 95% CI [0.37–1.07]; $P < 0.001$ for «not worse»; $P = 0.09$ for «better»). Heavy bleeding was observed in 3.8% of cases in the apixaban group and in 4.0% of patients receiving dalteparin (RA 0.82; 95% CI [0.40–1.69]; $P = 0.60$). Large gastrointestinal bleedings during treatment were recorded in 11 patients (1.9%) in the apixaban group and in 10 patients (1.7%) receiving dalteparin. Oral apixaban proved to be no worse than subcutaneous dalteparin injections in the treatment of VTEC in cancer patients. Unlike studies with rivaroxaban and edoxaban, there was no increase in risk of large bleeding, including from the gastrointestinal tract, in patients receiving apixaban.

Keywords: cancer, lower-extremity deep vein thrombosis, pulmonary embolism, direct oral anticoagulants, dalteparin, apixaban

For citation: Panchenko E.P. Role of apixaban in the treatment of venous thromboembolic complications in patients with active cancer. *Atherotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(1):47–54. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-47-54.

Conflict of interest: The author is a lecturer in: SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, ASPEN; member of the scientific (advisory) council: SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly; MEDICINES; and participated in the following clinical trials: Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Boehringer Ingelheim; SANOFI; AstraZeneca; Daiichi Sankyo Pharma Development; GlaxoSmithKline DMPK. This article was published with the support of Pfizer. The article may show the author's position, which may differ from the Pfizer's position.

ПРОБЛЕМА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ У БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ РАКОМ

Связь венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), объединяющих тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), с онкологическими заболеваниями хорошо известна. Установлено, что риск ВТЭО у онкологических больных в 4 раза выше, чем в популяции [1], а у каждого пятого пациента с активным онкологическим заболеванием возникает первый эпизод ВТЭО. С другой стороны, у 10% больных с непровоцированным ВТЭО в течение 1-го года находят рак. По данным регистра GARFIELD-VTE, отследившего судьбу более 10000 больных ВТЭО, более половины (54%) из них умирают по причине онкологических заболеваний.

Факторы риска ВТЭО у больного с активным раком обусловлены не только характеристиками самого пациента (возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний и тромбофилий), но и характеристикой самой опухоли, включая локализацию, гистологическую характеристику, стадию заболевания. Среди факторов риска, связанных с лечением, имеет значение не только хирургическое лечение и факт иммобилизации

в виде постельного режима, но и специфическая терапия рака, включающая химиотерапию, иммунотерапию, применение препаратов, стимулирующих эритропоэз, а также установку «портов» и центральных венозных катетеров. Способствуют развитию ВТЭО у онкологических больных имеющиеся выраженная экспрессия тканевого фактора опухолевыми клетками и активация системы свертывания крови (ССК), сопровождающаяся повышением маркеров активации ССК, микрочастиц и Д-Димера.

Хорошо известно, что не все опухоли одинаково тромбогенны. По данным [2] ВТЭО наиболее часто встречаются у больных с раком поджелудочной железы (19%), желудка (15,8%), легких (13,9%), яичников (11%), кишечника (10,6%) и мочевого пузыря (8,2%). Течение и лечение ВТЭО у больных активным раком наиболее тяжелое. Эти пациенты чаще умирают, а также переносят больше крупных кровотечений и рецидивов ВТЭО, чем больные ВТЭО без онкозаболевания. Современные рекомендации по лечению ВТЭО у больных с онкозаболеванием рекомендуют в первые 6 месяцев лечение подкожными инъекциями НМГ. Преимущество НМГ перед АВК в лечении ВТЭО у онкобольных

было показано в ряде исследований и их мета-анализе [3–8]. К сожалению, как сообщалось Khorana et al [9], только 50% больных с рак-ассоциированным тромбозом полноценно лечатся инъекциями НМГ, и причина этому – необходимость ежедневных подкожных инъекций.

ПРЯМЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВТЭО У БОЛЬНЫХ РАКОМ

Появление доказательств сравнимой эффективности и безопасности четырех ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) с традиционной терапией НМГ и дальнейшим переходом на АВК привело к их одобрению для лечения ВТЭО [10–15]. Но эффективность и безопасность ПОАК по сравнению с длительной терапией НМГ у больных ВТЭО и раком до недавнего времени ограничивалась единичными исследованиями. В 2018 г. были обнародованы результаты двух рандомизированных исследований (Hokusai VTE Cancer и SELECT-D), в которых соответственно эдоксабан и ривароксабан сравнивались с дальтепарином. Многоцентровое рандомизированное исследование Hokusai VTE Cancer [16], включившее 1050 больных с рак-ассоциированными ВТЭО,

продemonстрировало преимущества эдоксабана перед дальтепарином в отношении профилактики рецидивов ВТЭО у онкологических пациентов, но при этом ассоциировалось с увеличением риска больших кровотечений (табл. 1). Стоит подчеркнуть, что разница в частоте крупных кровотечений была за счет увеличения частоты кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

Результаты второго проспективного открытого рандомизированного исследования SELECT-D были опубликованы в июле 2018 г. [17]. В это небольшое исследование, не достигшее достаточной статистической мощности, включили 406 больных раком с признаками острого ВТЭО. Результаты оказались похожими на результаты исследования с эдоксабаном: частота рецидивов ВТЭО в группе ривароксабана оказалась меньше, но количество кровотечений больше, в основном за счет кровотечений из ЖКТ у больных с раком желудка и пищевода (4 из 11 больных в группе ривароксабана против 1 из 19 в группе дальтепарина). Увеличение частоты кровотечений у этих больных привело к изменению протокола исследования, заключавшегося в исключении пациентов с указанной выше патологией ЖКТ от участия в исследовании.

ТАБЛИЦА 1. Накопительная частота рецидивов ВТЭО и больших кровотечений за 6 месяцев у онкобольных, получающих антикоагулянты [5, 16, 17, 18, 20],
TABLE 1. Accumulative frequency of relapses of VTEC and large bleedings during 6 months in cancer patients receiving anticoagulants [5, 16, 17, 18, 20]

	CARAVAGGIO, 2020 [20] n = 1155		ADAM, 2019 n = 287		SELECT-D n = 406		Hokusai VTE Cancer n = 1046		CLOT	
	Дальтепарин	Апиксабан	Дальтепарин	Апиксабан	Дальтепарин	Ривароксабан	Дальтепарин	Эдоксабан	Дальтепарин	АВК
Рецидивы ВТЭО (%)	7,9%	5,6%	6,3%	0,7%	11%	4%	8,8%	6,5%	9%	17%
Большие кровотечения (%)	4,0%	3,8%	1,4%	0%	4%	6%	3,2%	5,6%	6%	4%

И, наконец, в 2019 г. было опубликовано небольшое исследование ADAM [18], в котором у 287 пациентов с рак-ассоциированным ВТЭО сравнили еще один ПОАК – апиксабан и дальтепарин. Как видно из данных, представленных в *табл. 1*, первый опыт применения апиксабана оказался обнадеживающим в отношении как эффективности, так и безопасности.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ТЭЛА, обновленных в 2019 г. [19] совместно с Европейским респираторным обществом, впервые эдоксабан и ривароксабан рекомендованы для лечения рак-ассоциированных ВТЭО с классом доказательности II и уровнями соответственно В и С. По всей видимости, недостаточная мощность исследования SELECT-D явилась основанием для определения позиции ривароксабана в лечении рак-ассоциированного ВТЭО в виде уровня С (мнение экспертов).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ CARAVAGGIO (АПИКСАБАН ПРОТИВ ДАЛЬТЕПАРИНА У БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ РАКОМ И ОСТРЫМ ВТЭО)

В марте 2020 г. на сессии Американского колледжа кардиологов (ACC) были доложены результаты проспективного рандомизированного открытого исследования Caravaggio [20], которое предполагало продемонстрировать, что назначение перорального апиксабана с целью предотвращения рецидивов ВТЭО у больных с рак-ассоциированным ВТЭО окажется не хуже результатов при подкожных инъекциях НМГ и при этом не вызовет увеличения крупных кровотечений. Исследование было международным, рандомизированным, контролируемым и открытым.

В исследование включали больных с верифицированным раком при наличии у них симптомного или случайно выявленного проксимального ТГВ нижних конечностей, или симптомной ТЭЛА, или случайно обнаруженной ТЭЛА

на уровне сегментов легких и проксимальнее. Случайно обнаруженными считали ТГВ/ТЭЛА, выявленные с помощью визуализирующих методов, выполненных не с целью диагностики ВТЭО. Среди всей популяции включенных больных частота случайно выявленных ВТЭО составила около 20%. Больной мог иметь любой тип рака, кроме базально-клеточной или чешуйчато-клеточной карциномы кожи, первичной опухоли мозга или метастазов в мозг и острой лейкемии. Активным раком считались следующие состояния: диагноз «онкозаболевание», установленный в течение не более 6 месяцев до включения в исследование, проводимая терапия рака на момент включения или в течение 6 месяцев до рандомизации, поздние стадии рака или наличие метастазов. Раком в анамнезе считалось онкозаболевание, диагностированное не более двух лет назад до включения в исследование, подобных пациентов в исследовании оказалось около 20%.

В исследование не включали больных моложе 18 лет, с III или IV ст. физической активности по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев, принимавших лечебные дозы НМГ, НФГ, фондапаринукса, АВК в течение трех дней до рандомизации, при наличии иных показаний к лечению антикоагулянтами, сопутствующей терапии сильными ингибиторами CYP-3A4 и P-gp, а также нуждающихся в приеме клопидогрела, далтепарина, тикагрелора или аспирина в дозе > 165 мг в день или двойной антитромбоцитарной терапии. Исключением также было наличие активного кровотечения или противопоказаний к назначению антикоагулянтов из-за высокого риска кровотечения при уровнях Hb < 8 г/дл, тромбоцитов < 75×10⁹/л и КЛКр < 30 мл/мин.

Протокол исследования заключался в том, что пациенты, соответствующие описанным выше критериям, рандомизировались с помощью интерактивной онлайн-системы в соотношении 1:1 в группы апиксабана или дальтепарина

и стратифицировались по типам «симптомное» или «случайно найденное ВТЭО». Случайно найденные ВТЭО составили не более 20% в каждой из групп. Лечение с помощью НФГ, НМГ или фондапаринукса до рандомизации допускалось в течение не более 72 ч. Аписабан назначался *per os* в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, а затем доза уменьшалась до 5 мг 2 раза в день. Дальтепарин назначался в виде подкожных инъекций один раз в сутки в дозе 200 МЕ на один кг веса в течение первого месяца, а затем доза уменьшалась до 150 IU на один кг веса пациента. Максимально возможная доза дальтепарина составляла 18000 МЕ в сутки. Антикоагулянтная терапия продолжалась 6 месяцев, после чего пациенты продолжали наблюдаться еще в течение 30 дней.

Конечными точками эффективности был верифицированный рецидив проксимального ТГВ или ТЭЛА в период лечения с отдельным анализом проксимального ТГВ нижних конечностей (симптомного или случайно найденного), симптомного ТГВ верхних конечностей, симптомной или случайно найденной ТЭЛА. Конечной точкой безопасности было большое кровотечение, определявшееся как острое кровотечение, сопровождающееся одним или более следующими признаками: снижение $Hb \geq 2$ г/л; потребовавшее переливания ≥ 2 упаковок эритромаксы; кровотечение в критический орган: внутричерепное, в спинной мозг, внутриглазное, в перикард, внутрисуставное, внутримышечное с синдромом сдавления или ретроперитонеальное, фатальное или кровотечение, потребовавшее хирургического вмешательства. Конечная точка безопасности анализировалась в период лечения плюс в 72 ч после приема последней дозы антикоагулянта. Визиты пациентов осуществлялись через 1,3,6 и 7 месяцев после рандомизации.

С апреля 2017 по июнь 2019 г. в 119 центрах было рандомизировано 1170 больных, из них 1155 пациентов были включены в модифицированный ITT- (Intention To Treat) анализ,

объединявший больных, получивших хотя бы одну дозу препарата (576 пациентов в группу аписабана и 579 больных в группу дальтепарина). Демографические и клинические характеристики больных обеих групп оказались похожими. Средний возраст больных был 67 лет, больных мужского пола было около 50%. Больных с сочетанием ТГВ и ТЭЛА было около 50%, только с ТГВ – 50%, у 20% больных ВТЭО было случайно найденным. Активный рак был у подавляющего большинства больных (97%), у 68% больных имелись метастазы или локальный рецидив опухоли. При включении в исследование 62% больных получали специфическое лечение рака, четверть больных получала его в предшествующие 6 месяцев и 60% больных получали его в период лечения ВТЭО. Среди включенных в исследование больных с ВТЭО колоректальный рак был отмечен в 21% случаев, рак легкого – в 17%, рак молочной железы – у 13% больных. Гинекологические раки отмечались у 10%, поджелудочной железы – у 7,5%, рак верхних отделов ЖКТ – 4,7%. Раки крови отмечались у 7,5% больных.

Первичная конечная точка эффективности – рецидивы ВТЭО в группе аписабана – составила 5,6%, а в группе дальтепарина – 7,9% (ОР – 0,63; 95% ДИ [0,37–1,07]; $P < 0,001$ для «не хуже»; $P = 0,09$ для «лучше»). Первичная конечная точка безопасности – большие кровотечения – отмечалась в 3,8% случаев в группе аписабана и у 4,0% больных, получавших дальтепарин (ОР 0,82; 95% ДИ [0,40–1,69]; $P = 0,60$). Большие ЖКТ-кровотечения в процессе лечения были зафиксированы у 11 больных (1,9%) в группе аписабана и у 10 больных (1,7%), получавших дальтепарин. Из них из верхних отделов ЖКТ соответственно 5 и 6, а из нижних – 6 и 4 кровотечения. Клинически значимых кровотечений из ЖКТ было 11 в группе аписабана и 15 в группе дальтепарина, из них из верхних отделов ЖКТ соответственно 2 и 8, а из нижних отделов –

9 и 7 кровотечений. Большие неЖКТ-кровотечения отмечены соответственно у 11 (1,9%) и 13 (2,2%) больных. В группе дальтепарина было два фатальных кровотечения, а у пациентов, получавших апиксабан, фатальных кровотечений не было.

За период исследования (210 дней) в группе апиксабана умерло 135 больных (23,4%), а среди больных, получавших дальтепарин, – 153 (26,4%). Основной причиной смерти был рак, от которого умерло 85,2% в группе апиксабана и 88,2% больных, лечившихся дальтепарином, кроме этого в каждой группе было по четыре смерти, связанной с ВТЭО, и по две смерти по причине кровотечений.

Анализ исходов в подгруппах, сформированных на основании характеристик включенных больных, выявил взаимодействие лишь в отношении эффективности лечения ВТЭО в зависимости от возраста. Значение «р для взаимодействия» в подгруппах больных, получавших апиксабан и дальтепарин, сформированных по возрасту «моложе 65 лет»; «65–75 лет» и «старше 75 лет», составило 0,0065.

Таким образом, результаты исследования CARAVAGGIO продемонстрировали, что пероральная форма апиксабана не уступает подкожным инъекциям дальтепарина в лечении ВТЭО у больных с активным раком. Продемонстрированная эффективность апиксабана устойчиво сохраняется во всех подгруппах больных и, несомненно, свидетельствует в пользу использования ПОАК в лечении больных с рак-ассоциированным венозным тромбозом. Следует отметить, что абсолютное число ВТЭО было меньше в группе апиксабана за счет меньшего числа рецидивирующей ТЭЛА 19 (3,3%) против 32 (5,5%), ОР 0,87, 95% ДИ [0,34–2,21]. Стоит отметить, что кривые накопления ВТЭО в группах апиксабана и дальтепарина разошлись через 30 дней, когда по условиям протокола суточная доза дальтепарина уменьшалась на 50 МЕ/кг веса пациента.

Частота больших кровотечений, включая ЖКТ-кровотечения, оказалась одинаковой у больных в группе апиксабана и дальтепарина, что является основным отличием от результатов исследований SELECT-D и Hokusai-cancer, в которых ривароксабан и эдоксабан продемонстрировали больше геморрагических осложнений, чем дальтепарин (табл. 1). Следует подчеркнуть близкую частоту больших кровотечений в группе дальтепарина во всех исследованиях с ПОАК. Кровотечений, не соответствующих критериям больших, было больше в группе апиксабана, что в целом совпадает с данными, полученными с другими ПОАК в аналогичной ситуации [5, 16, 17].

В исследование CARAVAGGIO оказались пациенты с наиболее часто встречающимися видами рака. Большинство больных имели так называемый активный рак, требующий противоопухолевой терапии. Пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта было около одной трети (колоректальный рак – 20%, рак поджелудочной железы – 7,5%, рак верхних отделов ЖКТ – 4,5%). Наиболее тромбогенные опухоли – рак легких и поджелудочной железы – отмечались соответственно у 17 и 7,5% больных в каждой группе. При включении в исследование не было ограничений, связанных с видом проводимой противоопухолевой терапии, и различные ее варианты одинаково часто применялись в группах апиксабана и дальтепарина. В каждой группе около 20% больных получали антиметаболиты; 15% пациентов – препараты на основе платины; 9% – моноклональные антитела; таксаны – 7%; гормональную терапию – 10% больных, при этом один пациент мог получать более одного противоопухолевого препарата.

Следует отметить, что пациенты, включенные в исследование CARAVAGGIO, были достаточно тяжелыми, около 30% больных умерло в период исследования. Самой частой причиной смерти (более 85%) в обеих группах был рак,

фатальные ВТЭО отмечались у 4 (3%) больных в группе апиксабана и 4 (2,6%) больных в группе дальтепарина. Следует отметить, что по данным [21], в популяции онкопациентов в целом смерть от ТЭЛА существенно выше и составляет около 9%. Кровотечений как причины смерти было немного, по два в каждой группе, причем оба фатальных кровотечения в группе апиксабана произошли более чем через 3 дня после отмены апиксабана.

В исследовании CARAVAGGIO были и ограничения, связанные с отсутствием плацебо – инъекций дальтепарина, что сделало исследование открытым. Причиной тому послужили этические соображения, касающиеся нежелательности дополнительных инъекций у тяжелых онкологических больных. Кроме того, в исследования не включали больных моложе 18 лет, а также пациентов с поражением головного мозга по соображениям безопасности. Несмотря на то, что кровотечений из ЖКТ не было больше в группе апиксабана, анализ их частоты не был запланирован в виде специальной конечной точки. Размер исследования не был достаточным для анализа кровотечений, тем не менее исследование CARAVAGGIO оказалось самым крупным из всех, в которых

изучалась эффективность и безопасность ПОАК у пациентов с рак-ассоциированными ВТЭО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует подчеркнуть, что пероральный апиксабан оказался не хуже подкожных инъекций дальтепарина при лечении ВТЭО у онкологических больных. В отличие от исследований с ривароксабаном и эдоксабаном, у больных, получавших апиксабан, не отмечено увеличения риска больших кровотечений, в том числе из желудочно-кишечного тракта, поэтому результаты самого крупного на сегодняшний день исследования CARAVAGGIO увеличивают долю онкобольных с ВТЭО, которые могут лечиться ПОАК, включая больных с раком ЖКТ. Есть все основания полагать, что рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ТЭЛА, опубликованные в сентябре 2019 г. будут в ближайшее время обновлены за счет добавления апиксабана в перечень препаратов, рекомендованных для лечения рак-ассоциированных венозных тромбозов.

Поступила/Received 12.05.2020

Поступила после рецензирования/Revised 25.05.2020

Принята в печать/Accepted 25.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Heit J.A., O'Fallon W.M., Petterson T.M., Lohse C.M., Silverstein M.D., Mohr D.N. Relative Impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245–1248. doi: 10.1001/archinte.162.11.1245.
2. Khorana A., Dalal M., Lin J., Connolly G.C. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer.* 2013;119(3):648–555. doi: 10.1002/cncr.27772.
3. Lee A.Y., Kamphuisen P.W., Meyer G., Bauersachs R., Janas M.S., Jarner M.F., Khorana A.A. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(7):677–686. doi: 10.1001/jama.2015.9243.
4. Deitcher S.R., Kessler C.M., Merli G., Rigas J.R., Lyons R.M., Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12(4):389–396. doi: 10.1177/1076029606293692.
5. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I., Bowden C., Kakkar A.K., Prins M. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:146–153. doi: 10.1056/NEJMoa025313.
6. Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J., Lorcerie B., Gruel Y., Solal-Celigny P. et al. Comparison of low-molecular-

- weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1729–1735. doi: 10.1001/archinte.162.15.1729.
7. Hull R.D., Pineo G.F., Brant R.F., Mah A.F., Burke N., Dear R. et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006;119(12):1062–1072. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.02.022.
 8. Posch F., Konigsbrugge O., Zielinski C., Pabinger I., Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res*. 2015;136(3):582–589. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.011.
 9. Khorana A., Yancicelli D., McCrae K.R., Milentijevic D., Crivera C., Nelson W.W., Schein J.R. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res*. 2016;145:51–53. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.013.
 10. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H. et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(2):2342–2352. doi: 10.1056/NEJMoa0906598.
 11. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Decousus H., Gallus A.S., Lensing A.W. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499–2510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903.
 12. EINSTEIN-PE Investigators, Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., Decousus H., Jacobson B.F., Minar E. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287–1297. doi: 10.1056/NEJMoa1113572.
 13. Prins M.H., Lensing W.A.A., Bauersachs R., van Bellen B., Bounameaux H., Brighton T.A. et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 2013;11(1):21. doi: 10.1186/1477-9560-11-21.
 14. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Jonson M. et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799–808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
 15. Hokusai-VTE Investigators, Buller H.R., Decousus H., Grosso M.A. et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406–1415. doi: 10.1056/NEJMoa1306638.
 16. Raskob G.E., van E.N., Verhamme P., Carrier M., Di Nisio M., Garcia D. et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615–624. doi: 10.1056/NEJMoa1711948.
 17. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., Chapman O., Lokare A., Hill C. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017–2023. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
 18. McBane R., Wysokinski W. E., Le-Rademacher J.G., Zemla T., Ashrani A., Tafur A. et al. Apixaban and Dalteparin in Active Malignancy-Associated Venous Thromboembolism: The ADAM VTE Trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):411–421. doi: 10.1111/jth.14662.
 19. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.-J., Harjola V.-P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
 20. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., Murioz A., Huisman M.V., Connors J.M. et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
 21. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632–634. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.

Информация об авторе:

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Information about the author:

Elizaveta P. Panchenko, Dr. of Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: lizapanchenko@mail.ru



Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: эхокардиографические и лабораторные факторы риска, возможности прогнозирования и коррекции

И.А. Заиграев, ORCID: 0000-0003-2581-3051, e-mail: Zaigraevivan2002@yandex.ru

И.С. Явелов[✉], ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: yavelov@yahoo.com

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Резюме

В обзоре представлены данные о возможностях использования лабораторных показателей для прогнозирования наличия тромба в левом предсердии (ЛП) и/или его ушке (УЛП) при неклапанной фибрилляции предсердий (НФП). Охарактеризована связь с наличием тромба в ЛП/УЛП группы крови, отдельных показателей периферической крови, уровней в крови мозгового натрийуретического пептида, гомоцистеина, асимметричного Д-метиларгинина, мочевой кислоты и Д-димера.

Представлены данные исследований, продемонстрировавших связь с наличием тромба в ЛП/УЛП отдельных показателей, получаемых при трансторакальной эхокардиографии: индекса массы миокарда левого желудочка, индекса объема левого предсердия, отношения ФВЛЖ/индекс объема левого предсердия, отношения E/e' , пиковой систолической деформации левого предсердия.

Охарактеризованы возможности различных шкал в оценке вероятности наличия тромбоза ЛП/УЛП при НФП.

Продemonстрирована недостаточная информативность шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc и охарактеризованы попытки их улучшения за счет добавления других факторов риска (шкалы CHA₂DS₂-VASc-MS, CHA₂DS₂-VASc-AFR, CHA₂DS₂-VASc-RAF, а также возможная роль дополнительного учета концентрации мозгового натрийуретического пептида в крови). Показано, что перспективно добавление к шкале CHA₂DS₂-VASc информации о длительности пароксизма НФП и скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, возможна польза от учета наличия метаболического синдрома. В целом наиболее успешными оказались подходы с добавлением к шкале CHA₂DS₂-VASc сведений о длительности пароксизма НФП и скорости клубочковой фильтрации.

Представлены недостатки накопленной доказательной базы о связи изученных показателей с наличием тромба ЛП/УЛП, среди которых небольшое число обследованных больных, обычно ретроспективный характер изучения, поиск тромба в ЛП/УЛП перед планируемой катетерной аблацией или электроимпульсной терапией. В итоге неизвестно, насколько применимы изученные предикторы и шкалы к более широкому контингенту больных с НФП. Кроме того, большинство исследований выполнено на азиатской популяции и неясно, можно ли экстраполировать их результаты на другие этнические группы. Показано, что как минимум у трети больных тромбы не исчезают на фоне антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, неклапанная фибрилляция предсердий, левое предсердие, ушко левого предсердия, тромбоз, факторы риска, предикторы

Для цитирования: Заиграев И.А., Явелов И.С. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: эхокардиографические и лабораторные факторы риска, возможности прогнозирования и коррекции. *Атеротромбоз*. 2020;(1):56–70. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-56-70.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Thrombus of left atrium and/or its appendage in nonvalvular atrial fibrillation: echocardiographic and laboratory risk factors, capabilities for prediction and correction

Ivan A. Zaigraev, ORCID: 0000-0003-2581-3051, e-mail: Zaigraevivan2002@yandex.ru

Igor S. Yavelov[✉], ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: yavelov@yahoo.com

National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Abstract

The review presents data on the feasibility of using laboratory findings to predict the presence of left atrium (LA) and/or left atrial appendage (LAA) thrombus in non-valvular atrial fibrillation (NVAF). It describes the relationship between the presence of a blood clot in the LA/LAA and a blood group, certain parameters of peripheral blood, blood brain natriuretic peptide levels, homocysteine, asymmetric D-methylarginine, uric acid and D-dimer.

The authors presented data of studies to show a relationship between the presence of LA/LAA thrombus and individual parameters obtained during transthoracic echocardiography: left ventricular mass index, left atrial volume index, LVEF/left atrial volume index ratio, E/e' ratio, peak systolic deformity of the left atrium.

The capabilities of different scales in assessing the likelihood of the presence of LA/LAA thrombus in NVAF are evaluated.

Insufficient information capacity of the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scales is demonstrated. The article described attempts to improve the scales by adding other risk factors (CHA₂DS₂-VASc-MS, CHA₂DS₂-VASc-AFR, CHA₂DS₂-VASc-RAF scales, as well as the possible role of additional consideration of blood brain natriuretic peptide levels). It is shown that it is feasible to add information on the duration of NVAF paroxysm and glomerular filtration rate to the CHA₂DS₂-VASc scale. In addition, consideration of the presence of metabolic syndrome may be beneficial. Overall, approaches with addition of information on the duration of NVAF paroxysm and glomerular filtration rate to the CHA₂DS₂-VASc scale proved to be most successful.

The authors presented the shortcomings of accumulated evidence base regarding the relationship between the studied parameters and the presence of LA/LAA thrombus, including a small number of examined patients, usually a retrospective character of the study, a search of LA/LAA thrombus before the planned catheter ablation or electropulse therapy. As a result, it is not known to what extent the studied predictors and scales may be applied to a wider contingent of patients with NVAF. In addition, most studies have been performed on the Asian population and it is unclear whether their results can be extrapolated to other ethnic groups. It was shown that thrombi do not disappear under pressure of anticoagulant therapy in at least one-third of patients.

Keywords: Atrial fibrillation, non-valvular atrial fibrillation, left atrium, left atrial appendage, thrombosis, risk factors, predictors

For citation: Zaigraev I.A., Yavelov I.S. Thrombus of left atrium and/or its appendage in nonvalvular atrial fibrillation: echocardiographic and laboratory risk factors, capabilities for prediction and correction. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(1):56–70. (In Russ.) doi: 10.2518/2307-1109-2020-1-56-70.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одно из наиболее опасных осложнений фибрилляции предсердий (ФП) – кардиоэмболические осложнения, а среди них кардиоэмболический инсульт. Основным источником тромбов при ФП (90–95%) является левое предсердие (ЛП) и/или его ушко (уЛП) [1, 2].

Шкала CHA₂DS₂-VASc, рекомендуемая для оценки риска ишемического инсульта при неклапанной ФП (нФП), ориентирована на оценку клинических данных [3, 4]. Вместе с тем важным фактором риска кардиоэмболических осложнений, который не может быть выявлен при обычном обследовании больных, является тромб в ЛП/уЛП [5]. Его выявление переводит больного в группу высокого риска кардиоэмболических осложнений вне зависимости от наличия или отсутствия других факторов риска [6].

Тромбоз ЛП/уЛП у пациентов с нФП может быть выявлен с помощью чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭХО) или других методов визуализации [7]. Однако из-за недостаточной доступности, высокой стоимости и сложности

выполнения рутинное проведение подобного обследования нереально. Соответственно, актуален поиск предикторов тромбоза ЛП/уЛП, наличие которых может стать основанием для более углубленного инструментального обследования больных с нФП. Очевидно, это особенно актуально для больных с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc 0–1 для мужчин или 1–2 для женщин, которые по современным представлениям могут не нуждаться в использовании антикоагулянтов [8, 9].

В ранее опубликованном сообщении были рассмотрены клинические факторы риска тромбоза ЛП/уЛП при нФП [10]. В этом обзоре представлены данные о роли лабораторных и инструментальных показателей, а также различных шкал, разработанных для прогнозирования тромбоза ЛП/уЛП у больных с нФП.

ГРУППА КРОВИ КАК ПРЕДИКТОР ТРОМБОЗА ЛП/УЛП У БОЛЬНЫХ С НФП

Антигены системы АВО экспрессируются в основном на мембране эритроцитов [11]. Тем не менее

имеются сообщения о наличии эпитопов антигенов ABO в других тканях человека, в том числе и в эндотелии сосудов. Есть исследования о низкой экспрессии фактора фон Виллебранда (ФФВ), играющего важную роль в тромбообразовании, у пациентов с О группой крови (на 25% ниже) по сравнению с группами крови А, В и АВ [11–14].

В ретроспективном исследовании у 125 больных с нФП и признаками повышенного тромбообразования в ЛП/уЛП при ЧПЭХО (спонтанное эхоконтрастирование (СЭК) в ЛП у 67, феномен сладжа/тромбоз в ЛП у 7, феномен сладжа/тромбоз в уЛП у 36, тромбоз уЛП у 15) при сопоставлении с группой контроля (n = 243) группа крови А достоверно чаще встречалась при наличии признаков повышенного тромбообразования в ЛП/уЛП (46,2% против 40,1%; $p = 0,005$) [14]. При многофакторном анализе эта закономерность сохранялась как при учете всех находок в целом (отношение шансов [ОШ] 2,99 при 95%-х границах доверительного интервала [ДИ] 1,4–6,4; $p = 0,005$), так и в отношении СЭК (ОШ 3,02 при 95%-х границах ДИ 1,2–7,4; $p = 0,015$) и сладжа/тромбоза в ЛП/уЛП (ОШ 2,7 при 95%-х границах ДИ 1,02–7,3; $p = 0,045$).

Вместе с тем при ретроспективном анализе электронных историй болезни 12363 больных с нФП, которым ЧПЭХО была выполнена перед кардиоверсией, частота выявления тромба уЛП у больных с О и другими группами крови не отличалась – 100 и 116 случаев соответственно, $p = 0,06$ (ОШ 1,19 при 95%-х границах ДИ 0,91–1,56; $p = 0,2$) [9]. Тем не менее у больных с О группой крови реже отмечались тромбоэмболические осложнения (102 и 212 случаев соответственно; $p = 0,007$), что подтверждено в многофакторном регрессионном анализе (ОШ 0,66 при 95%-х границах ДИ 0,52–0,84; $p < 0,001$).

ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ТРОМБОЗ ЛП/УЛП У БОЛЬНЫХ С НФП

В ряде исследований отмечена связь распределения эритроцитов по ширине (RDW), среднего объема эритроцита (MCV) и среднего объема

тромбоцита (MCV) с частотой выявления тромбоза ЛП/уЛП при нФП. Кроме того, в этих исследованиях выявлялась корреляция между RDW, хроническим воспалением и сердечно-сосудистыми осложнениями [15, 16].

Так, в ретроспективном исследовании у 619 больных с нФП тромбоэмболические изменения в ЛП/уЛП при ЧПЭХО выявлены в 325 случаях (СЭК у 51, тромб – у 274 больных). RDW было выше у больных со СЭК/тромбозом с ЛП/уЛП ($14,85 \pm 1,48\%$ против $13,77 \pm 1,30\%$; $p < 0,01$) и при многофакторном регрессионном анализе независимо ассоциировалось со СЭК/тромбозом с ЛП/уЛП (ОШ 1,67 при 95%-х границах ДИ 1,44–1,94; $p < 0,01$) [15]. Аналогичный результат получен у 247 больных с впервые выявленным эпизодом нФП, подвергшихся ЧПЭХО перед восстановлением синусового ритма [17]. Тромбоэмболические изменения в уЛП были выявлены в 87 случаев (СЭК у 67, тромб – у 20 больных). RDW $\geq 15\%$ и MCV $< 91,5$ fl являлись независимыми предикторами как СЭК (ОШ 1,83 при 95%-х границах ДИ 1,007–3,32; $p = 0,047$), так и тромба в уЛП (ОШ 2,59 при 95%-х границах ДИ 1,003–6,69; $p = 0,049$).

Связь MPV с тромбозом в уЛП отмечена также у 103 больных с нФП, которым перед кардиоверсией выполнялось ЧПЭХО [18]. Общая выборка была разделена на две группы: с наличием митральной регургитации (57 больных) и без нее. Тромбы в уЛП были выявлены только у 23 больных с митральной регургитацией. Средние значения MPV были выше в группе с тромбом ($11,91 \pm 0,75$ против $10,14 \pm 0,74$ соответственно; $p < 0,001$), и при корреляционном анализе отмечалась независимая связь MPV с тромбозом в уЛП ($r = 0,564$; $p < 0,001$).

МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД И ТРОМБОЗ ЛП/УЛП У БОЛЬНЫХ С НФП

Мозговой натрийуретический пептид (МНУП) – нейrogормон, секретирующийся кардиомиоцитами, интенсивность выделения которого находится в прямой зависимости от давления

в полостях сердца. Основным источником МНУП при ФП являются кардиомиоциты уЛП [19, 20].

В исследовании Doukky R. et al. у 297 больных с нФП, которым перед катетерной аблацией (КА)/электроимпульсной терапией (ЭИТ) было выполнено ЧПЭХО, тромб/СЭК в уЛП выявили в 6,4% случаев [21]. При тромбозе/СЭК в уЛП средний уровень МНУП оказался выше (1949 ± 1787 против 819 ± 1067 пг/мл; $p = 0,001$), и у всех больных с тромбом в уЛП отмечались значения ≥ 500 пг/мл. Уровень МНУП в крови был независимым предиктором СЭК/тромбоза уЛП (ОШ 1,60 для каждых 500 пг/мл МНУП при 95%-х границах ДИ 1,20–2,13; $p = 0,001$). Чувствительность и специфичность повышенного уровня МНУП в крови в отношении тромба/СЭК в уЛП составляла 100 и 51% соответственно.

В дальнейшем теми же авторами в проспективном исследовании изучен 261 больной с нФП, которым было выполнено ЧПЭХО перед кардиоверсией [20]. Тромб/СЭК в уЛП обнаружен в 16 случаях. МНУП в группе контроля был ниже (384 ± 537 пг/мл против 775 ± 678 пг/мл; $p = 0,001$). При регрессионном анализе не было ассоциации между уровнем МНУП и наличием тромба в (ОШ 1,05 для каждых 100 пг/мл при 95%-х границах ДИ 0,99–1,12; $p = 0,13$), но сохранилась независимая связь с МНУП со СЭК (ОШ 1,08 при 95%-х границах ДИ 1,02–1,14; $p = 0,005$).

В большинстве аналогичных работ также отмечено, что МНУП является независимым предиктором тромбоза ЛП/уЛП. Например, в японском ретроспективном исследовании у 559 больных с затяжным пароксизмом нФП, находившихся на антикоагулянтной терапии как минимум 3 недели перед кардиоверсией, ЧПЭХО выявила 15 больных с тромбом уЛП (2,7%) [8]. МНУП был выше в группе с тромбом в уЛП (419 ± 474 пг/мл против 155 ± 379 пг/мл; $p = 0,008$). При многофакторном анализе только пороговое значение МНУП ≥ 173 пг/мл продемонстрировало независимую связь

с тромбозом уЛП (ОШ 6,10 при 95%-х границах ДИ 1,49–25,4; $p = 0,013$). В исследование Ochiuni Y. et al. были включены 204 пациента с нФП, проходящих ЧПЭХО перед ЭИТ, не получавшие антикоагулянты [22]. Тромбы в уЛП выявлены у 30 из них. Медиана МНУП у больных без тромба уЛП составляла 200,3 пг/мл, с тромбозом – 458,9 пг/мл ($p = 0,01$). Концентрация МНУП в крови $> 251,2$ пг/мл была независимым предиктором тромба в уЛП (ОШ 3,51 при 95%-х границах ДИ 1,08–10,7; $p = 0,046$).

Таким образом, полученные результаты указывают на перспективность учета уровня МНУП в качестве предиктора наличия тромба в ЛП/уЛП при нФП. Тем не менее уровень МНУП, выше которого стоит подозревать наличие тромбоза ЛП/уЛП, не ясен, что может быть связано с различием контингентов обследованных больных.

ПОКАЗАТЕЛИ ТРАНСТОРАКАЛЬНОЙ ЭХОКГ И ТРОМБОЗ ЛП/УЛП У БОЛЬНЫХ С НФП

Трансторакальная ЭХОКГ (ТТ ЭХОКГ) – рутинный, операторзависимый метод визуализации и оценки структуры и функции сердца, используемый в клинической практике [23, 24]. До настоящего момента нет универсальной методики ТТ ЭХОКГ для визуализации уЛП и измерения его потоков. Существующие попытки сложны и трудновоспроизводимы. Однако существует целый ряд исследований с использованием показателей, полученных при ТТ ЭХОКГ, для предсказания наличия тромба в уЛП [25–31].

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) – один из показателей, увеличение которого сопряжено с ростом сердечно-сосудистого риска. В ретроспективном исследовании 165 больных с ФП (нФП только в 6% случаев) тромбоз в уЛП был выявлен при ЧПЭХО перед ЭИТ у 36 [25]. Среднее значение ИММЛЖ было выше в группе с тромбом уЛП (132 ± 40 против 68 ± 17 г/м²; $p < 0,001$), и эта связь сохранялась при многофакторном анализе ($p < 0,001$).

Индекс объема левого предсердия (ИОЛП) – показатель, характеризующий отношение объема ЛП к площади поверхности тела. ИОЛП находится в тесной зависимости с давлением наполнения ЛЖ, лежащим в основе патогенеза дисфункции уЛП [23–26]. Faustino A. et al. среди 500 больных с нФП при ЭХОКГ перед КА/ЭИТ верифицировали 148 больных с дисфункцией/тромбозом уЛП (тромб в уЛП у 55, замедленная скорость опорожнения уЛП у 66, СЭК в 120 случаях) [26]. ИОЛП значимо отличался в группе с дисфункцией/тромбозом уЛП ($16,9 \pm 4,1$ мл/м² против $14,2 \pm 4,1$ мл/м² соответственно; $p < 0,001$) и являлся независимым предиктором как для всех случаев дисфункции/тромбоза уЛП (ОШ 1,15 при 95%-х границах ДИ 1,09–1,21; $p < 0,001$), так и для тромба в уЛП (ОШ 1,13 при 95%-х границах ДИ 1,06–1,2; $p < 0,001$), СЭК (ОШ 1,12 при 95%-х границах ДИ 1,06–1,19; $p < 0,001$) и замедленной скорости опорожнения уЛП (ОШ 1,14 при 95%-х границах ДИ 1,07–1,21; $p < 0,001$).

Отношение ФВЛЖ/ОИЛП. Одно из первых исследований, показавших значимость этого показателя, было выполнено на 334 больных с нФП, у которых при ЧПЭХО перед КА/ЭИТ выявлено 52 тромба в уЛП [27]. Чувствительность и специфичность отношения ФВЛЖ/ОИЛП $< 1,5$ для выявления тромбоза уЛП составляли 100 и 53% соответственно, а площадь под характеристической кривой была достаточно большой (0,88). Другая группа исследователей оценивала данный показатель проспективно у 215 больных с нФП перед КА. При ЧПЭХО перед процедурой тромб в уЛП был выявлен у 19 пациентов [28]. Значения ФВЛЖ/ОИЛП $< 1,5$ чаще встречались в группе больных с тромбом уЛП (100% против 44,4%; $p < 0,001$).

Чувствительность и специфичность отношения ФВЛЖ/ОИЛП $< 1,5$ для выявления тромбоза уЛП составляли 100 и 55,6% соответственно, площадь под характеристической кривой составляла 0,83 при 95%-х границах ДИ 0,76–0,90.

Отношение E/e' . В ряде исследований изучалось соотношение скорости трансмитрального потока в период быстрого наполнения ЛЖ (E) и скорости расслабления латеральной и митральной части фиброзного кольца митрального клапана (e') [23, 29–31]. В ретроспективном исследовании Garcia-Sayan E. et al. были проанализированы данные 297 электронных медицинских карт больных с нФП, которым перед КА/ЭИТ была выполнена ЧПЭХО [30]. Тромб в уЛП был выявлен у 19 (6,4%) пациентов. Среднее значение отношения E/e' у пациентов с тромбом в уЛП было значительно выше, чем в группе контроля ($16,6 \pm 6,1$ против $12,0 \pm 5,4$ соответственно; $p = 0,001$). При значениях $E/e' \geq 12$ тромб у уЛП отмечался достоверно чаще (84 против 46%; $p = 0,001$), и отношение E/e' было независимым предиктором тромбоза уЛП (ОШ 1,14, при 95%-х границах ДИ 1,03–1,3; $p = 0,009$). Значения $E/e' \geq 9,4$ имели 100%-ю чувствительность и 38%-ю специфичность в отношении тромбоза уЛП, площадь под характеристической кривой составляла 0,72 (при 95%-х границах ДИ 0,63–0,82).

Теми же авторами выполнено проспективное наблюдение с аналогичными критериями включения и невключения у 266 больных с нФП перед КА/ЭИТ, у 17 из которых при ЧПЭХО идентифицирован тромб в уЛП [31]. Среднее значение E/e' было существенно выше в группе с тромбом в уЛП ($19,4 \pm 10,1$ против $10,2 \pm 5,6$; $p = 0,002$) и являлось независимым предиктором тромбоза уЛП (ОШ 1,13 при 95%-х границах ДИ 1,06–1,20; $p < 0,001$). Значения $E/e' \geq 9$ обладали 100%-й чувствительностью и 51%-й специфичностью в отношении тромбоза в уЛП, площадь под характеристической кривой составляла 0,83 (при 95%-х границах ДИ 0,75–0,91).

«Спекл-трекинг» эхокардиография. В исследовании Saaki S. et al. у 120 больных, поступавших в стационар с ТИА/инсультом, выполнено ЧПЭХО, при которой тромбоз/СЭК в уЛП выявлены у 48 [32]. При наличии тромбоза/СЭК

в уЛП чаще отмечались нФП (98% против 38%; $p < 0,0001$) и была выше пиковая систолическая деформация левого предсердия (ПСДЛП) ($32,3 \pm 13,7$ против $12,1 \pm 7,2$; $p < 0,0001$). ПСДЛП являлась независимым предиктором тромботических изменений в уЛП (ОШ 0,061 для 95%-х границ ДИ 0,09–0,22; $p < 0,0001$).

В ретроспективном исследовании 249 больных с нФП, поступавшим в стационар для КА, выявлено 120 случаев дисфункции уЛП (тромб/СЭК у 43, замедление скорости опорожнения уЛП < 40 см/с в 118 случаях) [33]. ПСДЛП была ниже в группе с дисфункцией уЛП ($18,6 \pm 8,9$ против $33,0 \pm 12,9$; $p < 0,001$) и являлась независимым предиктором этих нарушений (ОШ 0,90 при 95%-х границах ДИ 0,85–0,95; $p < 0,0005$).

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УЛП И ТРОМБОЗ УЛП У БОЛЬНЫХ С НФП

Все чаще перед проведением эндоваскулярной окклюзии уЛП больным с нФП используется 3-D-компьютерная томография сердца (3-D КТС), которая позволяет оценить морфологию и конфигурацию уЛП [34–36]. Наиболее часто выделяют четыре формы уЛП: «флажок», «цветная капуста», «кактус» и «куриное крыло» (наиболее распространенная) [37]. По некоторым данным, форма уЛП в виде «куриного крыла» сопряжена с меньшей частотой тромботических осложнений, тогда как формы «кактуса» и «флажка» являются независимыми предикторами кардиоэмболических осложнений (КЭИ)/ТИА (ОШ 4,8; $p = 0,038$ и 4,08; $p = 0,046$ соответственно) [38]. Также описана независимая связь между выраженной трабекулярностью и малым диаметром устья уЛП и частотой КЭИ/ТИА [39].

В ретроспективном исследовании He J. et al. у 336 больных с нФП перед КА при помощи ЧПЭХО и 3-D КТС было выявлено 46 случаев тромбоза уЛП [40]. Форма уЛП в виде «куриного крыла» встречалась чаще, чем «флажок», «цветная капуста» или «кактус» (46,1 против 12,8%, 27,1, 14,0% соответственно). Установлено,

что в группе больных с уЛП по типу «куриное крыло» в сравнении с объединенными остальными типами тромб в уЛП встречался реже: 9% против 17,7% ($p = 0,022$), а сочетание анатомических типов уЛП, отличных от «куриного крыла», было независимым фактором риска тромба уЛП (ОШ 4,216 для 95%-го ДИ 1,82–9,7; $p = 0,001$).

Важность другого анатомического параметра уЛП – количества его долей – была оценена в исследовании на 472 больных с нФП, у которых при ЧПЭХО перед КА было выявлено 80 случаев тромбоза/СЭК в уЛП [41]. В группе больных с тромбом/СЭК в уЛП отмечалось большее количество долей уЛП ($1,67 \pm 0,77$ против $1,25 \pm 0,50$; $p < 0,0001$), и эта особенность являлась независимым предиктором тромботических изменений в уЛП (ОШ 2,37 для 95%-х границах ДИ 1,37–4,09; $p = 0,002$). Отмечено также, что одна доля уЛП чаще регистрировалась при типе уЛП «куриное крыло» [42].

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ВОСПАЛЕНИЯ, ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ТРОМБОЗ ЛП/УЛП У БОЛЬНЫХ С НФП

Представления о патогенезе дисфункции и тромбогенеза в уЛП дало старт ряду исследований по оценке возможностей прогнозирования тромбоза уЛП [43].

Гомоцистеин. Гомоцистеин – промежуточная аминокислота в анаболизме метионина, получающая метильную группу посредством деметилирования 5-метилтетрагидрофалата. В настоящее время доказано, что высокий уровень гомоцистеина взаимосвязан с венозным и артериальными тромбозами [44]. В исследовании Yao Y. вошло 888 больных с низким риском кардиоэмболических осложнений согласно шкале CHA₂DS₂-VASc (0–1 балл), у 32 из которых при ЧПЭХО перед проведением ЭИТ был выявлен тромб в уЛП [45]. Уровень гомоцистеина был выше у больных с тромбом в уЛП ($16,5 \pm 4,8$ против $13,4 \pm 4,1$ ммоль/л; $p = 0,009$)

и концентрация гомоцистеина в крови $\geq 13,5$ ммоль/л была независимым предиктором тромбоза уЛП (ОШ 11,79 при 95%-х границах ДИ 1,44–96,75; $p = 0,022$ для суммы баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 0$ и ОШ 2,26 при 95%-х границах ДИ 1,007–5,15; $p = 0,048$ для суммы баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 1$).

Асимметричный *D*-метил аргинин (АДМА) подавляет синтазу оксида азота (НО-синтазу), одного из главных протективных субстратов повреждения сосудистой стенки. Повышенный уровень АДМА в сыворотке крови является показателем эндотелиальной дисфункции. Недавние исследования показали его независимую связь с ишемическим инсультом у пациентов с ФП [46, 47]. В проспективном исследовании, выполненном на 223 пациентах с нФП, подвергнутых ЧПЭХО перед КА/ЭИТ, тромб в уЛП был обнаружен у 27 пациентов, причем 18 из них находились на терапии варфарином с целевым уровнем МНО [48]. Средние значения АДМА были выше в группе с тромбом в уЛП ($2,5 \pm 0,6$ против $1,8 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,001$), и АДМА являлся независимым предиктором тромбоза уЛП (ОШ 4,0 при 95%-х границах ДИ 1,2–1360; $p = 0,003$). Значения АДМА $\geq 2,1$ мкмоль/л обладали чувствительностью 82% и специфичностью 77% в отношении наличия тромба в уЛП, площадь под характеристической кривой составляла 0,84 при 95%-х границах ДИ 0,74–0,93.

Мочевая кислота (МочК) – конечный продукт катаболизма пуриновых оснований, который может считаться одним из маркеров эндотелиальной дисфункции за счет ее участия в оксидативном стрессе и воспалительных реакциях [49–51]. Tang R.-B. et al. [49] обследовали 1359 больных с нФП перед КА, у которых при ЧПЭХО был идентифицирован 61 тромб в ЛП. Сывороточный уровень МочК в группе пациентов с тромбом ЛП был существенно выше ($413,5 \pm 98,8$ против $366,7 \pm 94,3$ мкмоль/л соответственно; $p < 0,001$) и являлся

независимым предиктором тромбоза ЛП (ОШ 1,004 при 95%-х границах ДИ 1,0–1,008; $p = 0,028$). Аналогичный результат получен в ретроспективном исследовании 284 пациентов с нФП, у 61 из которых при ЧПЭХО перед КА выявлены тромбоз/СЭК в ЛП [51]. Среднее значение МочК у больных с тромбозом/СЭК ЛП было выше ($331,2 \pm 93,3$ против $385,0 \pm 85,9$ ммоль/л; $p < 0,001$), и МочК была независимым предиктором тромбоза/СЭК в ЛП/уЛП (ОШ 1,005 при 95%-х границах ДИ 1,001–1,009, $p = 0,026$). Наконец, у 1198 больных с нФП перед КА/ЭИТ повышенный уровень МочК также являлся независимым предиктором выявления тромба/СЭК в ЛП, который был выявлен при ЧПЭХО у 97 обследованных (ОШ 1,69 при 95%-х границах ДИ 1,06–2,69, $p = 0,027$) [50].

D-димер является продуктом разрушения фибрина и свидетельствует об активации свертывания крови. Есть данные о его повышении при формировании тромбоза уЛП у больных с нФП [52–54]. В проспективном исследовании Sugiyama S. et al. было изучено 225 больных нФП, получавших антикоагулянты как минимум 3 месяца [53]. При ЧПЭХО перед проведением первичной КА тромб в ЛП выявили у 23. В группе с тромбозом ЛП отмечались более высокие уровни *D*-димера ($0,55 \pm 0,70$ против $0,22 \pm 0,22$ мкмоль/л; $p < 0,05$), и *D*-димер являлся независимым предиктором тромба в ЛП (ОР 4,18; $p = 0,001$). Уровень *D*-димера $< 0,125$ мкмоль/л обладал чувствительностью 83,3% и специфичностью 61,6% в отношении тромбоза уЛП, площадь под характеристической кривой составила 0,81 при 95%-х границах ДИ 0,72–0,90. Вместе с тем при обследовании 107 пациентов с нФП, у которых при ЧПЭХО перед КА/ЭИТ тромб в ЛП выявили у 27, *D*-димер тоже был выше при тромбозе ЛП ($0,72 \pm 0,97$ против $0,13 \pm 0,12$ мкмоль/л; $p = 0,02$), однако не вошел в состав независимых предикторов тромбоза [54].

ШКАЛЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТРОМБОЗА В ЛП/УЛП У БОЛЬНЫХ С НФП

Клинические шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc, предназначенные для оценки риска инсульта при НФП, недостаточно информативны для прогнозирования наличия тромба в ЛП/уЛП [10], поэтому идет активный поиск возможностей их усовершенствования, прежде всего за счет добавления других факторов риска (предикторов) тромбоза ЛП/уЛП.

Chen Y.-Y. et al. продемонстрировали более высокую прогностическую способность шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc при дополнительном учете наличия метаболического синдрома (МС), особенно для больных с относительно низким риском кардиоэмболических осложнений [55]. Работа выполнена на 294 больных с НФП, ранее не получавших пероральные антикоагулянты (ОАК) и липидснижающую терапию. Всем пациентам выполнялась ЧПЭХО, тромб в уЛП был выявлен у 56 человек (19,0%). Медианы суммы баллов по шкале CHADS₂ и шкале CHA₂DS₂-VASc составляли 1,2 и 2,3 соответственно. По диагностической ценности модифицированные шкалы, учитывающие наличие МС (CHADS₂-MS и CHA₂DS₂-VASc-MS), превосходили исходные шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc – площадь под характеристической кривой составила 0,73 (при 95%-х границах ДИ 0,67–0,78) для шкалы CHADS₂ и 0,81 (при 95%-х границах ДИ 0,76–0,85) для шкалы CHADS₂ ($p = 0,0019$)), а также 0,71 (при 95%-х границах ДИ 0,65–0,76) для шкалы CHA₂DS₂-VASc и 0,79 (при 95%-х границах ДИ 0,74–0,84) для шкалы CHA₂DS₂-VASc-MS ($p = 0,0007$).

Польскими исследователями продемонстрировано повышение информативности шкалы CHA₂DS₂-VASc при добавлении к ней дополнительных баллов за наличие хронической болезни почек и длительности пароксизма НФП [56]. Исследование проводилось на 151 пациенте с НФП перед КА, у которых при ЧПЭХО тромб в уЛП или сильное подозрение на него

отмечены в 10 случаях. Модернизированная по результатам регрессионного анализа шкала CHA₂DS₂-VASc-AFR (AF – персистирующая форма ФП (> 7 дней) добавляет 1 балл; R – скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м² добавляет 1 балл) немного превосходила шкалу CHA₂DS₂-VASc по диагностической значимости: площадь под характеристической кривой для шкалы CHA₂DS₂-VASc составляла 0,79 при 95%-х границах ДИ 0,72–0,86, для шкалы CHA₂DS₂-VASc-AFR – 0,84 при 95%-х границах ДИ 0,78–0,89, однако это различие не достигало статистической значимости ($p = 0,062$). При сумме баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc-AFR ≥ 2 чувствительность в отношении тромбоза уЛП составляла 100%, специфичность – 54%.

Более успешной оказалась вторая попытка модифицировать шкалу CHA₂DS₂-VASc с использованием тех же дополнительных факторов риска [57]. В ретроспективное исследование вошли 1033 больных с НФП, среди которых при ЧПЭХО перед КА/ЭИТ тромб в уЛП выявлен в 59 (5,7%) случаях. Модернизированная по результатам регрессионного анализа шкала имела вид CHA₂DS₂-VASc-RAF (R – скорость клубочковой фильтрации < 56 мл/мин/1,73 м² добавляет 2 балла, AF – персистирующая форма ФП (> 7 дней) добавляет 4 балла, длительно персистирующая или постоянная форма добавляют 10 баллов) и заметно превосходила шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc по диагностической значимости. Так, площадь под характеристической кривой для шкалы CHA₂DS₂-VASc-RAF составляла 0,81 и была заметно выше, чем у шкал CHADS₂ (0,71; $p = 0,0003$) и CHA₂DS₂-VASc (0,70; $p = 0,0003$) в исходной и валидирующей когортах (0,88 против 0,63 и 0,60, соответственно; $p < 0,001$).

В другом ретроспективном исследовании 543 больных с НФП, среди которых при ЧПЭХО перед КА тромб в уЛП обнаружен у 35, по результатам регрессионного анализа была предложена шкала, учитывающая объем

левого предсердия ≥ 50 мл (2 балла), концентрацию МНУП в крови > 75 пг/мл и ФВ ЛЖ $< 56\%$ (1 балл) [58]. Значение для прогнозирования тромбозы уЛП имела сумма баллов по этой шкале ≥ 2 ; чувствительность составляла 100%, специфичность 37%. Более детального анализа в публикации не представлено.

Таким образом, как показывают представленные работы, в качестве перспективных можно рассматривать добавления к шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ длительности пароксизма нФП и скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, возможна польза от учета наличия МС (хотя использование этого фактора будет затруднено многообразием критериев его диагностики). Не исключено, что в будущем в состав шкал попадут и другие обсуждаемые выше показатели, связанные с частотой выявления тромбоза ЛП/уЛП. Вместе с тем очевидно, что информативность новых предикторов и шкал оценки риска тромбоза ЛП/уЛП нуждается в проверке в более крупных, желательно проспективных многоцентровых исследованиях. Кроме того, изучение проводилось перед планируемыми КА/ЭИТ (когда массово выполняется визуализация ЛП/уЛП). В итоге неизвестно, насколько применимы изученные предикторы и шкалы у более широких контингентов больных с нФП. Наконец, большинство исследований выполнено на азиатской популяции и неясно, можно ли экстраполировать их результаты на другие этнические группы.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С НФП И ТРОМБОМ ЛП/УЛП

Возможности растворения тромба в ЛП/уЛП и причины неудач при использовании пероральных антикоагулянтов (ОАК) у подобных больных остаются до конца невыясненными. Так, в исследовании Saaed M. et al. 520 больных с нФП при ЧПЭХО перед ЭИТ тромб в уЛП был выявлен у 67 [59]. В последующие 4 недели все они получали варфарин. При контрольном

ЧПЭХО у 20 больных (остальные 47 не явились на прием) в 18 случаях (90%) отмечалось исчезновение тромба в уЛП. За 4 недели наблюдения у одного из повторно пришедших на ЧПЭХО произошла ТИА.

В проспективном исследовании у 32 больных с нФП и тромбозом уЛП, выявленным при ЧПЭХО перед ЭИТ, на фоне приема варфарина в ближайшие 12 месяцев у 13% развился инсульт/ТИА, и при контрольном ЧПЭХО только у 63% тромб в уЛП полностью растворился [60].

Так, при проспективном наблюдении за 43 больными с нФП (персистирующая или постоянная формы) и верифицированными тромбом в уЛП, принимавшими антагонисты витамина К с целевым значением МНО на протяжении 36 месяцев, частота кардиоэмболических осложнений оказалась очень высокой (16% церебральных тромбоэмболий по данным МРТ через 1 год, 40% за 3 года) [61, 62]. При этом в 44% случаев тромботическое образование в уЛП не исчезало через 1 год антитромботического лечения и у 28% больных сохранялось через 3 года наблюдения.

Много позже Lip G.Y.H. et al. охарактеризовали динамику тромбоза в ЛП/уЛП при различных режимах антикоагулянтной терапии в многоцентровых исследованиях CLOT-AF и X-TRA [63]. В проспективном исследовании X-TRA изучались возможности разрешения тромбоза ЛП по данным ЧПЭХО у 53 пациентов с нФП или трепетанием предсердий, в течение 6–8 недель принимающих прямой пероральный антикоагулянт (ПОАК) ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз/сут (81,7%) или 15 мг 1 раз/сут при скорости клубочковой фильтрации 15–49 мл/мин (18,3%). Частота полного исчезновения тромба составила 41,5%, исчезновение или уменьшение размера тромба отмечено в 60,4% случаев. За время наблюдения кардиоэмболических осложнений не было.

В ретроспективном исследовании CLOT-AF собраны данные об исходах лечения

у 96 пациентов с нФП или трепетанием предсердий и наличием тромба в ЛП/уЛП по данным ЧПЭХО после 3–12-недельного лечения пероральными антикоагулянтами (в основном антагонистами витамина К) в повседневной врачебной практике [63]. Исчезновение тромба отмечено в 62,5% случаев. В настоящее время продолжается аналогичное исследование RE-LATED AF с применением дабегатрана этексилата [64].

Эффективности ПОАК и антагонистов витамина К при тромбозе уЛП оценивалась в ретроспективном одноцентровом исследовании у 45 больных с нФП и тромбом в уЛП по данным ЭХОКУ перед КА/ЭИТ [65]. Апиксабан был назначен трем больным, дабегатрана этексилат – 13, ривароксабан – 6, варфарин – 23. Медиана времени до повторного ЧПЭХО составила 67 дней. Тромб в уЛП не выявлялся в 77% получавших ПОАК и 74%, получавших антагонисты витамина К. Однофакторный анализ не выявил разницы между применением ПОАК или антагонистов витамина К (ОШ 1,20 при 95%-х границах ДИ 0,31–4,69; $p = 0,79$). Демографических факторов, ассоциированных с исчезновением тромба, также найдено не было.

Похожие результаты получены у 117 больных с ФП и тромбом в ЛП/уЛП, выявленном при ЧПЭХО перед КА/ЭИТ [66]. У 63 из них было выполнено повторное ЧПЭХО в течение ближайшего года (средний интервал 96 ± 72 дней) на фоне приема ПОАК. Исчезновение тромба отмечено у 37 (57%) больных, среди которых антикоагулянтная терапия была адекватной у 28. У 26 пациентов сохранялся тромб в ЛП, причем адекватную антикоагулянтную терапию получали 69% из них. Значимых различий между ПОАК и антагонистами витамина К по частоте растворения тромба не было. Многофакторный регрессионный анализ выявил независимую связь между сахарным диабетом и устойчивостью тромба в ЛП при использовании ОАК.

При анализе электронных баз данных 54 центров в Европе с целью определения оптимальных методов диагностики и лечения тромбоза уЛП у больных с нФП перед КА/ЭИТ было отмечено: после верификации тромба в 64% центров ПОАК были препаратом первого ряда у больных, не получавших ранее ОАК; в 50% центров после обнаружения тромба уЛП больные, уже получающие антикоагулянтную терапию, переходили на другой ОАК с последующим контролем ЧПЭХО через 6 и более недель (84%); при устойчивом тромбе в уЛП на фоне использования антагонистов витамина К его замена на ПОАК производилась в 42,5% случаев; при противопоказаниях к переходу на ПОАК 25,5% центров повышали целевой уровень МНО до 2,5–3,5 [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление тромбоза в ЛП/уЛП при повседневном скрининге с использованием шкал клинических шкал, предназначенных для оценки риска инсульта при нФП, невозможно. Это ограничение имеет особую значимость при низком риске кардиоэмболических осложнений по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, поскольку, по современным представлениям, подобные больные не являются кандидатами для антикоагулянтной терапии. Вместе с тем, по некоторым данным, частота тромбоза ЛП/уЛП у данной группы может превышать 5%. Также особого внимания заслуживают больные с сохраняющимся тромбом в уЛП, несмотря на проводимую адекватную антикоагулянтную терапию, доля которых по совокупным данным может достигать 7%.

Поскольку поголовная визуализация ЛП/уЛП нереальна, ведется активный поиск наиболее чувствительных и специфичных факторов риска тромбоза ЛП/уЛП, доступных в повседневной врачебной практике. Многие из них представляются многообещающими. Однако клинические исследования, продемонстрировавшие их диагностическую ценность, были

чаще всего одноцентровыми, ретроспективными, выполнены на малой выборке разнородных больных, что не дает возможности сформулировать какие-либо клинические рекомендации. То же относится и к шкалам оценки вероятности наличия тромба в ЛП/уЛП.

Для большей ясности необходимо проведение более масштабных многоцентровых проспективных исследований на разных группах больных с нФП. Возможно, результаты таких исследований позволят уточнить показания к использованию антикоагулянтов у больных с нФП и низким риском кардиоэмболических осложнений по клиническим данным, а также

уточнить индивидуальные показания к визуализации ЛП/уЛП для поиска их тромбоза.

Также необходимо определить механизмы недостаточной эффективности терапии и оптимальные лечебные подходы у больных с тромбом в ЛП/уЛП, поскольку как минимум у трети больных с нФП тромбы не исчезают на фоне приема пероральных антикоагулянтов, что сопряжено с высоким риском кардиоэмболических осложнений.

Поступила/Received 07.05.2020

Поступила после рецензирования/Revised 20.05.2020

Принята в печать/Accepted 20.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071–2104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040.
2. Scherr D., Dalal D., Chilukuri K., Dong J., Spragg D., Henrikson C.A. et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation 2009. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(4):379–384. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01336.x.
3. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
4. Beigel R., Wunderlich N.C., Ho S.Y., Arsanjani R., Siegel R.J. The Left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1251–1265. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.08.009.
5. Frenkel D., D'Amato S.A., Markowitz S.M., Liu C.F., Thomas G., Ip J.E. et al. Prevalence of left atrial thrombus detection by transesophageal echocardiography a comparison of continuous non-vitamin K antagonist oral anticoagulant versus warfarin therapy in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(3):295–303. doi: 10.1016/j.jacep.2016.01.004.
6. Stoddard M.F., Singh P., Buddhadeb D., Longaker R. Left atrial thrombus predicts transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2003;145(4):676–682. doi: 10.1067/mhj.2003.91.
7. Doukky R., Khandelwal A., Garcia-Sayan E. External validation of a novel transthoracic echocardiographic tool in predicting left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(9):876–881. doi: 10.1093/ehjci/jes313.
8. Kawabata M., Goya M., Sasaki T., Maeda S., Shirai Y., Yoshitake T. et al. Left atrial appendage thrombi formation in Japanese non-valvular atrial fibrillation patients during anticoagulation therapy – Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulants. *Circ J*. 2017;81(5):645–651. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1089.
9. Blustin J.M., McBane R.D., Mazur M., Ammash N., Sochor O., Grill D.E., Wysokinski W.E. The association between thromboembolic complications and blood group in patients with atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(2):216–223. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.11.013.
10. Заиграев И.А., Явелов И.С. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: частота выявления и клинические факторы риска. *Атеротромбоз*. 2019(2):68–79. doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-68-79. Zaigraev I.A., Yavelov I.S. Thrombus of left atrium and/or its appendage in case of nonvalvular atrial fibrillation: frequency of detection and clinical risk factors. *Aterotromboz = Atherothrombosis*.

- 2019;(2):68–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2019-2-68-79.
11. Jenkins P.V., O'Donnell J.S. ABO blood group determines plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all? *Transfusion*. 2006;46(10):1836–1844. doi: 10.1111/j.1537-2995.2006.00975.x.
 12. Guo Y., Lip G.Y.H., Apostolakis S. Inflammatory Biomarkers and Atrial Fibrillation: Potential Role of Inflammatory Pathways in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation-induced Thromboembolism. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(2):192–201. doi: 10.2174/1570161113116660165.
 13. Meus R., Son M., Sobczyk D. Prothrombotic state in patients with left atrial appendage thrombus of unknown origin and cerebrovascular events. *Stroke*. 2016;47(7):1872–1878. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012856.
 14. Yuan Fu, Kuibao Li, Xinchun Yang. ABO blood groups: a risk factor for left atrial and left atrial appendage thrombogenic milieu in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2017;156:45–50. doi: 10.1016/j.thromres.2017.05.018.
 15. Kaya A., Tukkan C., Alper A.T., Gungor B., Ozcan K.S., Tatlisu M.A. et al. Increased levels of red cell distribution width is correlated with presence of left atrial stasis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *North Clin Istanb*. 2017;4(1):66–72. doi: 10.14744/nci.2017.72324.
 16. Lappe J.M., Horne B.D., Shah S.H., May H.T., Muhlestein J.B., Lappé D.L. et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta*. 2011;412(23–24):2094–2099. doi: 10.1016/j.cca.2011.07.018.
 17. Providência R., Ferreira M.J., Gonçalves L., Paiva L., Fernandes A., Barra S. et al. Mean corpuscular volume and red cell distribution width as predictors of left atrial stasis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Dis*. 2013;3(2):91–102. Available at: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc3683407#abstract>.
 18. Ulu S.M., Ozkeçeci G., Akci O., Ahsen A., Altug A., Demir K., Acartürk G. Mean platelet volume, in predicting severity of mitral regurgitation and left atrial appendage thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(2):119–124. doi: 10.1097/MBC.0b013e328364c453.
 19. Hong-ling Yang, Yong-Ping Lin, Yan Long, Qing-ling Ma, Cheng Zhou. Predicting cardioembolic stroke with the B-type natriuretic peptide test: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(7):1882–1889. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.02.014.
 20. Pant R., Patel M., Garcia-Sayan E., Wassouf M., D'Silva O., Kehoe R.F., Doukky R. Impact of B-type natriuretic peptide level on the risk of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;14:4. doi: 10.1186/s12947-016-0047-6.
 21. Doukky R., Gage H., Nagarajan V., Demopoulos A., Cena M., Garcia-Sayan E. et al. B-type natriuretic peptide predicts left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2013;30(8):889–895. doi: 10.1111/echo.12169.
 22. Ochiumi Y., Kagawa E., Kato M., Sasaki S., Nakano Y., Itakura K. et al. Usefulness of brain natriuretic peptide for predicting left atrial appendage thrombus in patients with unanticoagulated nonvalvular persistent atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2015;31:307–312. doi: 10.1016/j.joa.2015.04.002.
 23. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):412. doi: 10.1093/ehjci/jew041.
 24. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redán J., Zanchetti A., Böhm M. et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1925–1238. doi: 10.1097/HJH.0b013e328364ca4c.
 25. Boyd A.C., McKay T., Nasibi S., Richards D.A.B., Thomas L. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(3):269–275. doi: 10.1093/ehjci/jes153.
 26. Faustino A., Providência R., Barra S., Paiva L., Trigo J., Botelho A. et al. Which method of left atrium size quantification is the most accurate to recognize thromboembolic risk in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:28. doi: 10.1186/1476-7120-12-28.
 27. Ayirala S., Kumar S., O'Sullivan D.M., Silverman D.I. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(5):499–505. doi: 10.1016/j.echo.2011.02.010.

28. Doukky R., Khandelwal A., Garcia-Sayan E., Gage H. External validation of a novel transthoracic echocardiographic tool in predicting left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(9):876–881. doi: 10.1093/ehjci/jes313.
29. Doukky R., Garcia-Sayan E., Gage H., Nagarajan V., Demopoulos A., Cena M. et al. The value of diastolic function parameters in the prediction of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:10. doi: 10.1186/1476-7120-12-10.
30. Garcia-Sayan E.D., Patel M., Wassouf M., Pant R., D'Silva O.J., Kehoe R.F., Doukky R. Derivation and validation of E/e' ratio as a parameter in the evaluation of left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(9):1349–1356. doi: 10.1007/s10554-016-0916-y.
31. Doukky R., Garcia-Sayan E., Patel M., Pant R., Wassouf M., Shah S. et al. Impact of diastolic function parameters on the risk for left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(6):545–553. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.014.
32. Sasaki S., Watanabe T., Tamura H., Nishiyama S., Wanezaki M., Sato C. et al. Left atrial strain as evaluated by two-dimensional speckle tracking predicts left atrial appendage dysfunction in patients with acute ischemic stroke. *BBA Clin*. 2014;2:40–47. doi: 10.1016/j.bbacli.2014.09.004.
33. Wang Y., Li M., Zhong L., Ren S., Li H., Tang Y. et al. Left Atrial Strain as Evaluated by Two-Dimensional Speckle Tracking Predicts Left Atrial Appendage Dysfunction in Chinese Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiology Research and Practice*, 2020;2020:1–8. doi: 10.1155/2020/5867617.
34. Piccini J.P., Sievert H., Patel M.R. Left atrial appendage occlusion: rationale, evidence, devices, and patient selection. *Eur Heart J*. 2017; 21;38(12):869–876. doi: 10.1093/eurheartj/ehw330.
35. Tan N.Y., Yasin O.Z., Sugrue A., Sabbagh A.E., Foley T.A., Asirvatham S.J. Anatomy and Physiologic Roles of the Left Atrial Appendage: Implications for Endocardial and Epicardial Device Closure. *Interv Cardiol Clin*. 2018;7(2):185–199. doi: 10.1016/j.iccl.2017.12.001.
36. Tilz R.R., Potpara T., Chen J., Dobreanu D., Larsen T.B., Haugaa K.H., Dagres N. Left atrial appendage occlude implantation in Europe: indications and anticoagulation post-implantation. Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2017;19(10):1737–1742. doi: 10.1093/europace/eux254.
37. Beigel R., Wunderlich N.C., Ho S.Y., Arsanjani R., Siegel R.J. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1251–1265. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.08.009.
38. Di Biase L., Santangeli P., Anselmino M., Mohanty P., Salvetti I., Gili S. et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):531–538. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.032.
39. Khurram I.M., Dewire J., Mager M., Maqboo F., Zimmerman S.L., Zipunnikov Z. et al. Relationship between left atrial appendage morphology and stroke in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1843–1849. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.09.065.
40. He J., Fu Z., Yang L., Liu W., Tian Y., Liu Q. et al. The predictive value of a concise classification of left atrial appendage morphology to thrombosis in non-valvular atrial fibrillation patients. *Clin Cardiol*. 2020. doi: 10.1002/clc.23381.
41. Wang F., Zhu M., Wang X., Zhang W., Su Y., Lu Y. et al. Predictive value of left atrial appendage lobes on left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):153. doi: 10.1186/s12872-018-0889-y.
42. Wang Y., Di Biase L., Horton R.P., Nguyen T., Morhanty P., Morhanty P., Natale A. Left Atrial Appendage Studied by Computed Tomography to Help Planning for Appendage Closure Device Placement. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010;21(9):973–982. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01814.x.
43. Breitenstein A., Glanzmann M., Falk V., Maisano F., Stämpfli S.F., Holy E.W. et al. Increased prothrombotic profile in the left atrial appendage of atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol*. 2015;185:250–255. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.092.
44. Herrmann M., Whiting M.J., Veillard A.S., Ehnholm C., Sullivan D.R., Keech A.C. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(12):2213–2219. doi: 10.1515/cclm-2012-0078.
45. Yan Yao, Mei-Sheng Shang, Li-Jian Gao, Jing-Hua Zhao, Xiao-Hui Yang, Tong Liu et al. Elevated homocysteine increases the risk of left atrial/left atrial appendage

- thrombus in non-valvular atrial fibrillation withlow CHA2DS2-VASc score. *Europace*. 2018;20(7):1093–1098. doi: 10.1093/eurpace/eux189.
46. Cengel A., Sahinarslan A., Biberoglu G., Hasanoğlu A., Tavil Y., Tulmac M., Ozdemir M. Asymmetrical dimethylargininelevel in atrial fibrillation. *Acta Cardiol*. 2008;63(1):33–37. doi: 10.2143/ac.63.1.2025329.
 47. Chao T.F., Lu T.M., Lin Y.J., Tsao H.-M., Chang S.-L., Lo L.-W. et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and adverse events in patients with atrial fibrillation referred for coronary angiogram. *PLoS One*. 2013;8(8):e71675. doi: 10.1371/journal.pone.0071675.
 48. Wei Xia, Yan Wang, Tongqing Duan, Yuanyuan Rong, Yifan Chi, Yibing Shao. Asymmetric dimethylarginine predictsleft atrial appendage thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2015;136(6):1156–1159. doi: 10.1016/j.thromres.2015.10.021.
 49. Ri-Bo Tang, Jian-Zeng Dong, Xian-Liang Yan, Xin Du, Jun-Ping Kang, Jia-Hui Wu et al. Serum uric acid and risk ofleft atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30(11):1415–1421. doi: 10.1016/j.cjca.2014.06.009.
 50. Liu F.Z., Liao H.T., Lin W.D., Xue Y.-M., ZhanX.-Z., Fang X.-H. et al. Predictive effect of hyperuricemia onleft atrial stasis in non-valvular atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol*. 2018;258:103–108. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.080.
 51. Ning W., Li Y., Ma C., Qiu L., Yu B. The Refinement of Risk Stratification for Atrial Thrombus or Spontaneous Echo Contrast in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Int Heart J*. 2017;58(6):885–893. doi: 10.1536/ihj.16-444.
 52. Somló M., Tomcsányi J., Nagy E., Bodo I., Bexxegh A. D-dimer determination as a screening tool to exclude atrial thrombi in atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(1):85–87. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00476-4.
 53. Sugiura S., Fujii E., Senga M., Sugiura E., Nakamura M., Ito M. Clinical features of patients withleft atrial thrombus undergoing anticoagulant therapy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;34(1):59–63. doi: 10.1007/s10840-011-9633-6.
 54. Pfluecke C., Tarnowski D., Plichta L., Berndt K., Schumacher P., Ulbrich S. et al. Monocyte-platelet aggregates and CD11b expression as markers for thrombogenicity in atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2016. 105(4):314–322. doi: 10.1007/s00392-015-0922-4.
 55. YuYang Chen, Qi Liu, Li Liu, Shu Xiao-Rong, Su Zi-Zhuo, Zhang Hai-Feng et al. Effect of metabolic syndrome on risk stratification forleft atrial orleft atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(20):2395–2402. doi: 10.4103/0366-6999.191744.
 56. Sikorska A., Baran J., Pilichowska-Paszkiel E., Sikora-Frac M., Kryński T., Piotrowski R. et al. Risk ofleft atrial appendage thrombus in patients scheduled for ablation for atrial fibrillation: beyond the CHA2DS2VASc score. *Pol Arch Inter Med*. 2015;125(12):921–928. doi: 10.20452/pamw.3213.
 57. Kaplon-Cieslicka A., Budnik M., Gawalko M., Peller M., Gorczyca I., Michalska A. et al. Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus. *Heart*. 2019;105(17):1310–1315. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314492.
 58. Nishikii-Tachibana M., Murakoshi N., Seo Y., Xu D., Yamamoto M., Ishizu T. et al. Prevalence and Clinical Determinants of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Atrial Fibrillation Prior to Pulmonary Vein Isolation. *Am J Cardiol*. 2015;116(9):1368–1373. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.055.
 59. Saeed M., Rahman A., Afzal A., Agoston I., Jammula P., Birnbaum Y. et al. Role of transesophageal echocardiography guided cardioversion in patients with atrial fibrillation, previousleft atrial thrombus and effective anticoagulation. *Int J Cardiol*. 2006;113(3):401–405. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.03.036.
 60. Strach K., Meyer C., Hackenbroch M., Tiemann K., Haase J., Pizulli L. et al. Long-term fate ofleft atrial thrombi and incidence of cerebral embolism under continuous anticoagulation therapy. *Rofo*. 2005;177(12):1706–1712. (In Germ.) doi: 10.1055/s-2005-858787.
 61. Bernhardt P., Schmidt H., Hammerstingl C., Hackenbroch M., Sommer T., Lüderitz B., Omran H. Fate ofleft atrial thrombi in patients with atrial fibrillation determined by transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance Imaging. *Am J Cardiol*. 2004;94(6):801–804. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.010.
 62. Bernhardt P., Schmidt H., Hammerstingl C., Lüderitz B., Omran H. Atrial Thrombi – A Prospective Follow-up Study over 3 Years with Transesophageal Echocardiography and Cranial Magnetic Resonance Imaging. *Echocardiography*. 2006;23(5):388–394. doi: 10.1111/j.1540-8175.2006.00225.x.
 63. Lip G.Y.H., Hammerstingl C., Marin F., Cappato R., Ling Meng I., Kirsch B. et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing base-

- line data (CLOT-AF). *Am Heart J.* 2016;178:126–134. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.007.
64. Ferner M., Wachtlin D., Konrad T., Deuster O., Meinertz T., von Bardeleben S. et al. Rationale and design of the RE-LATED AF – AFNET 7 trial: REsolution of Left atrial-Appendage Thrombus – Effects of Dabigatran in patients with Atrial Fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(1):29–36. doi: 10.1007/s00392-015-0883-7.
65. Hussain A., Katz W.E., Genuardi M.V., Bhonsale A., Jain S.K., Kancharla K. et al. Non-vitamin K oral anticoagulants versus warfarin for left atrial appendage thrombus resolution in nonvalvular atrial fibrillation or flutter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(9):1183–1190. doi: 10.1111/pace.13765.
66. Niku A.D., Shiota T., Siegel R.J., Rader F. Prevalence and Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Flutter With Oral Anticoagulation. *Am J Cardiol.* 2019;123(1):63–68. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.027.
67. Farkowski M.M., Jubele K., Marín F., Gandjbakhch E., Ptaszynski P., Merino J.L. et al. Diagnosis and management of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion or percutaneous left atrial procedures: results of the European Heart Rhythm Association survey. *EP Europace.* 2020;22(1):162–169. doi: 10.1093/europace/euz257.

Информация об авторах:

Заиграев Иван Андреевич, аспирант отдела клинической кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; e-mail: Zaigraevivan2002@yandex.ru

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; e-mail: yavelov@yahoo.com

Information about the authors

Ivan A. Zaigraev, Postgraduate Student, Department of Clinical Cardiology, Federal State Institution "National Medical Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia; e-mail: Zaigraevivan2002@yandex.ru

Igor S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Federal State Institution "National Medical Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia; e-mail: yavelov@yahoo.com



Место клопидогрела в современном лечении острого коронарного синдрома

И.С. Явелов, ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: yavelov@yahoo.com

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Резюме

В обзоре представлены факты, определившие современные представления о месте клопидогрела в лечении острого коронарного синдрома. Описывается история клинического изучения клопидогрела при остром коронарном синдроме (ОКС), анализируется его место при современных подходах к лечению заболевания при широком распространении других блокаторов P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов (тикагрелора и прасугрела).

Рассматриваются обстоятельства, при которых клопидогрел может иметь дополнительные преимущества, в частности роль приверженности к длительной двойной антитромбоцитарной терапии, а также ситуации, при которых можно рассматривать уменьшение выраженности подавления функции тромбоцитов («деэскалацию» лечения). По данным проспективного рандомизированного открытого исследования POPular Age, у больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST в возрасте ≥70 лет сочетание ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом характеризовалось лучшей приверженностью к лечению на протяжении ближайшего года по сравнению с ее сочетанием с тикагрелором или прасугрелом. В итоге эффективность этих двух подходов оказалась сопоставимой. «Деэскалация» лечения на сегодняшний день является вынужденной мерой, позволяющей продлить двойную антитромбоцитарную терапию в случаях, когда продолжение приема прасугрела или тикагрелора представляется неприемлемым. Данных за рутинное внедрение «деэскалации» у стентированных больных с ОКС на сегодняшний день недостаточно, хотя результаты небольшого проспективного одноцентрового рандомизированного открытого исследования TOPIC указывают на безопасность такого подхода.

Анализируются результаты недавно представленных проспективных исследований по выбору блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов для длительного лечения острого коронарного синдрома с учетом остаточной реактивности тромбоцитов и полиморфизмов гена цитохрома P450 2C19. Среди них многоцентровое открытое рандомизированное клиническое испытание TROPICAL-ACS, многоцентровые рандомизированные открытые исследования POPular Genetics и TAILOR PCI. Согласно их результатам, у стентированных больных с ОКС с хорошим ответом на клопидогрел, оцененным с помощью остаточной функциональной активности тромбоцитов или изучения полиморфизмов гена цитохрома P450 2C19, отдаленные результаты у могут быть не хуже, чем при применении прасугрела или тикагрелора.

Ключевые слова: клопидогрел, острый коронарный синдром, лечение, остаточная реактивность тромбоцитов, фармакогенетика.

Для цитирования: Явелов И.С. Место клопидогрела в современном лечении острого коронарного синдрома. *Атеротромбоз*. 2020;(1):72–81. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-72-81.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The role of clopidogrel in the current treatment of acute coronary syndrome

Igor S. Yavelov, ORCID: 0000-0003-2816-1183, e-mail: yavelov@yahoo.com

National Medical Research Center for Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia

Abstract

In the article, a review is given of the facts that determined contemporary views of the role of clopidogrel in the treatment of acute coronary syndrome. The author described a history of the clinical studies of clopidogrel in acute coronary syndrome (ACS), analysed its role in the current approaches to the treatment of the disease during the widespread use of other platelet P2Y₁₂ receptor antagonists (ticagrelor and prasugrel).

The article discusses circumstances, when clopidogrel may have additional advantages, particularly the role of adherence to prolonged double antiplatelet therapy, as well as situations, when severe suppression of platelet function can be decreased (treatment de-escalation). According to a prospective randomized open-label POPular Age study, clopidogrel combined with

acetylsalicylic acid in patients with ACS without persistent ST segment elevations at the age of ≥ 70 years showed better adherence to treatment over the coming year as compared with clopidogrel combined with ticagrelor or prasugrel. As a result, these two approaches had comparable efficacy. Today, treatment de-escalation is a necessary measure to extend the double antiplatelet therapy in cases, when continued administration of prasugrel or ticagrelor appears unacceptable. There is insufficient evidence for the routine implementation of de-escalation in stented patients with ACS, although a small prospective, one-centre randomized open-label TOPIC study shows that this approach is safe.

The author provides a review of the results of recently presented prospective studies on the choice of a platelet P2Y₁₂ receptor antagonist for long-term treatment of acute coronary syndrome, taking into account the residual platelet reactivity and cytochrome p450 2c19 genetic polymorphisms. Among them are multicenter open randomized clinical TROPICAL-ACS study, multicenter randomized open-label POPular Genetics and TAILOR PCI studies. According to the study results, the long-term outcomes in stented patients with ACS with a good response to clopidogrel assessed by the residual functional activity of platelets or by studying cytochrome p450 2c19 genetic polymorphisms may not be worse than those during use of prasugrel or ticagrelor.

Keywords: clopidogrel, acute coronary syndrome, treatment, residual platelet reactivity, pharmacogenetics

For citation: Yavelov I.S. The role of clopidogrel in the current treatment of acute coronary syndrome. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(1):72–81. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-72-81.

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Клопидогрел (*Plavix/Clopidogrel bisulfate*) был одобрен Американской администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) для широкого клинического применения в 1997 г. Европейское медицинское агентство (EMA) одобрила клопидогрел в 1998 г. Первоначально речь шла о монотерапии для снижения риска осложнений атеросклероза у больных с недавно перенесенным инсультом, инфарктом миокарда (ИМ) или диагностированным атеросклерозом артерий нижних конечностей с клиническими проявлениями. Основанием стали результаты крупного (19 185 больных) рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования CAPRIE, продемонстрировавшего чуть большую эффективность клопидогрела по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (АСК) (относительное снижение риска (ОР) для суммы случаев сосудистой смерти, ИМ или инсульта 8,7%; $p = 0,043$) [1]. При анализе подгрупп в этом клиническом испытании оказалось, что монотерапия клопидогрелом у больных, перенесших ИМ, не отличается по эффективности от монотерапии АСК, и превосходит ее при атеросклерозе артерий нижних конечностей с клиническими проявлениями.

Эти представления остались неизменными до сегодняшнего дня.

В дальнейшем стало очевидным, что у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) максимальная польза достигается при сочетании антиагрегантов с разными механизмами действия – АСК и блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов. Первоначально доказательства были получены с применением клопидогрела в крупном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CURE при ОКС без стойких подъемов сегмента ST (ОКСбпST) [2, 3], а затем у больных ОКС со стойкими подъемами сегмента ST (ОКСпST), подвергнутых тромботической терапии или оставшихся без реперфузионного лечения (исследования CLARITY-TIMI 28 и COMMIT) [4, 5]. Кроме того, сочетание АСК с клопидогрелом стало обязательным компонентом антитромботической терапии при коронарном стентировании и основным вмешательством, позволяющим предотвратить тромбоз стента [6–8]. В дальнейшем в многочисленных наблюдательных исследованиях было показано, что прекращение двойной антитромбоцитарной терапии с использованием АСК и клопидогрела до истечения года после ОКС с переходом на монотерапию антиагрегантом сопровождается увеличением совокупной частоты смерти и ИМ

в ближайшие 3 месяца, что может свидетельствовать о реактивации тромбообразования в коронарных артериях) [9–13]. В целом по совокупности накопленных фактов добавление к АСК клопидогрела показано при всех вариантах лечения ОКС вне зависимости от подходов к лечению больного (за исключением, возможно, срочной операции коронарного шунтирования, которая требуется редко) [6, 14, 15].

В дальнейшем появились новые, более сильные ингибиторы P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов, действие которых характеризуется меньшей вариабельностью индивидуального ответа. При прямом сравнении в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что при ОКС сочетание АСК с прасугрелом или тикагрелором лучше, чем сочетание АСК с клопидогрелом, предотвращает неблагоприятные исходы (сумма сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта) ценой более частого возникновения кровотечений [16, 17]. В целом польза превосходит риск, однако очевидно, что у больных с исходно высоким риском тяжелых кровотечений это может стать основанием для выбора более безопасного клопидогрела [6, 14, 15]. Вместе с тем прасугрел и тикагрелор изучены далеко не при всех вариантах ОКС и подходах к его лечению. Так, доказательная база прасугрела ограничивается больными с ОКС, подвергнутыми коронарному стентированию. А поскольку в клинических исследованиях прасугрела не разрешалось переходить на него с клопидогрела, доказательная база прасугрела ограничена первичным ЧКВ со стентированием при ОКСпST и ранним ЧКВ со стентированием при ОКСбпST. Доказательная база тикагрелора шире и распространяется на первичное ЧКВ при ОКСпST и больных с ОКСбпST с умеренным и высоким риском неблагоприятного течения заболевания вне зависимости от подходов к их лечению (инвазивный или консервативный). Но в случаях, когда требуется длительное применение антикоагулянтов (в частности, при

наличии фибрилляции предсердий), наиболее изученным антиагрегантом, дополняющим пероральный антикоагулянт, является клопидогрел, а применение тикагрелора и особенно прасугрела в составе двойной и особенно тройной антитромботической терапии сопряжено с существенным увеличением риска кровотечений при том, что дополнительная польза по предотвращению коронарных осложнений при таком подходе не доказана [18–23].

Таким образом, несмотря на широкое использование прасугрела и тикагрелора, клопидогрел остается единственным ингибитором P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов, который можно добавить к АСК при ОКС в следующих ситуациях: ОКСбпST у больных с низким риском неблагоприятного исхода, тромболитическая терапия при ОКСпST, отсутствие реперфузионного лечения при ОКСпST, высокий риск тяжелых кровотечений, а также внутричерепное кровоотечение в анамнезе (в этом случае прасугрел и тикагрелор противопоказаны). Кроме того, клопидогрел является препаратом выбора, когда есть необходимость двойной или тройной антитромботической терапии (сочетания одного или двух антиагрегантов с длительным использованием высокой – лечебной – дозы антикоагулянта).

У больных с ОКС и невысоким риском кровотечения, которым с начала лечения не были назначены ни прасугрел, ни тикагрелор, эффективность сочетания АСК с клопидогрелом можно повысить за счет добавления низкой дозы прямого перорального антикоагулянта ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки). Согласно результатам крупного рандомизированного контролируемого исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 это можно сделать в первую неделю после начала лечения (после прекращения парентерального введения антикоагулянтов) у стабилизированных больных ИМ, не имеющих высокого риска кровотечений, инсульта/транзиторной ишемической атаки в анамнезе и

показаний к длительному применению более высоких доз антикоагулянтов. Такой подход обеспечивает дополнительное снижение риска суммы сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта, а также снижение сердечно-сосудистой смертности, общей смертности и риска тромбоза стента [24]. По совокупному эффекту очевидно, что его можно рассматривать как альтернативу сочетанию АСК с тикагрелором или прасугрелом у больных без высокого риска кровотечений.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ БЛОКАТОРОВ P2Y₁₂ РЕЦЕПТОРА ТРОМБОЦИТОВ ПОСЛЕ ОКС И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Очевидно, что итоговый результат лечения зависит не только от действия тех или иных лекарственных средств, но и от того, насколько строго больные следуют предписаниям врача. Соответственно, при в целом при менее эффективном, но более удобном или безопасном лечении с хорошей приверженностью итоговый результат может оказаться как минимум сопоставимым с подходом более действенным, но создающим больше проблем при длительном использовании из-за неудобного режима дозирования или более частого возникновения побочных эффектов. Эту закономерность хорошо иллюстрируют результаты проспективного рандомизированного открытого исследования POPular Age, в которое были включены 1003 больных с ОКСбпСТ в возрасте ≥ 70 (в среднем 77) лет [25]. Часть из них получала сочетание АСК с тикагрелором (в 98% случаев) или прасугрелом, вторая группа – сочетание АСК с клопидогрелом. За 12 месяцев сохранили прием АСК с тикагрелором/прасугрелом 51% больных, прием АСК с клопидогрелом – 76%. В итоге существенных различий по сумме случаев смерти, ИМ, инсульта и кровотечений по критериям исследования PLATO между группами не было (частота совокупности этих событий была

численно ниже в группе сочетания АСК с клопидогрелом, но различия не достигали степени, позволяющей говорить об эквивалентности этих подходов из-за слишком широких 95%-х границ доверительного интервала). При этом кровотечения у рандомизированных к приему АСК с клопидогрелом оказались существенно меньше (17,6% против 23,1% соответственно; $p = 0,03$), включая крупные кровотечения по критериям PLATO (8,0% против 4,4%; $p = 0,02$), а также смертельные кровотечения (1,0% против 0; $p = 0,03$). Основными причинами прекращения приема тикагрелора/прасугрела или перехода на клопидогрел были кровотечения, одышка и необходимость приема пероральных антикоагулянтов.

КЛОПИДОГРЕЛ И СНИЖЕНИЕ СТЕПЕНИ ПОДАВЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПОСЛЕ ОКС

После начала лечения ОКС сочетанием АСК с прасугрелом или тикагрелором может возникнуть ситуация, когда разумно уменьшить интенсивность антитромбоцитарной терапии за счет перехода на сочетание АСК с клопидогрелом (прибегнуть к так называемой дезэскалации лечения) [6, 26]. К ситуациям, когда это может быть оправдано, относятся: возникновение или рецидивирование клинически значимых кровотечений, особенно когда их причину невозможно выявить и/или надлежащим образом устранить; небольшие «надоедливые» кровотечения, устранить источник которых не удастся и которые сказываются на приверженности больного к лечению, несмотря на настойчивые попытки убеждения сохранить двойную антитромбоцитарную терапию; побочные эффекты тикагрелора, не связанные с его антитромбоцитарным действием (одышка); возникновение показаний к длительному лечению антикоагулянтами (фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий, тромб в полости левого желудочка);

стремление уменьшить стоимость лечения; стремление уменьшить кратность приема препарата/число таблеток (переход с тикагрелора на клопидогрел и/или фиксированное сочетание АСК и клопидогрела), ограниченная доступность прасугрела/тикагрелора, не позволяющая обеспечить их регулярный прием [27]. Очевидно, что в этих ситуациях «деэскалация» является хорошим шансом сохранить двойную антитромбоцитарную терапию (избежать преждевременного перехода на монотерапию антиагрегантом) или уменьшить частоту кровотечений при необходимости длительного лечения антикоагулянтам.

С учетом постепенного уменьшения опасности реактивации коронарного тромбообразования с течением времени, прошедшего после ОКС, изучаются возможности «рутинного» (поголовного) перехода с сочетания АСК и прасугрела/тикагрелора на сочетание АСК с клопидогрелом для снижения риска кровотечений при длительной антитромбоцитарной терапии. Наиболее крупным клиническим испытанием такого подхода является проспективное одноцентровое открытое рандомизированное исследование TOPIC [28]. В него были включены 645 больных с ОКС, 97% из которых подверглись коронарному стентированию (в основном с применением стентов, выделяющих лекарство). При неосложненном течении заболевания в первый месяц приема сочетания АСК с прасугрелом (57%) или тикагрелором (43%) больных рандомизировали к продолжению этого лечения или переходу на сочетание АСК с клопидогрелом. Через 1 год сумма сердечно-сосудистой смерти, необходимости в срочной реваскуляризации миокарда, инсульта или клинически значимых кровотечениях (2–5 типов по критериям тяжести кровотечения Академического исследовательского консорциума – BARC) была в 2 раза меньше при переходе на клопидогрел (относительный риск [ОР] 0,48; $p < 0,01$). Это совокупное преимущество достигалось за счет

более редкого возникновения кровотечений при том, что по частоте ишемических осложнений (включая тромбоз стента) группы существенно не отличались. Вместе с тем следует учитывать, что в это сравнительно небольшое одноцентровое открытое исследование были включены больные с не очень высоким риском неблагоприятного исхода, и его результаты, в целом указывающие на приемлемость «деэскалации», не могут служить основанием для широкого («рутинного») применения такого подхода.

КЛОПИДОГРЕЛ ПРИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОМ ПОДХОДЕ К ВЫБОРУ СОСТАВА ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ОКС

Первоначальные попытки индивидуализировать выбор блокаторов $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов у больных, подвергнутых коронарному стентированию, с помощью определения остаточной функциональной активности тромбоцитов с клинической точки зрения оказались unsuccessful. Увеличение дозы клопидогрела или переход на прасугрел у больных с повышенной функциональной активностью тромбоцитов на фоне приема стандартного использования клопидогрела не приводило к снижению частоты неблагоприятных исходов в проспективных рандомизированных двойных слепых исследованиях GRAVITAS (с удвоением дозы клопидогрела), TRIGGER-PCI (переход на прасугрел), проспективных рандомизированных открытых исследованиях ARCTIC (переход на прасугрел) и ANTARCTIC (переход на клопидогрел при избыточном ответе на прасугрел) [29–32]. Первым сравнительно крупным клиническим испытанием с положительным результатом стало проспективное многоцентровое открытое рандомизированное исследование TROPICAL-ACS [33]. В него были включены 2610 больных с острым ИМ, 99% из которых были подвергнуты коронарному стентированию (в 77% с

использованием стентов, выделяющих лекарство). Все первоначально получали сочетание АСК с прасугрелом. В одной из групп это лечение продолжалось 12 месяцев, в другой через 7 дней после выписки перешли на прием клопидогрела и еще через 7 дней определили остаточную реактивность тромбоцитов в ответ на АДФ с помощью анализатора Multiplate. В случаях, когда после однонедельного приема клопидогрела она не достигала 46 ЕД, больные продолжили прием клопидогрела, остальных вернули на прием прасугрела. Таким образом, во второй группе речь идет о персонифицированном подходе к выбору состава двойной антитромбоцитарной терапии, обеспечивающей достаточно выраженное подавление функциональной активности тромбоцитов (примечательно, что у 61% больных такой цели удалось достигнуть с помощью клопидогрела). В итоге при оценке через 12 месяцев изученные подходы не различались по эффективности и безопасности (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта или кровотечений 2–5-го типов по классификации BARC, а также эти события по отдельности). Вместе с тем очевидно, что эти результаты нельзя автоматически распространять на другие методы оценки функциональной активности тромбоцитов и другие критерии желаемой их остаточной реактивности.

С практической точки зрения более перспективным представляется учет генетических особенностей, определяющих полноту метаболизма клопидогрела. В проспективное многоцентровое открытое рандомизированное исследование POPular Genetics были включены 2488 больных ОКСпСТ после первичного коронарного стентирования, начавшие лечение сочетанием АСК с прасугрелом или тикагрелором [34]. В одной из групп это лечение продолжалось 12 месяцев, в другой в ближайшие 48 ч было проведено генетическое тестирование, и носители полиморфизмов гена цитохрома P450 2C19 *2 или *3, указывающих на пониженный метаболизм

клопидогрела, продолжили прием прасугрела или тикагрелора, в то время как остальных переводили на прием клопидогрела. В итоге через 12 месяцев изученные подходы не различались по совокупному клиническому эффекту (сумма случаев ИМ, инсульта, несомненного тромбоза стента или крупного кровотечения по критериям исследования PLATO). При этом при сопоставимой частоте крупных кровотечений персонифицированный фармакогенетический подход позволял уменьшить риск небольших кровотечений по критериям PLATO (кровотечения, требующие медицинского вмешательства).

В марте 2020 г. были представлены результаты исследования проспективного многоцентрового открытого рандомизированного исследования TAILOR PCI, в которое включено 5302 больных, подвергнутых коронарному стентированию (84% при ОКС)¹. В одной из групп больные получали сочетание АСК с клопидогрелом в течение 12 месяцев, в другой было проведено генетическое тестирование, и носители полиморфизмов гена цитохрома P450 2C19 *2 или *3, указывающих на пониженный метаболизм клопидогрела, были переведены на прием сочетания АСК с тикагрелором. Вместе с тем первичный анализ результатов этого клинического испытания предполагал сравнение клинических исходов не в двух указанных группах больных, сформированных в результате рандомизации, а в подгруппах носителей полиморфизмов гена цитохрома P450 2C19 *2 или *3 (946 человек из группы использования клопидогрела и 903 человека из группы фармакогенетического подхода). Очевидно, при таком подходе исчезает эффект рандомизации и уже нет уверенности в том, что выделенные подгруппы сопоставимы по всем исходным характеристикам, способным оказать влияние на результат. В итоге статистически

¹ TAILOR-PCI: Genotype-guided Antiplatelet Therapy Post PCI Misses Mark. March 28, 2020. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/24/16/41/sat-9am-tailor-pci-clinical-implementation-clopidogrel-pharmacogenetics-acc-2020>.

значимых различий между изученными подходами по эффективности (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, тромбоза стента или возобновления тяжелой ишемии миокарда) не было, хотя отмечалась тенденция к преимуществу фармакогенетического подхода (ОР 0,66 при 95%-х границах доверительного интервала 0,43–1,02; $p = 0,056$). При учете всех указанных неблагоприятных исходов (а не только первого из них) за время исследования достоверное преимущество фармакогенетического подхода удалось продемонстрировать (снижение ОР на 40%; $p = 0,011$). По частоте крупных и малых кровотечений по критериям группы TIMI статистически значимых различий не было. Вместе с тем с учетом указанных выше особенностей анализа результатов эти данные трудно интерпретировать.

Таким образом, два проспективных рандомизированных исследования по изучению роли фармакогенетического подхода к выбору блокатора $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов у больных с ОКС, подвергнутых коронарному стентированию, указывают на перспективность дальнейших исследований в этой области и потенциальную возможность применения клопидогрела у хорошо метаболизирующих его больных вместо более активных ингибиторов $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов прасугрела или тикагрелора без уменьшения клинической эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на появление новых ингибиторов $P2Y_{12}$ для двойной антитромбоцитарной терапии ОКС клопидогрел остается единственным

блокатором $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов, применение которого в добавление к АСК возможно при всех вариантах ОКС и всех подходах к лечению ОКС. Только его можно использовать в ситуациях, когда прасугрел и тикагрелор не изучены или представляются слишком опасными. Кроме того, клопидогрел обеспечивает гибкость в выборе состава антитромбоцитарной терапии после ОКС, позволяя сохранить двойную антитромбоцитарную терапию в случаях, когда продолжение использования прасугрела или тикагрелора нежелательно. Наконец, накапливаются данные о том, что при современном лечении ОКС у больных, способных хорошо метаболизировать клопидогрел, он может примениться вместо прасугрела или тикагрелора, обеспечивая сопоставимую эффективность и, возможно, сохраняя при этом преимущество по безопасности. Клопидогрел наиболее хорошо изучен и является препаратом выбора при необходимости длительно использовать лечебные дозы антикоагулянтов (в частности, у больных с фибрилляцией предсердий). Не потеряла актуальность и возможность применения клопидогрела в качестве монотерапии в случаях, когда АСК противопоказана из-за индивидуальной непереносимости. Таким образом, это лекарственное средство, появившееся в руках практикующих врачей более 20 лет назад, не утратило ключевых позиций при лечении больных с ОКС до настоящего времени и в ряде клинических ситуаций по-прежнему не имеет альтернативы.

Поступила/Received 24.04.2020

Поступила после рецензирования/Revised 08.05.2020

Принята в печать/Accepted 13.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348(9038):1329–1339. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
2. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Togonni G., Fox K.K. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494–502. doi: 10.1056/NEJMoa010746.

3. Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F., Gersh B.J., Commerford P.J., Blumenthal M. et al. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2003;107(7):966–972. doi: 10.1161/01.CIR.0000051362.96946.15.
4. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., Lopez-Sendon J.L., Montalescot G., Theroux P. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179–1189. doi: 10.1056/nejmoa050522.
5. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled Trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1607–1621. doi: 10.1016/S0140-6736(05) 67660-x.
6. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A. et al. ESC Scientific Document Group; 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). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
7. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J.G., Bertrand M., Lewis B.S., Natarajan M.K. et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358(9281):527–533. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05701-4.
8. Mehta S.R., Tanguay J.-F., Eikelboom J.W., Eikelboom J.W., Jolly S.S., Joyner C.D. et al. CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233–1243. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61088-4.
9. Ho P.M., Peterson E.D., Wang L., Magid D.J., Fihn S.D., Larsen G.C. et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*. 2008;299(5):532–539. doi: 10.1001/jama.299.5.532.
10. Charlot M., Nielsen L.H., Lindhardsen J., Ahlehoff O., Olsen A.-M.S., Lock Hansen M. et al. Clopidogrel discontinuation after myocardial infarction and risk of thrombosis: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2527–2234. doi: 10.1093/eurheartj/ehs202.
11. Boggon R., van Staa T.P., Timmis A., Hemingway H., Ray K.K., Begg A. et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction – a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP-GPRD). *Eur Heart J*. 2011;32(19):2376–2386. doi: 10.1093/eurheartj/ehr340.
12. Varenhorst C., Jensevik K., Jernberg T., Sundström A., Hasvold P., Held C. et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2014;35(15):969–978. doi: 10.1093/eurheartj/eh438.
13. Mehran R., Baber U., Steg P.G., Ariti C., Weisz G., Witzenbichler B. et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2-year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382(9906):1714–1722. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61720-1.
14. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
15. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-segment Elevation: The Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
16. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S. et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015. doi: 10.1056/NEJMoa0706482.
17. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C. et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045–1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.

18. Dewilde W.J.M., Oirbans T., Verheugt F.W.A., Kelder J.S., De Smet B.J.G.L., Herrman J.-P. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107–1115. doi: 10.1016/S0140-6736(12) 62177-1.
19. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
20. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423–2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
21. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
22. Vranckx P., Lewalter T., Valgimigli M., Tijssen J.G., Reimtz P.-E., Eckardt L. et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J*. 2018;196:105–112. doi: 10.1016/j.ahj.2017.10.009.
23. Lupercio F., Giancaterino S., Villablanca P.A., Han F., Hoffmayer K., Ho G. et al. P2Y₁₂ inhibitors with oral anticoagulation for percutaneous coronary intervention with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2020;106(8):575–583. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315963.
24. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.P., Bhatt D.L., Bode C. et al. ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9–19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277.
25. Gimbel M.E. Randomised comparison of clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients of 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome – POPular AGE. *European Society of Cardiology Congress, Paris, France, August 31, 2019*. Available at: <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2019/Late-Breaking-Science-in-Acute-Coronary-Syndromes-1/202103-randomised-comparison-of-clopidogrel-versus-ticagrelor-or-prasugrel-in-patients-of-70-years-or-older-with-non-st-elevation-acute-coronary-syndrome-popular-age>.
26. Angiolillo D.J., Rollini F., Storey R.F., Bhatt D.L., James S., Schneider D.J. et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation*. 2017;136(20):1955–1975. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164.
27. Руда М.Я., Аверков О.В., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. О возможностях ослабления интенсивности антитромбоцитарной терапии у больных после острого коронарного синдрома. Резолюция совета экспертов Общества специалистов по неотложной кардиологии. *Атеротромбоз*. 2018;(1):67–69. doi: 10.21518/2307-1109-2018-1-67-69.
28. Cuisset T., Deharo P., Quilici J., Johnson T.W., Deffarges S., Bassez C. et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38(41):3070–3078. doi: 10.1093/eurheartj/ehx175.
29. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S., Tanguay J.-F., Angiolillo D.J., Spriggs D.; Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention. The GRAVITAS Randomized Trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097–1105. doi: 10.1001/jama.2011.290.
30. Trenk D., Stone G.W., Gawaz M., Kastrati A., Angiolillo D.J., Müller U. et al. A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents. Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2159–2164. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.026.
31. Collet J.-P., Cuisset T., Rangé G., Cayla G., Elhadad S., Pouillot C. et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *N Engl J Med*. 2013;367(22):2100–2109. doi: 10.1056/NEJMoa1209979.

32. Cayla G., Cuisset T., Silvain J., Leclercq F., Manzo-Silberman S., Saint-Etienne et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomized controlled superiority trial. *Lancet*. 2016;388(10055):2015–2022. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31323-X.
33. Sibbing D., Aradi D., Jacobshagen C., Gross L., Trenk D., Geisler T. et al. A randomised trial on platelet function-guided de-escalation of antiplatelet treatment in ACS patients undergoing PCI. Rationale and design of the Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (TROPICAL-ACS) Trial. *Thromb Haemost.* 2017;117(1):188–195. doi: 10.1160/TH16-07-0557.
34. Claassens D.M.F., Vos G.J.A., Bergmeijer T.O., Hermanides R.S., van 't Hof A.W.J., van der Harst P. et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1621–1631. doi: 10.1056/NEJMoa1907096.

Информация об авторе:

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10; e-mail: yavelov@yahoo.com

Information about the author:

Igor S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 10, Petroverigskiy lane, Moscow, 101990, Russia; e-mail: yavelov@yahoo.com



Актуальные вопросы применения дабигатрана в составе комбинированной анти тромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и неклапанной фибрилляцией предсердий

Н.А. Новикова¹, ORCID: 0000-0002-1645-781x, e-mail: nanovikova@mail.ru

А.С. Шилова^{2,3}, ORCID: 0000-0002-4092-5222, e-mail: a.s.shilova@gmail.com

¹ Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8

Резюме

Фибрилляция предсердий является наиболее часто встречаемым нарушением ритма сердца. По различным источникам треть пациентов с фибрилляцией предсердий также страдают ишемической болезнью сердца. И острый коронарный синдром, и ЧКВ при стабильной ИБС требуют назначения комбинированной анти тромботической терапии, включающей в себя как антикоагулянтные препараты, так и дезагреганты. Создается терапевтическая дилемма: каким образом найти баланс между крайне высоким риском геморрагических осложнений при назначении тройной терапии и риском ишемических событий при двойной? Следовательно, сочетание фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца не только является сложной и распространенной проблемой в плане подбора доз и режимов анти тромботической терапии, но и ассоциировано с достоверным увеличением инвалидизации и смертности. На основании данных, полученных в исследованиях PIONEER AF PCI, REDUAL PCI и AUGUSTUS, продолжительность тройной терапии должна быть столь краткой, насколько это возможно. Заманчивой альтернативой выглядит назначение двойной терапии через 1–7 дней после острого события. Согласно рекомендациям ESC по лечению ХКС, больным со стабильной ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий после ЧКВ рекомендовано назначать три препарата на период госпитализации, ПОАК + клопидогрел на год, затем только ПОАК. Однако при высоком риске тромбоза стента и других ишемических событий и низком риске кровотечений можно продлить тройную терапию. На сегодняшний день у пациентов, нуждающихся в антикоагулянтах в комбинации с антиагрегантами, следует предпочесть ПОАК в дозах, доказавших свою эффективность для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (дабигатран 150 мг 2 раза в день, апиксабан 5 мг 2 раза в день и ривароксабан 20 мг/сут).

Ключевые слова: дабигатран, острый коронарный синдром, анти тромботическая терапия, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия

Для цитирования: Новикова Н.А., Шилова А.С. Актуальные вопросы применения дабигатрана в составе комбинированной анти тромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и неклапанной фибрилляцией предсердий. *Атеротромбоз*. 2020;(1):82–90. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-82-90.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Topical issues of dabigatran use in combination antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome and nonvalvular atrial fibrillation

Nina A. Novikova¹, ORCID: 0000-0002-1645-781x, e-mail: nanovikova@mail.ru

Alexandra S. Shilova^{2,3}, ORCID: 0000-0002-4092-5222, e-mail: a.s.shilova@gmail.com

¹ Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Leninsky Prospekt, Moscow, 119049, Russia

Abstract

Atrial fibrillation is the most common heart rhythm disorder. According to various sources, a third of patients with atrial fibrillation also suffer from coronary heart disease. Both acute coronary syndrome and PCI with stable IHD require the prescription of combined antithrombotic therapy, which includes both anticoagulant drugs and disaggregants. A therapeutic dilemma arises: how to balance the extremely high risk of hemorrhagic complications in triple therapy with the risk of ischemic events in dual therapy? Consequently, the combination of atrial fibrillation and ischemic heart disease is not only a complex and widespread problem in terms of the selection of doses and antithrombotic therapy regimes, but is also associated with a significant increase in disability and mortality. Based on data from the PIONEER AF PCI, REDUAL PCI and AUGUSTUS studies, triple therapy should be as short as possible. A tempting alternative seems to be to prescribe dual therapy in 1-7 days after an acute event. According to the ESC recommendations on the treatment of CCS, patients with stable coronary heart disease and atrial fibrillation after CCS are recommended to prescribe three drugs for the period of hospitalization, OAC + Clopidogrel for one year, then only OAC. However, if the risk of stent thrombosis and other ischemic events is high and the risk of bleeding is low, triple therapy can be prolonged. To date, patients requiring anticoagulants in combination with antiaggregants should prefer OAC in doses that have proven effective in preventing stroke in patients with atrial fibrillation (dabigatran 150 mg 2 times a day, apixaban 5 mg 2 times a day and rivaroxaban 20 mg/day).

Keywords: dabigatran, acute coronary syndrome, antithrombotic therapy, atrial fibrillation, anticoagulant therapy

For citation: Novikova N.A., Shilova A.S. Topical issues of dabigatran use in combination antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome and nonvalvular atrial fibrillation. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(1):82–90. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-82-90.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сочетание фибрилляции предсердий (ФП) и ишемической болезни сердца (ИБС) не только является сложной и распространенной проблемой в плане подбора доз и режимов анти тромботической терапии, но и ассоциировано с достоверным увеличением инвалидизации и смертности [1, с. 253–281]. Добавление антиагреганта (аспирина или ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов) к антикоагулянту принято называть двойной терапией, тогда как комбинация двух дезагрегантов и антикоагулянта получила название тройной терапии. Назначение тройной терапии неизбежно приводит к существенному повышению риска геморрагических осложнений, что обуславливает необходимость поиска возможностей избежать продолжительного приема тройной терапии в клинической практике [1–3].

Назначение двойной дезагрегантной терапии (ДДТ) необходимо с целью предотвращения тромбоза стента, но недостаточно эффективно в отношении профилактики развития инсульта. В то же время назначение антикоагулянтов необходимо для снижения риска инсульта, однако монотерапии антикоагулянтами недостаточно

для предотвращения новых ишемических событий, в особенности в остром периоде инфаркта миокарда или после проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Назначение как минимум двойной анти тромботической терапии на 12 мес. после перенесенного ОКС и/или процедуры стентирования показано согласно всем недавним клиническим рекомендациям Европейской ассоциации кардиологов: рекомендациям по лечению фибрилляции предсердий, по лечению инфаркта миокарда с подъемом ST (ИМспST) и назначению антиагрегантов [4–6]. На сегодняшний день доступны данные большого количества проспективных рандомизированных исследований, посвященных изучению применения антикоагулянтов после ЧКВ в комбинации с разнообразными дезагрегантами. Однако все эти исследования касаются скорее вопросов безопасности и оценки рисков геморрагических осложнений и недостаточно информативны в отношении влияния на частоту развития ишемических и тромбэмболических осложнений, таких как инсульт, повторный инфаркт миокарда и тромбоз стента, по причине сравнительно небольшого объема выборки пациентов, включенных в исследования.

Однако метаанализ трех наиболее известных рандомизированных клинических исследований (РКИ): WOEST, PIONEER AF PCI и RE DUAL PCI – продемонстрировал, что доля тромбоэмболических и ишемических осложнений при назначении двойной терапии не превышает таковой по сравнению с тройной терапией. Частота больших кровотечений была статистически значимо ниже в группе двойной терапии [7].

В 2016 г. были опубликованы результаты РКИ PIONEER AF PCI, посвященного в основном безопасности применения ривароксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, перенесших стентирование коронарных артерий. Сравнивались три варианта терапии: комбинация 15 мг ривароксабана и ингибитора P2Y₁₂ – режим, одобренный в исследовании WOEST, комбинация ривароксабана (в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки) и двойной антиагрегантной терапии – режим, исследовавшийся в ATLASACS 2 – TIMI 51, а также тройная антитромботическая терапия (комбинация варфарина и двойной дезагрегантной терапии). Частота клинически значимых кровотечений в группах, получавших ривароксабан, была ожидаемо достоверно ниже по сравнению с группой стандартной терапии. Частота сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз стента) достоверно не различалась в трех группах, однако была так мала, что не позволяет делать окончательные выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о большей безопасности применения меньших доз ривароксабана в связи со значимым снижением доли кровотечений. Однако необходимо подчеркнуть, что эффективность применения 15, 10 и 5 мг ривароксабана в отношении снижения риска тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий осложнений неизвестна [16].

В 2017 г. опубликованы результаты исследования RE DUAL PCI (Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation) [10]. Оно включало 2725 пациентов с ФП, которым

проводилось стентирование коронарных артерий либо по поводу ОКС, либо по поводу стабильной ИБС. Основными критериями исключения являлись: наличие протезированных клапанов (как механическими, так и биологическими протезами) и тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин). В качестве первичной и основной конечной точки в исследовании RE DUAL PCI изучалась частота больших и клинически значимых небольших кровотечений в течение как минимум одного года наблюдения. Пациенты были разделены на группы тройной (варфарин + ингибитор P2Y₁₂-рецепторов + аспирин от 1 до 3 мес.) и двойной терапии (дабигатран 150 мг или 110 мг 2 раза в день + ингибитор P2Y₁₂-рецепторов (тикагрелор или клопидогрел)). Выбор ингибитора P2Y₁₂-рецепторов оставался на усмотрение лечащего врача. За пределами США пожилые пациенты (старше 80 лет или старше 70 лет в Японии) рандомизировались в группу двойной терапии с назначением дабигатрана в дозе 110 мг или в группу тройной терапии. Частота больших или клинически значимых небольших кровотечений была существенно меньше в группе двойной терапии с использованием обеих доз дабигатрана по сравнению с группой тройной терапии. Она составила 15,4% в группе дабигатрана 110 мг по сравнению с 26,9% в группе тройной терапии (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,42–0,63; $p < 0,001$) и 20,2% в группе дабигатрана 150 мг по сравнению с 25,7% в группе варфарина (ОШ 0,72; 95% ДИ, 0,58–0,88; $p < 0,001$). Суммарная частота тромботических событий (инфаркт миокарда, инсульт и системные эмболии), смертей и повторных реваскуляризаций достоверно не различалась при использовании дабигатрана и варфарина. Однако в группе дабигатрана 110 мг без аспирина был отмечен тренд к увеличению ряда тромботических событий, и это послужило основанием рекомендовать большинству пациентов дозу 150 мг и только при высоком риске кровотечения – дозу дабигатрана 110 мг [17].

У 50% больных в этом исследовании с показанием к ЧКВ был ОКС, и результаты лечения в группе ОКС не отличались от результатов основного исследования. Стенты с лекарственным покрытием использовались у 83% пациентов (в равной степени при ОКС и при плановых ЧКВ). Большинство пациентов получали клопидогрел в качестве антиагреганта в составе двойной терапии, 12% пациентов – тикагрелор. Он чаще всего назначался по поводу ОКС пациентам, ранее не принимавшим антикоагулянты и нуждавшимся в более интенсивном подавлении агрегации тромбоцитов. Назначение тикагрелора в составе комбинированной антитромботической терапии было ассоциировано с более высоким риском кровотечений по сравнению с клопидогрелом [9].

Таким образом, двойная терапия дабигатраном в дозах, зарегистрированных для профилактики инсульта при ФП [15], и антагонистом P2Y₁₂ по сравнению с тройной терапией с применением варфарина достоверно снижает риск кровотечений и обладает не меньшей эффективностью в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений.

Ограниченный объем выборки пациентов в этом исследовании не позволяет делать обобщающих выводов относительно эффективности в предотвращении ишемических событий, однако объем выборки достаточен для того, чтобы продемонстрировать меньшую эффективность двойной терапии по сравнению с тройной терапией в уменьшении общего числа летальных исходов, тромбоэмболических осложнений и незапланированной реваскуляризации. Частота развития тромбоза стента составила 15 случаев (1,5%) в группе двойной терапии 110 мг дабигатрана против 8 (0,8%) в группе тройной терапии ($p = 0,15$), а также 7 (0,9%) – в группе двойной терапии с применением 150 мг дабигатрана. Обе дозы дабигатрана продемонстрировали меньшую (110 мг) или большую (150 мг) эффективность

в отношении профилактики инсульта по сравнению с варфарином [10].

В группе стандартной тройной терапии с варфарином средняя продолжительность назначения аспирина составила от 1 до 3 мес. Отмена аспирина проводилась согласно действующим европейским рекомендациям [6]. Таким образом, подавляющее большинство пациентов получали двойную терапию большую часть времени наблюдения. Несмотря на это, риск геморрагических осложнений был значительно ниже в группах, получавших дабигатран по сравнению с варфарином.

В 2019 г. были опубликованы результаты исследования AUGUSTUS. В него были включены пациенты с показаниями к постоянной антикоагулянтной терапии, обусловленными фибрилляцией предсердий, которые перенесли острый коронарный синдром (ОКС) и/или чрескожное коронарное вмешательство. Пациенты рандомизировались в группы приема апиксабана или варфарина, а также приема аспирина или плацебо. Было включено 4614 пациентов. Длительность наблюдения составила 6 мес.

Частота больших и клинически значимых меньших кровотечений была отмечена у 10,5% пациентов, получавших апиксабан, и 14,7% пациентов, принимавших варфарин (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,58–0,81; $p < 0,001$), у 16,1% получавших аспирин при сравнении с 9,0% в группе плацебо (ОШ, 1,89; 95% ДИ, 1,59–2,24; $p < 0,001$). Частота ишемических событий, включая инфаркт миокарда, тромбоз стента, инсульт или urgentное ЧКВ, оказалась сопоставима в группах апиксабана и варфарина. Однако частота инсультов у пациентов, получающих апиксабан, была вдвое ниже, чем у принимавших варфарин. Тем не менее в группе больных, получавших не аспирин, а плацебо, была выше частота тромбоза стента, однако различия не достигали границ достоверности [17].

Таким образом, результаты исследования AUGUSTUS показали, что у пациентов с ФП и показаниями к двойной антиагрегантной

терапии (перенесенный ОКС и/или ЧКВ) терапия аспирин/клопидогрелом в комбинации с ингибитором P2Y₁₂, преимущественно клопидогрелом, ассоциируется с достоверным снижением частоты больших и клинически значимых небольших кровотечений и госпитализаций при сопоставимом количестве ишемических событий в сравнении с режимами, включающими антагонист витамина К, аспирин, или их обоих [11].

После получения первичных результатов исследования AUGUSTUS был проведен метаанализ 4 наиболее крупных рандомизированных исследований, сравнивающих различные режимы антитромботической терапии. Помимо вышеуказанного исследования, в метаанализ также были включены исследования WOEST, PIONEER AF PCI, RE DUAL PCI.

Общее количество пациентов составило 10026, заболеваемость ОКС варьировалась в пределах 28–61%. Средний возраст составил 70–72 года, количество женщин – 20–29%. Большинство пациентов были в группе высокого риска развития как ишемических, так и геморрагических событий.

При сравнении с режимом, включающим антагонист витамина К и ДДТ, отношение шансов (ОШ) для больших кровотечений составило 0,58 (95% ДИ, 0,1–1,08) для антагониста витамина К и ингибитора P2Y₁₂, 0,49 (95% ДИ, 0,30–0,82) для НОАК и ингибитора P2Y₁₂, 0,70 (95% ДИ, 0,38–1,23) для НОАК и ДДТ.

При сравнении с режимом, включающим антагонист витамина К и ДДТ, отношение шансов (ОШ) для больших ишемических событий составило 0,96 (95% ДИ, 0,60–1,46) для антагониста витамина К и ингибитора P2Y₁₂, 1,02 (95% ДИ, 0,71–1,47) для НОАК и ингибитора P2Y₁₂, 0,94 (95% ДИ, 0,60–1,45) для НОАК и ДДТ.

Таким образом, режим двойной терапии, включающей НОАК и ингибитор P2Y₁₂, ассоциирован с меньшим количеством кровотечений при сравнении с тройной терапией, включающей антагонист витамина К и ДДТ. Стратегия

без аспирина приводила к меньшему количеству кровотечений, в т.ч. включая внутричерепные кровоизлияния, без существенной разницы по количеству больших ишемических событий. Результаты данного метаанализа говорят в пользу использования НОАК и ингибитора P2Y₁₂ как предпочтительного режима антитромботической терапии у пациентов высокого риска с ФП после проведения ЧКВ. Тройную терапию, включающую назначение антагониста витамина К, в подавляющем большинстве случаев следует избегать [12, 13].

Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации аритмологов (EHRA), которые были опубликованы в 2018 г., на сегодняшний день убедительно доказаны следующие подходы к назначению антитромботической терапии у пациентов с ОКС и ФП [8]:

1. Добавление аспирина и/или ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов к антикоагулянту существенно повышает риск геморрагических осложнений вне зависимости от наличия или отсутствия ОКС. Следует избегать назначения комбинированной антитромботической терапии при отсутствии четких клинических показаний у пациентов с ФП. Особенно следует подчеркнуть необоснованность продолжения приема антиагрегантов через 12 мес. после ОКС у большинства пациентов с ФП [1]. Данные опубликованных исследований свидетельствуют в пользу преимуществ назначения новых оральных антикоагулянтов (НОАК) по сравнению с варфарином в составе комбинированной, в т.ч. и двойной, терапии в снижении риска кровотечений [1].

2. Последние европейские рекомендации по лечению ОКС/спST подчеркивают, что продолжительность ДДТ зависит не от типа стента (с лекарственным покрытием или без), а исключительно от особенностей течения заболевания [5]. Стенты с лекарственным покрытием нового поколения доказали сопоставимую или даже большую безопасность по сравнению

с голометаллическими стентами в отношении тромбоза стентов. Таким образом, выбор в пользу имплантации голометаллических стентов с целью уменьшения продолжительности приема ДДТ у пациентов, нуждающихся в одновременном назначении ОАК, не оправдан. Применение стентов с лекарственным покрытием у пациентов, которым показана комбинированная антитромботическая терапия, позволяет уменьшить необходимость проведения повторных ЧКВ в связи с рестенозом и снизить частоту повторных периодов назначения тройной терапии.

3. Исследования, посвященные изучению режимов антиагрегантной терапии после имплантации стентов с лекарственным покрытием, доказали безопасность назначения сокращенных курсов ДДТ (1 мес. после планового ЧКВ и 6 мес. после ОКС) у пациентов группы высокого риска геморрагических осложнений и/или пожилых пациентов [11]. Пациенты, нуждающиеся в назначении антикоагулянтов в комбинации с ДДТ, должны быть отнесены к группе высокого риска кровотечений.

4. Больным со стабильной ИБС и ФП после ЧКВ рекомендовано назначать три препарата на период госпитализации, ПОАК + клопидогрел на год, затем только ПОАК. Однако при высоком риске тромбоза стента и других ишемических событий и низком риске кровотечений можно продлить тройную терапию до месяца или до 6 мес. в зависимости от риска ишемических и геморрагических событий [17].

5. Согласно рекомендациям ESC по лечению ХКС, у пациентов, нуждающихся в антикоагулянтах в комбинации с антиагрегантами, следует предпочесть ПОАК в дозах, доказавших свою эффективность для профилактики инсульта у больных с ФП (дабигатран 150 мг 2 раза в день, апиксабан 5 мг 2 раза в день и ривароксабан 20 мг/сут) [17].

6. Следует особо отметить, что при назначении комбинированной антитромботической терапии необходимо применять все возможные методы, направленные на снижение риска

кровотечений: назначение низких доз АСК (75–100 мг), выбор в пользу стентов с лекарственным покрытием нового поколения с целью уменьшения продолжительности назначения двойной/тройной терапии и широкое применение радиального доступа для проведения ЧКВ с целью снижения процента кровотечений, связанных с проведением инвазивных процедур [14].

7. Назначение ДДТ на срок более 12 мес. после ОКС или стентирования у пациентов, не нуждающихся в назначении антикоагулянтов, доказало свою относительную безопасность у большинства пациентов.

Одним из наиболее актуальных вопросов остается режим дозирования, назначения, отмены и возобновления терапии НОАК при остром коронарном синдроме.

ПРОВЕДЕНИЕ ПЛАНОВОГО ИЛИ ЭКСТРЕННОГО ЧКВ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗВЕСТНОЙ ФП, УЖЕ ПРИНИМАЮЩИХ ОАК

Согласно действующим рекомендациям, прием варфарина не должен прерываться на время проведения ЧКВ как при плановых, так и при экстренных вмешательствах. В случае если пациент принимал до ЧКВ варфарин с хорошим контролем МНО, дополнительное введение антикоагулянтов во время ЧКВ не требуется. В противном случае все НОАК должны быть отменены как минимум за 12 часов перед плановыми вмешательствами и перед ЧКВ в связи с ОКСбпСТ. В то же время при выборе консервативной тактики лечения ОКС прием НОАК не должен прерываться. Проведение ЧКВ на фоне приема НОАК отличается от проведения процедуры на фоне варфарина по множеству причин. К основным можно отнести высокую вариабельность СКФ одновременно со значительным риском развития острого почечного повреждения в экстренных случаях (гипотензия, введение контрастного вещества), невозможность мониторингирования и оценки степени антикоагуляции, отсутствие данных с высокой

степенью доказательности относительно дозы дополнительного назначения перипроцедуральной антикоагуляции. В отличие от варфарина, воздействующего на множество факторов свертывания, НОАК избирательно блокируют только II- или Ха-факторы, что не может обеспечить достаточную антикоагуляцию при ЧКВ. Временное прекращение приема короткодействующих НОАК позволяет более безопасно назначать нагрузочные дозы антиагрегантов и стандартные дозы НФГ. Согласно европейским рекомендациям по назначению ДДТ 2017 г., применение тикагрелора и прасургела в рамках тройной антитромботической терапии имеет низкий уровень доказательства (класс 3С). Однако в реальной практике существует перечень ситуаций, когда комбинация АСК, тикагрелора и НОАК может быть рассмотрена в качестве альтернативы стандартной терапии. Возможность назначения комбинированной антитромботической терапии с тикагрелором следует рассмотреть в первую очередь у больных с высоким риском повторных ишемических событий и пациентов, перенесших тромбоз стента [2]. Субанализ исследования RE DUAL PCI не показал существенного повышения риска геморрагических осложнений при назначении тикагрелора в составе двойной терапии с дабигатраном.

ВОПРОСЫ НАЗНАЧЕНИЯ НОАК У ПАЦИЕНТОВ С ОКСпST

В случае развития ИМспST у пациента с ФП, уже принимающего НОАК, проведение первичного ЧКВ значительно предпочтительнее фибринолизиса [6]. Для пациентов с ОКСпST рекомендовано назначение дополнительной антикоагуляции во время проведения ЧКВ (НФГ, эноксапарин или бивалирудин, но не фондапаринукс) вне зависимости от времени приема последней таблетки НОАК. Рутинное применение ингибиторов IIb-IIIa-рецепторов тромбоцитов противопоказано пациентам, принимавшим НОАК

ранее, за исключением ситуаций, когда препарат вводится по витальным показаниям. В случае если фибринолизис является единственным возможным методом реперфузионной терапии, должна быть проведена тщательная оценка показателей коагулограммы, а также подчеркивается необходимость избегать назначения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и НФГ до снижения концентрации НОАК в крови (т.е. не менее 12 часов после приема последней таблетки).

ВОПРОСЫ НАЗНАЧЕНИЯ НОАК У ПАЦИЕНТОВ С ОКСбпST

При развитии ОКСбпST все НОАК должны быть отменены. Проведение ЧКВ желательно не ранее чем через 12 часов после приема последней таблетки. Назначение НМГ возможно также не ранее чем через 12 часов после приема НОАК. Препаратами выбора в данной ситуации являются эноксапарин или фондапаринукс. Во всех случаях ЧКВ при ОКС на фоне приема НОАК рекомендовано применение радиального доступа [6].

ВОЗОБНОВЛЕНИЕ ПРИЕМА НОАК У ПАЦИЕНТОВ С ОКС ПОСЛЕ СТАБИЛИЗАЦИИ СОСТОЯНИЯ

Прием ОАК может быть возобновлен у пациентов с ОКС только после стабилизации состояния: отсутствие признаков прогрессирующей ишемии миокарда, кардиогенного шока и показаний для повторного ЧКВ. Прием НОАК может быть возобновлен сразу после прекращения парентерального введения антикоагулянтов.

На основании данных, полученных в исследованиях PIONEER AF PCI, REDUAL PCI и AUGUSTUS, продолжительность тройной терапии должна быть столь краткой, насколько это возможно. Заманчивой альтернативой выглядит назначение двойной терапии через 1–7 дней после острого события. Если речь идет о назначении дабигатрана, на сегодняшний день на основании данных исследований RE-LY и RE-DUAL PCI наиболее доказанной, эффективной и безопасной

альтернативой тройной терапии для большинства пациентов является двойная терапия в комбинации дабигатрана в дозе 150 мг и ингибитора P2Y12 [8–10]. Применение дозы дабигатрана 110 мг и ривароксабана 15 мг в составе двойной терапии имеет преимущества у пациентов старческого возраста и в группе больных с высоким риском геморрагических осложнений. Несмотря на то что активная анти тромботическая терапия, безусловно, увеличивает риск геморрагических осложнений, величина выигрыша от профилактики ишемических и эмболических осложнений очень велика. Подбор более безопасных и эффективных режимов назначения антикоагулянтов является предметом исследования и обсуждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что двойная терапия ПОАК + ингибитор P2Y12 безопаснее, чем тройная терапия, у больных с ФП и ОКС. Эффективность таких режимов сравнима.

Однако, несмотря на большое количество полученных данных, касающихся нюансов назначения анти тромботических препаратов,

остается немалый перечень вопросов, требующих дальнейшего изучения:

1. Достаточно ли эффективна доза 15 мг один раз в день, применявшаяся в исследовании PIONEER AF PCI, в профилактике инсульта по сравнению с варфарином или дозой ривароксабана 20 мг/сут у пациентов с ненарушенной функцией почек? Наряду с этим, использование дозы ривароксабана 20 мг, предусмотренное рекомендациями ESC по лечению ХКС, не изучалось в исследовании PIONEER AF PCI и, кроме того, не рассматривалось в составе тройной терапии в инструкции к препарату, принятой в РФ.
2. Нужна ли временная отмена ПОАК во время ЧКВ?
3. Какой анти тромботический препарат предпочесть в двойной терапии?
4. Какова оптимальная длительность ДАТТ после ЧКВ при ОКС или стабильной ИБС и как выделить больных, нуждающихся в тройной терапии?

Поступила/Received 15.02.2020

Поступила после рецензирования/Revised 03.03.2020

Принята в печать/Accepted 06.03.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Dans A.L., Connolly S.J., Wallentin L., Yang S., Nakamya J., Brueckmann M. et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127(5):634–640. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386.
2. Alexander J.H., Lopes R.D., Thomas L., Alings M., Atar D., Aylward P. et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35(4):224–232. doi: 10.1093/eurheartj/ehd445.
3. Rubboli A., Saia F., Sciahbasi A., Leone A.M., Palmieri C., Bacchi-Reggiani M.L. et al. Twelve-month outcome of patients with an established indication for oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting and stratified by the baseline risk of bleeding: insights from the Warfarin and Coronary Stenting (War-Stent) Registry. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18(6):425–430. doi: 10.1016/j.carrev.2017.03.015.
4. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
5. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
6. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson 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). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
7. Piccini J.P., Jones W.S. Triple therapy for atrial fibrillation after PCI. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1580–1582. doi: 10.1056/NEJMe1710753.
 8. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330–1393. doi: 10.193/eurheartj/ehy136.
 9. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y.H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
 10. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
 11. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1509–1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
 12. Lopes R.D., Hong H., Harskamp R.E., Bhatt D.L., Mehran R., Cannon C.P. et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA Cardiol.* 2019;4(8):747–755. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1880.
 13. Varenne O., Cook S., Sideris G. et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet.* 2018;391(10115):41–50. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32713-7.
 14. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.
 15. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
 16. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
 17. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

Информация об авторах:

Новикова Нина Александровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; e-mail: nanovikova@mail.ru

Шилова Александра Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; e-mail: a.s.shilova@gmail.com

Information about the authors:

Nina A. Novikova, Dr. of Sci. (Med.), professor, professor of the Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 1, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia; e-mail: nanovikova@mail.ru

Alexandra S. Shilova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Intensive Care Unit for Myocardial Infarction patients, Moscow State Budgetary Institution of Healthcare City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov of the Department of Healthcare of Moscow; 8, Leninsky Prospekt, Moscow, 119049, Russia; e-mail: a.s.shilova@gmail.com

Состояние грудного и брюшного отделов аорты у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы по данным ультразвукового скрининга

А.Ю. Кузьмина, e-mail: au_kuzmina@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Ранняя доклиническая диагностика бессимптомно протекающего атеросклероза в различных сосудистых бассейнах, включая основной сосуд, – аорту, имеет важное значение для клинической практики и особенно актуальна для авиационной медицины в целях медицинского обеспечения безопасности полетов, особенно у лиц старшей возрастной группы. **Цель исследования:** оценить состояние грудного и брюшного отделов аорты у пилотов гражданской авиации (ГА) старшей возрастной группы по данным ультразвукового исследования (УЗИ). **Материал:** обследовано 1189 пилотов гражданской авиации в возрасте 54–68 лет, проходивших плановое стационарное обследование в Центральной клинической больнице гражданской авиации на регулярной основе по достижении возраста 55 лет. Средний возраст – $56,75 \pm 0,07$ лет. **Методы:** для скрининга ранней диагностики атеросклероза аорты проводилось УЗИ грудного и брюшного отделов аорты. **Результаты:** по данным УЗИ только у 4,7% пилотов старшей возрастной группы отсутствовали изменения в брюшном и грудном отделах аорты. У подавляющего большинства обследованных имелись атеросклеротические поражения стенки аорты, которые встречались чаще в грудном (93,8%), чем в брюшном, отделах (22,1%). Однако наибольшую клиническую и экспертную значимость имели изменения, выявленные в брюшном отделе аорты. В двух случаях (0,2%) имелись признаки нестабильной атеросклеротической бляшки в брюшном отделе аорты. Еще у двух обследованных (0,2%) впервые была диагностирована аневризма брюшного отдела аорты. И в одном случае (0,1%) диагностирован атеросклеротический сочетанный аортальный порок. **Выводы:** по результатам проведенного обследования пять пилотов (0,5%) были признаны негодными и еще 44 обследованных (3,7%) нуждались в более тщательном динамическом наблюдении в связи с выявленными изменениями (расширение грудного отдела аорты – у 31 пилота, брюшного отдела аорты – у двух лиц, наличие атеросклеротических бляшек в брюшном отделе аорты – у 11 человек). Учитывая полученные результаты, считаем целесообразным проведение скрининга атеросклероза аорты у пилотов старшей возрастной группы не только в грудном, но и брюшном отделах.

Ключевые слова: атеросклероз аорты, аневризма аорты, ультразвуковой скрининг аорты, пилоты гражданской авиации, возраст 54–68 лет

Для цитирования: Кузьмина А.Ю. Состояние грудного и брюшного отделов аорты у пилотов гражданской авиации старшей возрастной группы по данным ультразвукового скрининга. *Атеротромбоз.* 2020;(1):92–103. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-92-103.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: автор выражает благодарность всем участникам данного скрининга за поддержку и помощь в проведении исследования.

Ultrasound assessment of the thoracic and abdominal aorta in civil aviation pilots of senior age group

Anna Yu. Kuzmina, e-mail: au_kuzmina@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. Early detection of subclinical atherosclerosis in different arterial vessels, including the main vessel aorta, is important for clinical practice and aeromedical assessment, especially in senior age people. **Objective:** to evaluate condition of the thoracic and abdominal aorta in civil aviation pilots of senior age group according to ultrasonography. **Material.** 1189 civil aviation pilots aged 54–68 yrs who underwent routine in-patient examination at the Central Clinical Hospital of Civil Aviation on a regular basis were examined. The average age – $56,75 \pm 0,07$ years. **Methods:** ultrasound screening examination was performed for early diagnosis of aortic atherosclerosis. **Results.** Only 4,7% of civil aviation senior age pilots have not changes in the abdominal and thoracic aorta. The majority of the examined have atherosclerotic lesions of the aortic wall, which was more often in thoracic (93,8%), then in abdominal (22,1%) aorta. However, changes in the abdominal aorta were more significant for the clinical and

medical assessment. There were signs of unstable atherosclerotic plaque in the abdominal aorta in two cases (0,2%). Abdominal aortic aneurysm was first diagnosed in two pilots (0,2%). Atherosclerotic aortic defect (stenosis and insufficiency) was identified in one 59-year-old pilot (0,1%). **Conclusion.** Five pilots were unfit (0,5%) and 44 pilots were needed in thorough further follow-up observation due to identified changes (dilatation of the thoracic aorta – 31 pilots and abdominal aorta – two pilots, atherosclerotic plaques in the abdominal aorta – 11 pilots). According this data screening evaluation for detection of atherosclerosis as in the thoracic aorta, as in the abdominal aorta is useful for pilots of senior age group.

Keywords: aortic atherosclerosis, aortic aneurysm, ultrasound screening of the aorta, airline pilots, 54 to 68 years of age

For citation: Kuzmina A.Yu. Ultrasound assessment of the thoracic and abdominal aorta in civil aviation pilots of senior age group. *Aterotromboz* = *Atherothrombosis*. 2020;(1):92–103. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-92-103.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

Acknowledgements: The author is grateful to all participants of this screening for their support and assistance in conducting the study.

ВВЕДЕНИЕ

Аорта – главный магистральный сосуд, от которого отходят крупные артерии, – сонные, подключичные, коронарные, ренальные и общие подвздошные. Состояние сосудистой стенки аорты имеет важное значение для системы кровообращения: ее эластичность и растяжимость участвуют в поддержании кровяного давления, позволяют сглаживать значительные колебания артериального давления и изменять пульсирующий характер кровотока, а также влияют на кровенаполнение коронарных артерий в диастолу. С возрастом происходят морфологические изменения в стенке аорты как физиологического, так и патологического характера. Многочисленные данные свидетельствуют о возрастном снижении эластичности аорты за счет замены эластических волокон на коллагеновые и увеличения ее размера [1–3], что является нормальным физиологическим явлением – одним из проявлений старения. Другим патологическим нарушением можно считать атеросклероз – широко распространенное заболевание, частота которого также зависит от возраста. Имеется тесная взаимосвязь между процессами старения и атеросклероза.

Первые атеросклеротические изменения, как правило, обнаруживаются в аорте. Позже отмечается генерализация процесса, когда атеросклероз аорты нередко сочетается с аналогичными изменениями в других крупных артериях.

Установлена связь между распространенностью атеросклероза аорты с цереброваскулярными заболеваниями, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, коронарной болезнью сердца [4–8]. Атеротромботические осложнения атеросклероза вносят весомый вклад как в кардиоваскулярную, так и общую смертность, являясь основной ее причиной. Все это определяет значимость проблемы атеросклероза для всех разделов современной медицины, включая и врачебно-летную экспертизу в авиамедицинской практике, основной задачей которой является медицинское обеспечение безопасности полетов. В целях врачебно-летней экспертизы проводится определение профессиональной пригодности членов экипажа установленным медицинским требованиям по состоянию здоровья. Своевременное выявление атеросклеротических изменений у пилотов и оценка прогноза дальнейшего его течения имеет важное значение при вынесении решения об их профессиональной пригодности, т.к. осложнения атеросклероза могут приводить к развитию состояний, угрожающих безопасности полетов. Коварство заключается в том, что длительное время атеросклеротический процесс протекает бессимптомно. В связи с этим чрезвычайно важное значение имеет ранняя доклиническая диагностика бессимптомно протекающего атеросклероза. Эта проблема актуальна и для клинической практики, и особенно для авиационной медицины.

Наиболее уязвимой группой в оценке являются лица старшего возраста, т.к. частота и тяжесть основных проявлений атеросклероза увеличиваются с возрастом. В связи с этим представляет интерес изучение распространенности атеросклероза аорты у пилотов гражданской авиации (ГА) старшей возрастной группы. Основным скрининговым методом ранней диагностики атеросклероза аорты является ультразвуковое исследование (УЗИ).

Цель исследования: оценить состояние грудного и брюшного отделов аорты у пилотов ГА старшей возрастной группы по данным УЗИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 1189 пилотов ГА в возрасте 54–68 лет, проходивших плановое стационарное обследование в отделении экспертизы и восстановительного лечения (заведующий отделением – к.м.н. Потиевский Б.Г.) Центральной клинической больницы гражданской авиации (ЦКБ ГА) по достижении возраста 55 лет и старше с последующим освидетельствованием в Центральной врачебно-лётной экспертной комиссии гражданской авиации – ЦВЛЭК ГА (председатель – к.м.н. Быстрова А.Г.) в 2009–2010 гг. Первое стационарное обследование проводилось в 55 лет, далее, при отсутствии показаний следующие 2 года медицинское освидетельствование во врачебно-лётной экспертной комиссии ГА (ВЛЭК ГА) или ЦВЛЭК ГА данного контингента лётного состава проводилось амбулаторно. Последующее (очередное) стационарное обследование в ЦКБ ГА проводилось через два года на третий^{1,2}. Таким образом, за два года (2009 и 2010 гг.) была сформирована репрезентативная

выборка пилотов старшей возрастной группы. Дизайн исследования – кросс-секционное исследование. Работа выполнена на кафедре авиационной и космической медицины РМАНПО МЗ РФ, на базе ЦКБ ГА и ЦВЛЭК ГА.

По профессиональной принадлежности: 48,1% – командиры воздушных судов; вторые пилоты – 11,4%; пилоты-инструкторы – 6,5%; бортинженеры – 10,6%; бортмеханики – 12,8%; штурманы – 8,9%; лётные директора и их заместители – 1,7%. Средний возраст освидетельствуемых составил $56,8 \pm 0,07$ лет (табл. 1). Стаж работы в ГА в среднем – $33,2 \pm 0,21$ лет; полётное время – $14841,94 \pm 111,95$ часов (от 1070 до 29771). Большинство освидетельствуемых (948 человек) отнесли себя к некурящим – 79,7%. Каждый пятый пилот был курящим – 19,9% (237 человек). Доля лиц, отказавшихся от курения в течение последнего года, была невелика – 0,3% (4 пилота). Нормальную массу тела имели 30,4% обследуемых. Практически у каждого второго пилота старшей возрастной группы имелась избыточная масса тела – 50,1%. Распространённость ожирения составила 19,4%, из них I степени – 18%; II степени – 1,3% и III степени – 0,1% наблюдений. У одного пилота зафиксирована пониженная масса тела (индекс массы тела $< 18,5 \text{ кг/м}^2$) – 0,1% случаев. У 45,2% пилотов имелись признаки дислипидемии. Преобладающим типом нарушения обмена липидов являлась дислипидопроteinемия IIa типа – у 42,6% человек. Признаки дислипидопроteinемии IIb типа отмечены у 1,9% обследуемых. Значительно реже выявлялась дислипидопроteinемия IV типа – 0,4%. Гипертоническая болезнь была установлена у 26,7% обследуемых (318 человек): I стадии – 13,0%; II стадии – 13,4%; III стадии – 0,3%. У большинства обследуемых отмечена нормогликемия ($< 6,1 \text{ ммоль/л}$) – 96,6% (1148 человек). Гипергликемия натощак ($\geq 6,1 \text{ ммоль/л}$) зафиксирована у 41 пилота (3,4%). У 6 освидетельствуемых (0,5%) было установлено нарушение

¹ Федеральные авиационные правила. Медицинское освидетельствование лётного, диспетчерского состава, бортпроводников, курсантов и кандидатов, поступающих в учебные заведения гражданской авиации (ФАП МО ГА – 02). М.: Воздушный транспорт; 2002. 118 с.

² Методы освидетельствования авиационного персонала гражданской авиации (Методическое пособие для врачебно-лётных экспертных комиссий гражданской авиации). М.: Воздушный транспорт; 2004. 304 с.

толерантности к углеводам и у 9 – сахарный диабет 2-го типа (0,75%), причем в 5 случаях диабет был выявлен впервые.

Состояние брюшного отдела аорты оценивалось при проведении УЗИ на аппарате Voluson 730 (США) в отделении ультразвуковой диагностики (заведующий отделением – д.м.н. Зубарев А.Р.), охват составил 98,9% (n = 1176 человек). Исследование грудного отдела аорты выполнялось в отделении функциональной диагностики (заведующая отделением – к.м.н. Турецкая А.С.) во время эхокардиографии на аппарате «SONOS – 4500» (США) и было проведено у 1170 освидетельствуемых (охват – 98,4%). По показаниям (при наличии выявленных отклонений) выполнялась мультиспиральная компьютерная томография аорты (МСКТ) на мультidetекторном 64-датчиковом компьютерном томографе «LightSpeed VCT» фирмы «General Electric Healthcare» (США) с толщиной среза 0,35–0,6 мм с использованием неионизированных рентгенконтрастных веществ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета SPSS (версия 11.5) и включала создание базы данных, автоматизированную проверку качества подготовки информации и статистический анализ. Полученные данные представлены в виде средних величин ($M \pm m$), где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего значения, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, Mo – мода. Значимость различий между группами для количественных и порядковых переменных оценивалась с использованием U-критерия Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным эхокардиографии только у 6% освидетельствуемых (70 человек) отсутствовали изменения в грудном отделе аорты. Начальные признаки атеросклероза грудного отдела

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика освидетельствуемых пилотов ГА старшей возрастной группы
TABLE 1. General characteristics of the examined senior age civil aviation pilots

Показатель	Значения
Средний возраст обследуемых	56,8 ± 0,07 лет
Стаж работы в гражданской авиации	33,2 ± 0,21 лет
Полетное время	14841,94 ± 111,95 часов
Курение	19,9% (n = 237)
Избыточная масса тела	50,1%
Ожирение	19,4%
I степени	18%
II степени	1,3%
III степени	0,1%
Пониженная масса тела	0,1%
Дислипотеинемия	44,9%
IIa типа	42,6%
IIb типа	1,9%
IV типа	0,4%
Гипертоническая болезнь	26,7% (318 человек)
I стадии	13,0%
II стадии	13,4%
III стадии	0,3%
Гипергликемия натощак ($\geq 6,1$ ммоль/л)	3,4% (41)
Нарушение толерантности к углеводам	0,5% (6)
Сахарный диабет 2-го типа	0,75% (9)
SCORE	3,88 ± 0,05

аорты в виде уплотнения и утолщения стенок были выявлены у большинства освидетельствуемых – 93,9% (1099 человек). И у одного пилота 59 лет (0,1% случаев) при проведении исследования впервые был диагностирован атеросклероз аорты с наличием дегенеративного сочетанного аортального порока

(стеноз и недостаточность II ст.) и клиническими признаками стенокардии напряжения I ФК, ХСН I ст. По результатам обследования он был признан негодным к продолжению летной работы. Таким образом, признаки атеросклероза грудного отдела аорты были установлены у 94,0% пилотов ГА старшей возрастной группы. Такая высокая частота атеросклероза грудного отдела аорты у обследуемой группы лиц обусловлена качественной инструментальной диагностикой и, вероятно, преимущественно возрастными ее изменениями, т.к. не было получено значимых различий по стажу работы и продолжительности общего полетного времени. У этих лиц имелся более высокий суммарный кардиоваскулярный риск по шкале SCORE – $3,9 \pm 0,05$ и чаще выявлялось стенозирующее поражение магистральных артерий головы – 41%, чем у обследуемых без признаков атеросклероза грудного отдела аорты, – $3,2 \pm 0,12$ ($p < 0,05$) и 24,3% ($p < 0,01$) соответственно, при отсутствии различий по частоте курения и дислипидемий.

Диаметр просвета грудного отдела аорты в среднем составил $3,62 \pm 0,008$ см (табл. 2). Нормальные его значения были отмечены у 97,5% пилотов (1141 человек). Ширина просвета аорты в пределах верхней границы нормы (4,0 см) отмечена у 40 человек, что составило 3,4% обследованных, у 4 из них (10,0%) имела место анатомическая особенность – луковичеобразный корень аорты.

Во всех случаях эти размеры аорты были расценены как вариант нормы. Расширение восходящего отдела аорты от 4,1 до 4,5 см было выявлено у 2,5% обследованных лиц (29 человек), в большинстве случаев – 93,1% (27 пилотов) это было обусловлено врожденными особенностями строения аорты – луковичеобразным корнем аорты. По результатам дополнительного обследования – компьютерной томографии в режиме ангиографии аорты – данных за аневризму грудного отдела аорты у обследуемых лиц не было получено. Таким образом, анатомическая особенность строения аорты в виде луковичеобразного ее корня была выявлена у 31 пилота (2,6%). Во всех случаях это сочеталось с минимальными изменениями структуры стенки аорты (утолщение, уплотнение).

Изменения толщины слоя интимы-медиа (ТИМ) брюшного отдела аорты в виде уплотнения и утолщения стенок (табл. 3) было выявлено при УЗИ в меньшем количестве наблюдений – у 22,1% освидетельствуемых (260 человек). У большинства обследуемых – 76,6% ($n = 901$) человек отсутствовали изменения в брюшном отделе аорты. Только у 4,7% ($n = 56$) пилотов не зарегистрировано изменений в брюшном и грудном отделах аорты. Однако наличие признаков атеросклероза в брюшном отделе аорты достаточно часто сопровождалось изменениями в грудном ее отделе и только у 5,4% пилотов ($n = 14$) с проявлениями атеросклероза

ТАБЛИЦА 2. Средние значения и процентильное распределение диаметра грудного и брюшного отделов аорты (см) у пилотов ГА

TABLE 2. Average values and percentile distribution of the diameter of the thoracic and abdominal aorta (cm) in civil aviation pilots

Диаметр аорты, см	N	M ± m	min-max	Me	Mo	SD	Процентили (%)						
							5	10	25	50	75	90	95
Грудной отдел	1170	$3,62 \pm 0,008$	2,6-4,5	3,6	3,9	0,27	3,2	3,3	3,4	3,6	3,9	3,9	4,0
Брюшной отдел	1176	$1,75 \pm 0,004$	1,3-4,2	1,7	1,7	0,14	1,6	1,7	1,7	1,7	1,8	1,8	2,0

ТАБЛИЦА 3. Основные параметры, характеризующие состояние грудного и брюшного отделов аорты у пилотов ГА старшего возраста
TABLE 3. The main parameters of the thoracic and abdominal aorta in senior age civil aviation pilots

Состояние отделов аорты	n	Диаметр аорты (M ± m), см	Нормальные размеры аорты		Расширение аорты			ТИМ в норме		Увеличение, уплотнение ТИМ		Наличие атеросклеротических бляшек	
			n	%				n	%	n	%	n	%
Грудного	1170	3,62 ± 0,008	1141	97,5	> 4,0 см (анатомическая особенность)	n = 29	2,5%	70	6,0	1100	94,0	0	0
Брюшного	1176	1,75 ± 0,004	1172	99,6	> 2,5 см (расширение)	n = 2	0,2%	901	76,6	260	22,1	13	1,1
					Аневризма	n = 2	0,2%						

брюшного отдела аорты грудной отдел аорты был интактен.

При УЗИ брюшного отдела аорты средний размер ее диаметра составил $1,75 \pm 0,004$ см. При анализе структуры стенки брюшного отдела аорты какие-либо изменения отсутствовали у 76,6% освидетельствуемых (901 человек). Начальные проявления атеросклероза аорты в виде уплотнения и утолщения комплекса интимы-медиа имелись у каждого пятого обследованного – 22,1% (260 человек). У пилотов с признаками атеросклероза брюшного отдела аорты определялся больший диаметр аорты – $1,82 \pm 0,01$ см, чем у лиц без указанных изменений – $1,73 \pm 0,003$ см ($p < 0,01$).

У двух пилотов в ходе обследования впервые была диагностирована аневризма инфраренального отдела аорты 4,2 и 3,8 см без признаков расслоения с явлениями атероматоза стенок, множественными атеросклеротическими бляшками и частичным тромбозом аневризматического мешка. У одного из них имелись признаки многоуровневого атеросклеротического поражения: окклюзии наружно-бедренного сегмента и стеноза устья почечной артерии до 30%. Оба пациента были признаны негодными к летной работе

из-за высокого риска развития осложнений, в том числе летальных, в виде разрыва и расслоения ее стенки. Им было рекомендовано оперативное лечение.

Расширение брюшного отдела аорты ($> 2,5$ см) без признаков аневризмы было выявлено у двух освидетельствуемых: диаметр аорты в супраренальном отделе – 2,6 и 2,4 см; в инфраренальном отделе – 1,9 см. В одном случае расширение просвета отмечено на фоне уплотненного комплекса интимы-медиа, в другом – структура стенки была не изменена. Вышеуказанные изменения не служили препятствием для продолжения летной работы и требовали динамического наблюдения.

Атеросклеротические бляшки в брюшном отделе аорты были выявлены у 13 человек (1,1%). В 11 случаях характер бляшек носил стабильный характер (плотной структуры с ровными контурами) без признаков гемодинамических нарушений. Одиночная стабильная атеросклеротическая бляшка в брюшном отделе аорты была выявлена у 10 пилотов и в одном случае стабильная атеросклеротическая бляшка с переходом на устье правой подвздошной артерии со стенозом ее просвета на 36%. Множественные плотные атеросклеротические бляшки в брюшном отделе аорты

с относительно ровными контурами небольших размеров диагностированы у двух пилотов. Минимальный размер атеросклеротической бляшки в брюшном отделе аорты составил 0,2 х 0,3 см, максимальный – 1,6 х 0,4 см. У двух пилотов (0,2%) одиночные атеросклеротические бляшки в брюшном отделе аорты имели признаки нестабильности – гетерогенные, неровные, с частично подрытыми контурами, размерами 2,0 х 3,0 см и 0,9 х 0,4 см на фоне уплотненных и утолщенных стенок до 4 мм. Учитывая характер изменений, наличие признаков нестабильной атеросклеротической бляшки оба освидетельствуемых были признаны негодными к летной работе, им было рекомендовано проведение медикаментозной терапии. Еще в одном случае атеросклеротическая бляшка умеренно плотной консистенции размерами 0,6 х 0,8 см со стенозом 36% располагалась в устье правой подвздошной артерии при наличии признаков уплотнения стенок аорты и утолщения ТИМ. Таким образом, атеросклеротическое поражение брюшного отдела аорты было отмечено у 23,4% пилотов, из них у 22,1% (260 человек) имелись начальные его проявления с изменениями ТИМ, у 1,1% – с наличием атеросклеротических бляшек ($n = 13$) и в 0,2% случаев ($n = 2$) была впервые диагностирована аневризма.

У пилотов с признаками атеросклероза брюшного отдела аорты отмечалась большая распространенность факторов риска атеросклероза, чем при его отсутствии: выше частота курения – 24,7% (в сравнении с лицами без атеросклероза указанной области – 19,4%; $p < 0,05$); более высокий уровень общего холестерина – $5,2 \pm 0,05$ ммоль/л ($5,17 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,01$ соответственно) и холестерина липопротеидов низкой плотности – $3,0 \pm 0,04$ ммоль/л ($2,88 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,05$ соответственно) при отсутствии различий в частоте дислипидемий; наличие признаков большей «нагрузки артериальным давлением» – более высокие значения систолического артериального давления – $125,9 \pm 0,58$ мм рт. ст.

($124,46 \pm 0,32$ мм рт. ст.; $p < 0,05$ соответственно) и пульсового артериального давления – $44,57 \pm 0,44$ мм рт. ст. ($43,47 \pm 0,23$ мм рт. ст.; $p < 0,05$ соответственно), показатели массы миокарда левого желудочка при эхокардиографии – $158,2 \pm 0,75$ гр ($156,25 \pm 0,52$ гр; $p < 0,05$ соответственно), более частая регистрация ЭКГ-признаков гипертрофии миокарда левого желудочка – 3,1% (1,1%; $p < 0,05$ соответственно), несмотря на отсутствие различий по частоте диагностированной артериальной гипертензии, а также более высокий суммарный кардиоваскулярный риск по шкале SCORE – $4,39 \pm 0,13$ ($3,72 \pm 0,05$; $p < 0,0001$ соответственно). При наличии изменений в брюшном отделе аорты также определялась большая величина ТИМ в сонных артериях – $1,04 \pm 0,01$ мм ($1,01 \pm 0,006$ мм; $p < 0,01$ соответственно) и чаще выявлялись бляшки в экстракраниальных сосудах – 50% (37,1%; $p < 0,01$ соответственно), чем у лиц без атеросклеротических изменений этой области, что указывает на большую вовлеченность в атеросклеротический процесс сосудистых бассейнов других областей, в частности сосудов головного мозга. Обследуемые лица с признаками атеросклероза брюшного отдела аорты чаще признавались негодными к продолжению профессиональной деятельности, чем при отсутствии указанных изменений, – 27,4% и 16,2% ($p < 0,0001$) соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика атеросклероза аорты имеет важное клиническое и прогностическое значение, т.к. его наличие ассоциировано с повышенным риском кардиоваскулярных событий [9–11], а выявление атеросклеротических бляшек и аневризмы аорты может служить маркером коронарного атеросклероза [12, 13]. Одним из значимых факторов в развитии этого патологического процесса являются пол и возраст [14]. С возрастом происходит расширение аорты и увеличивается частота ее атеросклеротических поражений. Так, у лиц в 20 лет в среднем

диаметр корня аорты составляет 2,5 см, брюшного отдела аорты на уровне диафрагмы – 2,0 см, а в возрасте 80 лет – 3,5 см и 3 см соответственно [15, с. 445–457]. В ряде работ [16, 17] была отмечена корреляция размера аорты с возрастом в трех подгруппах – до 20 лет, 20–40 лет и старше 40 лет и даже более тесная связь с площадью поверхности тела. Диаметр восходящей аорты у взрослых 2,1 см/м² был определен как верхний диапазон нормы [18]. К сожалению, данные по субклиническим проявлениям атеросклероза аорты крайне немногочисленны.

Распространенность атеросклеротических поражений аорты по данным УЗИ варьирует в зависимости от изучаемой популяции. Так, по данным зарубежных авторов [19], в популяции лиц 45 лет атеросклеротические бляшки в аорте обнаруживались в 51% случаев по данным трансторакальной эхокардиографии. В отечественном патологоанатомическом исследовании [20] было отмечено, что атеросклероз брюшного отдела аорты характерен для возрастной группы старше 50 лет и встречался у лиц старше 65 лет в 1,3 раза чаще – в 73,6% случаев. В наибольшем количестве (31%) наблюдений выявлялась II ст. патологического процесса. Но у лиц более молодого возраста чаще отмечались начальные проявления атеросклеротического процесса. Так, у обследуемых до 65 лет I ст. атеросклеротического поражения брюшного отдела аорты (липидные пятна) встречалась в 2 раза чаще, а у мужчин до 65 лет в 9 раз чаще, чем в возрасте старше 65 лет. А фиброзные бляшки и осложненные поражения (III ст. патологического поражения) диагностировались в 3 раза чаще у мужчин в возрасте старше 65 лет, что свидетельствует об увеличении с возрастом степени выраженности атеросклеротического процесса в брюшном отделе аорты.

Распространенность аневризмы аорты резко увеличивается у мужчин старше 55 лет, в то время как у женщин – начиная с возраста старше 70 лет. Большинство исследователей

также указывают, что наиболее часто аневризмы выявляются в брюшном отделе аорты, чем в грудном. По данным УЗИ у мужчин старше 65 лет аневризма брюшного отдела аорты диагностируется у 4–9% обследованных [15], а в возрасте 50–79 лет – в 1,2% случаев [21]. При патологоанатомическом исследовании частота аневризм в брюшном отделе аорты в возрасте 56–74 лет составила у мужчин 4,7%, а у женщин – 1,7% [22], в то время как для лиц моложе 50 лет распространенность была низкой. Традиционно для пилотов характерна меньшая распространенность факторов риска и клинически значимых патологических отклонений. В исследуемой нами группе частота аневризм была существенно ниже – 0,2%, что можно объяснить отсутствием клинических показаний для исследования (скрининг), исходным профессиональным отбором, последующим медицинским наблюдением и ежегодным освидетельствованием в целях врачебно-летней экспертизы. При проведении УЗИ по клиническим показаниям распространенность атером аорты составляет 8%, у лиц с клинически значимым атеросклерозом сонных артерий достигает 38%, а при верифицированной обструктивной ишемической болезни приближается к 90% [22]. Ряд документов и публикаций [23–26] рекомендует проведение УЗИ-скрининга у мужчин в возрасте 65 лет и старше для предотвращения смертности, связанной с аневризмой брюшного отдела аорты. Такие программы действуют в США и Великобритании. Было показано снижение смертности от смертей, связанных с аневризмой брюшной аорты через четыре года на 42%, через семь лет – на 47% и через 10 лет – на 48% [27]. Однако эти документы не исключают использование индивидуального подхода. Учитывая характер профессиональной деятельности, в российской авиамедицинской практике проводится УЗИ-скрининг грудного и брюшного отделов аорты у пилотов, начиная

с возраста 55 лет в целях обеспечения безопасности полетов в медицинском отношении.

ВЫВОДЫ

Таким образом, по данным УЗИ только у 4,7% пилотов старшей возрастной группы отсутствовали изменения в брюшном и грудном отделах аорты. У подавляющего большинства обследованных имелись атеросклеротические поражения стенки аорты, которые встречались чаще в грудном (93,8%), чем в брюшном отделе (22,1%). Однако наибольшую клиническую и экспертную значимость имели изменения, выявленные в брюшном отделе аорты.

В двух случаях (0,2%) имелись признаки нестабильной атеросклеротической бляшки в брюшном отделе аорты. Еще у двух обследованных (0,2%) впервые была диагностирована аневризма брюшного отдела аорты. И в одном случае (0,1%) диагностирован атеросклеротический сочетанный аортальный порок. По результатам проведенного обследования

пять пилотов (0,5%) были признаны негодными и еще 44 обследованных (3,7%) нуждались в более тщательном динамическом наблюдении в связи с выявленными изменениями (расширение грудного отдела аорты – у 31 пилота, брюшного отдела аорты – у двух лиц, наличие атеросклеротических бляшек в брюшном отделе аорты – у 11 человек).

Учитывая полученные результаты, считаем целесообразным проведение скрининга атеросклероза аорты у пилотов старшей возрастной группы как в грудном, так и в брюшном ее отделах. Это имеет важное значение не только для выявления бессимптомных поражений аорты, прежде всего аневризмы брюшного отдела аорты, но и для уточнения кардиоваскулярного риска и прогностической оценки состояния здоровья этой группы лиц в целях врачебно-летной экспертизы.

Поступила/Received 02.02.2020

Поступила после рецензирования/Revised 28.02.2020

Принята в печать/Accepted 05.03.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Недогода С.В. *Эластичность крупных сосудов – новая мишень фармакотерапии*. М.; 2008.
2. Willum-Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C., Rasmussen S., Thijs L., Ibsen H., Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113(5):664–670. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579342.
3. Smulyan H., Csermely T.J., Mookherjee S., Warner R.A. Effect of age on arterial distensibility in asymptomatic humans. *Atherosclerosis*. 1983;3(3):199–205. doi: 10.1161/01.atv.3.3.199.
4. Sutton-Tyrrell K., Najjar S.S., Boudreau R.M., Venkitachalam L., Kupelian V., Simonsick E.M. et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005;111(25):3384–3390. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.483628.
5. Nakanishi N., Suzuki K., Kawashimo H., Nakamura H., Tatara K. Risk Factors for the Incidence of Aortic Stiffness by Serial Aortic Pulse Wave Velocity Measurement in Middle-aged Japanese men. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 1998;3(3):168–174. doi: 10.1007/BF02931709.
6. Bechlioulis A., Vakalis K., Naka K.K., Bourantas C.V., Papamichael N.D., Kotsia A. et al. Increased Aortic Pulse Wave Velocity Is Associated With the Presence of Angiographic Coronary Artery Disease in Overweight and Obese Patients. *Am J Hypertens*. 2013;26(2):265–270. doi: 10.1093/ajh/hps039.
7. Reli I.R.N., Lo C.S., Myers K.A., Wahlqvist M.L. Risk factors for changes in aortic-iliac arterial compliance in healthy men. *Atherosclerosis*. 1986;6(1):105–108. doi: 10.1161/01.atv.6.1.105.
8. Simonson E., Nakagawa K. Effect of age on pulse wave velocity and «aortic ejection time» in healthy men and men with coronary artery disease. *Circulation*. 1960;22:126–129. doi: 10.1161/01.CIR.22.1.126.
9. Toth P.P. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract*. 2008;62(8):1246–1254. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01804.x.

10. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group Amarenco P., Cohen A., Hommel M., Moulin T., Leys D., Bousser M.-G. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1996;334(19):1216–1221. doi: 10.1056/NEJM199605093341902.
11. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A., van Popele N.M., Bos M.L., Schalekamp M.A. et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2006;113(5):657–663. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235.
12. Fazio G.P., Redberg R.F., Winslow T., Schiller N.B. Transesophageal echocardiographically detected atherosclerotic aortic plaque is a marker for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(1):144–150. doi: 10.1016/0735-1097(93)90729-k.
13. Tribouilloy C., Peltier M., Colas L., Rida Z., Rey J.L., Lesbre J.P. Multiplane transoesophageal echocardiographic absence of thoracic aortic plaque is a powerful predictor for absence of significant coronary artery disease in valvular patients, even in the elderly: a large prospective study. *Eur Heart J.* 1997;18(9):1478–1483. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015475.
14. Sonesson B., Hansen F., Stale H., Länne T. Compliance and diameter in the human abdominal aorta-The influence of age and sex. *Eur J Vasc Surg.* 1993;7(6):690–697. doi: 10.1016/s0950-821x(05)80718-2.
15. Мазур Н.А. *Практическая кардиология.* 4-е доп. изд. М.: Медпрактика-М; 2015.
16. Roman M.J., Devereux R.B., Kramer-Fox R., O’Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol.* 1989;64(8):507–512. doi: 10.1016/0002-9149(89)90430-X.
17. Vasan R.S., Larson M.G., Levy D. Determinants of echocardiographic aortic root size. The Framingham heart study. *Circulation.* 1995;91(3):734–740. doi: 10.1161/01.cir.91.3.734.
18. Evangelista A., Flachskampf F.A., Erbel R., Antonini-Canterin F., Vlachopoulos C., Rocchi G. et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(8):645–658. doi: 10.1093/ejehocardiogr/jeq056.
19. Meissner I., Khandheria B.K., Sheps S.G., Schwartz G.L., Wiebers D.O., Whisnant J.P. et al. Atherosclerosis of the aorta: risk factor, risk marker, or innocent bystander? *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(5):1018–1024. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.075.
20. Федотова Е.В., Попов В.А., Малявский И.Ю., Семенов В.В. Атеросклероз брюшного отдела аорты в популяции жителей европейского севера России. *Клиническая медицина.* 2016;94(4):276–279. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/clinicalmedicine/view/journal/2016/issue-4/175-at-eroskleroz-bryushnogo-otdela-aorty-v-populy-acii-zhiteley-evropeyskogo-severa-rossii/>.
21. Lederle F.A., Johnson G.R., Wilson S.E., Chute E.P., Hye R.J., Makaroun M.S. et al. The Aneurysm Detection and Management Study Screening Program Validation Cohort and Final Results. *Arch Intern Med.* 2000;160(10):1425–1430. doi: 10.1001/archinte.160.10.1425.
22. Faxon D.P., Creager M.A., Smith S.C.Jr., Pasternak R.C., Olin J.W., Bettmann M.A. et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation.* 2004;109(21):2595–2604. doi: 10.1161/01.CIR.0000128517.52533.DB.
23. US Preventive Services Task Force. Screening for abdominal aortic aneurysm: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2005;142(3):198–202. doi: 10.7326/0003-4819-142-3-200502010-00011.
24. Fleming C., Whitlock E.P., Beil T.L., Lederle F.A. Screening for abdominal aortic aneurysm: a best-evidence systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2005;142(3):203–211. doi: 10.7326/0003-4819-142-3-200502010-00012.
25. Ashton H.A., Buxton M.J., Day N.E., Kim L.G., Marteau T.M., Scott R.A. et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9345):1531–1539. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11522-4.
26. Cosford P.A., Leng G.C. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD002945. doi: 10.1002/14651858.CD002945.pub2.
27. Thompson S.G., Ashton H.A., Gao L., Scott R.A. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ.* 2009;338:b2307. doi: 10.1136/bmj.b2307.

REFERENCES

1. Nedogoda S.V. *The elasticity of large vessels is a new target of pharmacotherapy*. Moscow; 2008. (In Russ.)
2. Willum-Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C., Rasmussen S., Thijs L., Ibsen H., Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113(5):664–670. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579342.
3. Smulyan H., Csermely T.J., Mookherjee S., Warner R.A. Effect of age on arterial distensibility in asymptomatic humans. *Atherosclerosis*. 1983;3(3):199–205. doi: 10.1161/01.atv.3.3.199.
4. Sutton-Tyrrell K., Najjar S.S., Boudreau R.M., Venkitachalam L., Kupelian V., Simonsick E.M. et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005;111(25):3384–3390. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.483628.
5. Nakanishi N., Suzuki K., Kawashimo H., Nakamura H., Tataru K. Risk Factors for the Incidence of Aortic Stiffness by Serial Aortic Pulse Wave Velocity Measurement in Middle-aged Japanese men. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 1998;3(3):168–174. doi: 10.1007/BF02931709.
6. Bechlioulis A., Vakalis K., Naka K.K., Bourantas C.V., Papamichael N.D., Kotsia A. et al. Increased Aortic Pulse Wave Velocity Is Associated With the Presence of Angiographic Coronary Artery Disease in Overweight and Obese Patients. *Am J Hypertens*. 2013;26(2):265–270. doi: 10.1093/ajh/hps039.
7. Reli I.R.N., Lo C.S., Myers K.A., Wahlqvist M.L. Risk factors for changes in aortic-iliac arterial compliance in healthy men. *Atherosclerosis*. 1986;6(1):105–108. doi: 10.1161/01.atv.6.1.105.
8. Simonson E., Nakagawa K. Effect of age on pulse wave velocity and «aortic ejection time» in healthy men and men with coronary artery disease. *Circulation*. 1960;22:126–129. doi: 10.1161/01.CIR.22.1.126.
9. Toth P.P. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract*. 2008;62(8):1246–1254. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01804.x.
10. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group Amarencu P., Cohen A., Hommel M., Moulin T., Leys D., Boussier M.-G. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;334(19):1216–1221. doi: 10.1056/NEJM199605093341902.
11. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A., van Popele N.M., Bos M.L., Schalekamp M.A. et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657–663. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235.
12. Fazio G.P., Redberg R.F., Winslow T., Schiller N.B. Transesophageal echocardiographically detected atherosclerotic aortic plaque is a marker for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(1):144–150. doi: 10.1016/0735-1097(93)90729-k.
13. Tribouilloy C., Peltier M., Colas L., Rida Z., Rey J.L., Lesbre J.P. Multiplane transoesophageal echocardiographic absence of thoracic aortic plaque is a powerful predictor for absence of significant coronary artery disease in valvular patients, even in the elderly: a large prospective study. *Eur Heart J*. 1997;18(9):1478–1483. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015475.
14. Sonesson B., Hansen F., Stale H., Länne T. Compliance and diameter in the human abdominal aorta-The influence of age and sex. *Eur J Vasc Surg*. 1993;7(6):690–697. doi: 10.1016/s0950-821x(05)80718-2.
15. Mazur N.A. *Practical Cardiology*. Fourth revised edition. Moscow: Medpraktika-M; 2015. (In Russ.)
16. Roman M.J., Devereux R.B., Kramer-Fox R., O’Loghlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1989;64(8):507–512. doi: 10.1016/0002-9149(89)90430-X.
17. Vasan R.S., Larson M.G., Levy D. Determinants of echocardiographic aortic root size. The Framingham heart study. *Circulation*. 1995;91(3):734–404. doi: 10.1161/01.cir.91.3.734.
18. Evangelista A., Flachskampf F.A., Erbel R., Antonini-Canterin F., Vlachopoulos C., Rocchi G. et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(8):645–658. doi: 10.1093/ejehocardiography/jeq056.
19. Meissner I., Khandheria B.K., Sheps S.G., Schwartz G.L., Wiebers D.O., Whisnant J.P. et al. Atherosclerosis of the aorta: risk factor, risk marker, or innocent bystander? *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(5):1018–1024. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.075.
20. Fedotova Elena V., Popov V.A., Malyavsky I.Yu., Sementsov V.V. Atherosclerosis of abdominal aorta in a population of the northern part of European Russia. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;94(4):276–279. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/clinicalmedicine/>

- view/journal/2016/issue-4/175-ateroskleroz-bryushnogo-otdela-aorty-v-populyacii-zhiteley-evropeyskogo-severa-rossii/.
21. Lederle F.A., Johnson G.R., Wilson S.E., Chute E.P., Hye R.J., Makaroun M.S. et al. The Aneurysm Detection and Management Study Screening Program Validation Cohort and Final Results. *Arch Intern Med.* 2000;160(10):1425–1430. doi: 10.1001/archinte.160.10.1425.
 22. Faxon D.P., Creager M.A., Smith S.C.Jr., Pasternak R.C., Olin J.W., Bettmann M.A. et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation.* 2004;109(21):2595–2604. doi: 10.1161/01.CIR.0000128517.52533.DB.
 23. US Preventive Services Task Force. Screening for abdominal aortic aneurysm: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2005;142(3):198–202. doi: 10.7326/0003-4819-142-3-200502010-00011.
 24. Fleming C., Whitlock E.P., Beil T.L., Lederle F.A. Screening for abdominal aortic aneurysm: a best-evidence systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2005;142(3):203–211. doi: 10.7326/0003-4819-142-3-200502010-00012.
 25. Ashton H.A., Buxton M.J., Day N.E., Kim L.G., Marteau T.M., Scott R.A. et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9345):1531–1539. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11522-4.
 26. Cosford P.A., Leng G.C. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2): CD002945. doi: 10.1002/14651858.CD002945.pub2.
 27. Thompson S.G., Ashton H.A., Gao L., Scott R.A.; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ.* 2009;338:b2307. doi: 10.1136/bmj.b2307.

Информация об авторе:

Кузьмина Анна Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры авиационной и космической медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: au_kuzmina@mail.ru

Information about the author

Anna Yu. Kuzmina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Aerospace Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: au_kuzmina@mail.ru

Результаты лечения пациентов с экстравазальной компрессией чревного ствола и атеросклеротическим его поражением

Ю.Г. Старков[✉], e-mail: ygstarkov@gmail.com

А.В. Покровский

С.В. Джантуханова

Н.Ю. Глаголева

И.Е. Тимина

А.Ф. Харазов

Р.Д. Замолодчиков

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27

Резюме

ВВЕДЕНИЕ. Экстравазальная компрессия чревного ствола является причиной синдрома хронической абдоминальной ишемии (СХАИ) наряду с атеросклеротическим поражением висцеральных ветвей аорты. Выделяются пациенты, имеющие изолированную компрессию, и пациенты, относящиеся к старшей возрастной группе, имеющие компрессию в сочетании с атеросклеротическим поражением. В настоящее время спорными и нерешенными остаются вопросы показаний к хирургическому лечению, характера и техники оперативного вмешательства, а также оценки результатов декомпрессии в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

ЦЕЛЬ. Целью нашего исследования являлось определение показаний и противопоказаний к выполнению оперативного вмешательства, усовершенствование техники операции, оценка и поиски путей улучшения ближайших и отдаленных результатов лапароскопической декомпрессии чревного ствола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В статье рассматривается опыт выполнения 27 лапароскопических декомпрессий чревного ствола и результаты обследования и лечения 5 пациентов, перенесших эндоваскулярные вмешательства по поводу сочетанного поражения – экстравазальной компрессии чревного ствола и атеросклеротической окклюзии. Интраоперационное лапароскопическое УЗИ выполнялось во всех случаях декомпрессии чревного ствола для определения топографии чревного ствола и оценки адекватности его декомпрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средняя продолжительность операции составляла 92 мин. Интраоперационных осложнений и осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечено. Интраоперационная кровопотеря не превысила 50 мл. Средняя длительность пребывания в стационаре составила 5 дней. По данным ультразвукового исследования, средняя степень сужения чревного ствола до операции составляла 76%, в раннем послеоперационном периоде уменьшилась до 43%, а в отдаленном периоде снизилась до 32%.

ОБСУЖДЕНИЕ. Исходя из нашего опыта, ключом к успешному ведению пациентов с синдромом компрессии чревного ствола является мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению. Пациенты нуждаются в тщательной дифференциальной диагностике, включая консультацию психоневролога. Опыт лечения пациентов, имеющих атеросклеротическое поражение чревного ствола в сочетании с экстравазальной компрессией, показал хорошие ближайшие и отдаленные результаты декомпрессии и неблагоприятные результаты выполненных первым этапом эндоваскулярных вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Лапароскопическая декомпрессия чревного ствола является эффективным методом лечения у пациентов, не имеющих атеросклеротического поражения.

Ключевые слова: синдром компрессии чревного ствола, синдром хронической абдоминальной ишемии, чревный ствол, лапароскопическая декомпрессия, экстравазальная компрессия

Для цитирования: Старков Ю.Г., Покровский А.В., Джантуханова С.В., Глаголева Н.Ю., Тимина И.Е., Харазов А.Ф., Замолодчиков Р.Д. Атеротромбоз. 2020;(1):104–115. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-104-115.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment results in patients with extravasal compression of celiac trunk and its atherosclerotic lesion

Yuriy G. Starkov[✉], e-mail: ygstarkov@gmail.com

Anatoliy V. Pokrovskiy

Seda V. Dzhantukhanova

Nadezhda Yu. Glagoleva

Irina E. Timina

Aleksandr F. Kharazov

Rodion D. Zamolodchikov

A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

INTRODUCTION. Extravasal compression of celiac trunk is the cause of chronic abdominal ischemia syndrome (CAIS) along with atherosclerotic lesions of the visceral branches of the aorta. Patients with isolated compression and those in the older age group with compression combined with atherosclerotic lesion are distinguished. At present, the issues of indications for surgical treatment, the pattern and technique of surgical intervention as well as the evaluation of decompression results in the early and distant postoperative period remain controversial and unsolved.

Aim. The aim of our study was to determine indications and contraindications for surgical intervention, to improve the technique of the surgery, to evaluate and find ways to improve the closest and most distant results of laparoscopic decompression of the celiac trunk.

MATERIALS AND METHODS. The article discusses the experience of performing 27 laparoscopic decompressions of the celiac trunk and the results of examination and treatment of 5 patients who underwent endovascular interventions due to a combined lesion – extravasal compression of the celiac trunk and atherosclerotic occlusion. Intraoperative laparoscopic ultrasound was performed in all cases of the celiac trunk decompression to determine the celiac trunk topography and assess the adequacy of its decompression.

RESULTS. The average duration of the surgery was 92 minutes. Intraoperative and early postoperative complications were not observed. Intraoperative blood loss didn't exceed 50 ml. Average duration of stay in the hospital was 5 days. According to the data of ultrasound examination, the average degree of celiac trunk compression before the operation was 76%, in the early postoperative period it decreased to 43%, and in the distant period it decreased to 32%.

DISCUSSION. Based on our experience, the key to successful management of patients with celiac trunk compression syndrome is a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. Patients need thorough differential diagnosis, including psychoneurologist consultation. Experience in treating patients with atherosclerotic lesions of the celiac trunk combined with extravasal compression has shown good immediate and distant decompression results and adverse results of the first stage of endovascular interventions.

CONCLUSION. Laparoscopic decompression of the celiac trunk is an effective treatment method in patients without atherosclerotic lesions.

Keywords: celiac trunk compression syndrome, chronic abdominal ischemia syndrome, celiac trunk, laparoscopic decompression, extravasal compression

For citation: Starkov Yu.G., Pokrovskiy A.V., Dzhanukhanova S.V., Glagoleva N.Yu., Timina I.E., Kharazov A.F., Zamolodchikov R.D. Aterotromboz = Atherothrombosis. 2020;(1):104–115. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-104-115.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Экстравазальная компрессия чревного ствола, наряду с атеросклерозом, является одной из причин синдрома хронической абдоминальной ишемии (СХАИ). Данное заболевание встречается достаточно редко [1]. Сдавление чревного ствола срединной дугообразной связкой диафрагмы формируется в процессе онтогенеза в результате высокого отхождения чревного ствола от брюшной аорты и низкого расположения диафрагмы. О нарушении проходимости чревного ствола, сопровождающемся клинической картиной «angina abdominalis» и вызванном его экстравазальным сдавлением нейроангионарную ткань впервые сообщил в 1963 г. P. Harjola [2]. Впервые описал данный синдром в 1965 г. американский врач J.D. Dunbar. В последующем этот синдром стал называться его именем [3]. В России данное заболевание наиболее

известно как чревная форма СХАИ [1, 4]. Среди пациентов, обращающихся с синдромом компрессии чревного ствола, имеется старшая возрастная группа. Эти пациенты отличаются от других развитием атеросклеротического поражения висцеральных ветвей аорты, и в том числе чревного ствола.

Для хирурга диагностика и лечение синдрома компрессии чревного ствола являются непростой задачей в связи с тем, что наличие экстравазальной компрессии, выявленной по данным инструментальных методов исследования, зачастую не определяет наличие клинических проявлений синдрома компрессии чревного ствола, и наоборот. До конца не изучены причины, по которым у одних пациентов кровообращение в бассейне чревного ствола полностью компенсируется за счет коллатерального кровотока, а у других развивается ишемия [5].

У подавляющего числа пациентов в течение жизни происходит компенсация висцерального кровотока, однако с развитием сегментарного атеросклеротического поражения у пациентов с экстравазальной компрессией развивается картина абдоминальной ишемии.

Установка диагноза также усложняется разнообразием симптоматики данного заболевания: хроническая абдоминальная боль, возникающая или усиливающаяся после приема пищи, может сопровождаться диспептическими явлениями, нейровегетативными расстройствами, депрессивным астеноипохондрическим синдромом. На основании всего вышесказанного можно дать следующее определение данному синдрому: экстравазальная компрессия чревного ствола, подтвержденная инструментальными методами исследования, сопровождающаяся клинической симптоматикой абдоминальной ишемии, которую нельзя связать с каким-либо другим заболеванием.

При синдроме компрессии чревного ствола методом выбора в течение длительного времени было рассечение срединной дугообразной связки диафрагмы с использованием верхнесрединной лапаротомии или торакофренолюмботомии [1]. Такой весьма травматичный доступ сопровождался достаточно тяжелым течением послеоперационного периода с большим числом послеоперационных осложнений [6]. Первые сообщения о лапароскопической декомпрессии чревного ствола стали появляться с началом эры эндоскопической хирургии [7–9]. Так, о лапароскопической декомпрессии чревного ствола впервые сообщили в 2000 г. Roayale S. et al. из Mount Sinai-New York University Medical Center [7].

В настоящее время спорными остаются вопросы показаний к хирургическому лечению, выбор характера и техники оперативного вмешательства, а также оценка результатов декомпрессии и стентирования чревного ствола в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Целью нашего исследования является определение показаний и противопоказаний к выполнению оперативного вмешательства, усовершенствование техники операции, оценка и поиски путей улучшения ближайших и отдаленных результатов лапароскопической декомпрессии чревного ствола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2005 по 2019 г. в Институте хирургии им. А.В. Вишневского нами было прооперировано 27 пациентов с синдромом компрессии чревного ствола, среди этой группы имелись пять пациентов старшей возрастной группы с признаками атеросклеротического поражения чревного ствола. Проанализированы результаты лечения других пяти пациентов, которым выполнена ранее баллонная пластика и стентирование чревного ствола в различных клиниках страны. Двое из них оперированы – выполнена лапароскопическая декомпрессия. Накоплен опыт лечения и наблюдения в отдаленном периоде 18 пациентов. Возраст пациентов варьировал от 28 до 72 лет и в среднем составил 45,5 лет. Среди пациентов женщин – 20, мужчин – 13. Продолжительность заболевания до момента постановки диагноза и оперативного лечения варьировала от 2 до 20 лет и в среднем составила 6,5 лет.

Клиническая картина хронической абдоминальной ишемии складывается из четырех основных синдромов. Наиболее частой жалобой пациентов с синдромом компрессии чревного ствола является хроническая абдоминальная боль, локализующаяся в эпигастральной области. Характерно усиление интенсивности болевых ощущений после приема пищи, что приводит к значительному снижению массы тела. Абдоминальная боль в эпигастральной области присутствовала у всех 27 пациентов. У 21 пациента болевые ощущения значительно усиливались после приема пищи, 15 пациентов отмечали на фоне развития абдоминального синдрома

выраженное снижение массы тела, в среднем на 10 кг. Диспептические явления наблюдались у восьми пациентов.

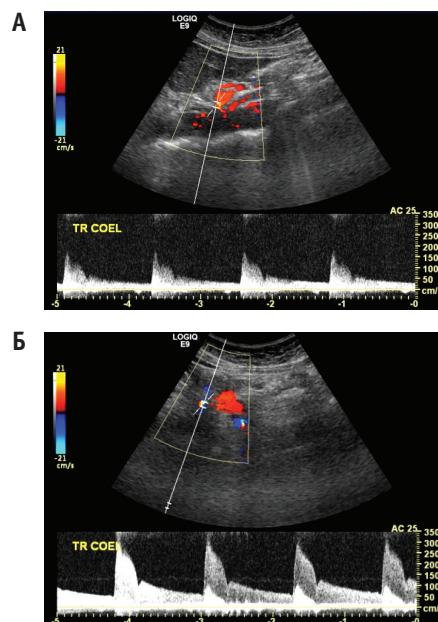
Астеноипохондрический синдром присутствовал у 10 пациентов. Известен факт, что длительное течение заболевания, сопровождающегося хроническим болевым синдромом, может приводить к психическим и поведенческим расстройствам. Причиной возникновения психогенных факторов являются длительные страдания больного на этапах поиска их причины и постановки окончательного диагноза. Такие проявления, как отказ больного от еды и снижение качества жизни, являются следствием продолжительного обследования. Таким образом, при решении вопроса о проведении оперативного пособия по декомпрессии чревного ствола целесообразно участие специалиста-психоневролога как на дооперационном этапе, так и после операции, чтобы исключить вероятность развития ложного рецидива заболевания.

Во всех наблюдениях диагноз был установлен по данным ультразвукового дуплексного сканирования с измерением скорости кровотока при респираторных пробах, а также подтвержден данными КТ-ангиографии (рис. 1–3).

Ультразвуковыми критериями экстравазальной компрессии чревного ствола являлись: углообразная деформация чревного ствола в краниальном направлении в В-режиме, ускорение пиковой систолической скорости кровотока в чревном стволе в фазе глубокого выдоха более чем на 80% по сравнению с фазой глубокого вдоха. Для артериальных стенозов принято считать, что стенозы, редуцирующие просвет сосуда более чем на 50% по диаметру, являются, как правило, гемодинамически значимыми [10]. По мнению некоторых авторов, компрессию чревного ствола можно считать гемодинамически значимой при степени сужения просвета сосуда более 50%, при пиковой систолической скорости кровотока более

РИСУНОК 1. УЗДС чревного ствола и брюшной аорты с выполнением дыхательных проб у пациента с СКЧС

FIGURE 1. DUS of the celiac trunk and abdominal aorta with breath tests in a patient with CTCS



А – уменьшение пиковой систолической скорости кровотока на вдохе до 150 см/с;

Б – увеличение пиковой систолической скорости кровотока до 350 см/с на выдохе

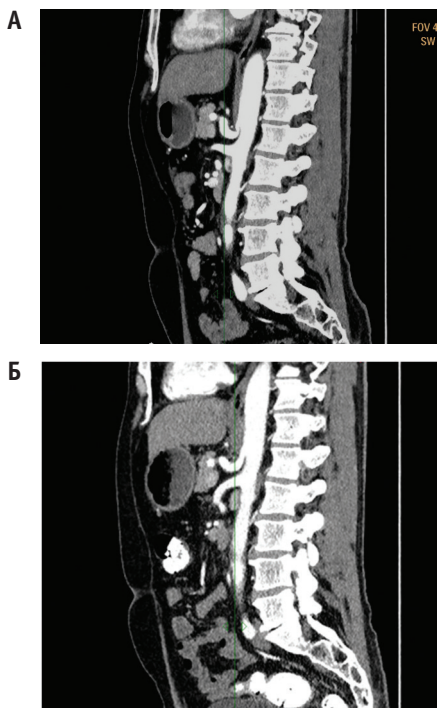
200 см/с и градиенте артериального давления в чревном стволе более 15 мм рт. ст. на максимальном вдохе¹.

В нашем исследовании компрессию чревного ствола считали гемодинамически значимой при степени сужения просвета сосуда более 50%, при пиковой систолической скорости кровотока более 200 см/с и ускорении пиковой систолической скорости кровотока в ЧС в фазе глубокого выдоха не менее чем на 80% по сравнению с фазой глубокого вдоха.

¹ Канаев А.И. Синдром компрессии чревного ствола: клиника, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2008.

РИСУНОК 2. КТ-ангиография с контрастированием, выполненная до и после оперативного вмешательства, у пациента с СКЧС

FIGURE 2. Contrast CT angiography before and after surgery in a patient with a CTCs

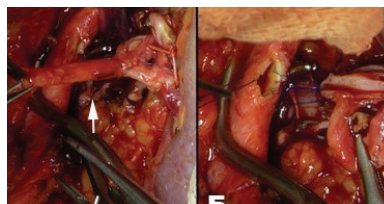


А – до проведения декомпрессии определяется характерный симптом «рыболовного крючка»;
Б – после проведения декомпрессии чревного ствола сужение просвета не определяется

Перед операцией все пациенты были комплексно обследованы в Институте хирургии им. А.В. Вишневского в объеме УЗИ-органов брюшной полости, ЭГДС, консультации терапевта и психоневролога. Таким образом, возможность связи клинической симптоматики абдоминальной ишемии с другими заболеваниями была исключена. У всех пациентов по данным инструментальных методов исследования показатели кровотока по чревному стволу укладывались в диапазон гемодинамической значимости.

РИСУНОК 3. КТ-ангиография чревного ствола с 3D-реконструкцией у пациента с СКЧС. Хорошо определяется сужение просвета чревного ствола, характерный рентгенологический симптом «рыболовного крючка»

FIGURE 3. CT angiography of the celiac trunk with 3D reconstruction in a patient with a CTCs



По данным дуплексного сканирования в предоперационном периоде средняя степень сужения чревного ствола составляла 76%. Пиковая систолическая скорость кровотока в чревном стволе (V_s) составляла 315 см/с, а разница пиковой систолической скорости кровотока в фазе глубокого выдоха по сравнению с фазой глубокого вдоха ($V_{s_{\text{выд.}}} - V_{s_{\text{вдох}}}$) составляла 143 см/с.

27 пациентам с компрессией была выполнена лапароскопическая декомпрессия чревного ствола.

Пять пациентов, обратившихся в институт с картиной синдрома Данбара по данным лучевых методов диагностики, имели также атеросклеротическое поражение чревного ствола. Этим пациентам в связи с диагностированным атеросклеротическим поражением было выполнено стентирование чревного ствола в территориальных лечебных учреждениях. Двум пациентам из пяти, перенесшим эндоваскулярные вмешательства и имеющим признаки тромбоза стента, также выполнена лапароскопическая декомпрессия. У трех других пациентов имелись признаки разрушения стентов – их фрагментации, а также тромбоз. Учитывая отсутствие явной симптоматики СХАИ, от выполнения хирургического вмешательства у этих

пациентов воздержались, продолжая динамическое наблюдение.

Методика лапароскопической операции заключалась в следующем: пациенты располагались на столе с разведенными ногами в положении Фовлера. Устанавливались 5 троакаров (5 и 10 мм): 10 мм (оптический) на середине расстояния между мечевидным отростком и пупком по средней линии, 10 мм в правом и левом подреберьях по среднеключичным линиям для печеночного ретрактора и рабочего инструмента соответственно, 5 мм под мечевидным отростком по срединной линии и 5 мм по передней подмышечной линии слева для зажима и рабочего инструмента соответственно.

Первым этапом всем пациентам выполнялась топическая диагностика чревного ствола с использованием лапароскопического ультразвукового исследования, с помощью которого также определяли протяженность, степень сужения и деформацию чревного ствола, характерное постстенотическое расширение.

Интраоперационная ультразвуковая навигация позволяет быстрее найти и выделить чревный ствол, что особенно актуально в ситуации анатомической аномалии расположения сосудов целикомезентериального бассейна, что встретилось в 40% случаев.

Использовались два типа доступа к срединной дугообразной связке диафрагмы: антеградный или ретроградный, при этом решение о выборе доступа принималось интраоперационно в зависимости от конкретной анатомической ситуации и типа расположения анатомических структур относительно друг друга. Антеградная диссекция заключалась в рассечении печеночно-желудочной связки в аваскулярной зоне с целью создания доступа к правой ножке диафрагмы, от которой диссекция продолжалась в каудальном направлении. Для идентификации мышечных волокон перекреста ножек диафрагмы проводилась диссекция в ретроэзофагеальном пространстве. Мышечные волокна

перекреста диафрагмальных ножек рассекались крючком с использованием монополярной коагуляции для обнажения передней поверхности аорты. Важным моментом при использовании как антеградного, так и ретроградного доступа являлось протяженное рассечение мышечного перекреста диафрагмальных ножек над аортой до 3–4 см с целью профилактики возникновения рестеноза в послеоперационном периоде вследствие рубцевания рассеченных структур.

С целью лучшей визуализации срединной дугообразной связки производилась тракция желудка книзу и влево атравматичным зажимом. Пересечение волокон связки выполнялось крючком с использованием монополярной коагуляции. Оттягивание волокон связки от сосудистой стенки с помощью крючка позволяло избежать электротравмы аорты и чревного ствола. Особое значение уделялось полноценной диссекции и рассечению всех лимфатических и нервных волокон, а также нервных ганглиев, окружающих устье чревного ствола, для достижения максимального эффекта от выполненной декомпрессии. Процедура считалась оконченной, когда чревный ствол был освобожден от любых внешних стенозирующих структур вплоть до его устья, что обязательно подтверждалось данными интраоперационного лапароскопического ультразвукового исследования.

В 20 случаях из 27 проводилась ретроградная диссекция, которая отличалась от предыдущего доступа тем, что доступ к дугообразной связке осуществлялся с помощью диссекции основных стволов ветвления чревного ствола в ретроградном направлении до устья чревного ствола, при этом чаще всего производилась идентификация и выделение левой желудочной или общей печеночной артерии. Деликатная тракция выделенных стволов с использованием сосудистых держалок позволяла получить адекватную экспозицию устья чревного ствола и последующую декомпрессию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам нашего исследования технически выполнить операцию удалось во всех 29 случаях. При этом средняя продолжительность операции составляла 92 мин. Конверсий, интраоперационных осложнений, а также осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечено. Интраоперационная кровопотеря при данном виде вмешательства была минимальной (до 50 мл). Длительность пребывания в стационаре составила 5 дней.

Период изучения отдаленных результатов лечения составил от 1 года до 20 лет с момента операции. Всего опрошено и обследовано в отдаленном периоде 18 из 29 пациентов. По данным ультразвукового исследования средняя степень сужения чревного ствола до операции составляла 76%, в раннем послеоперационном периоде уменьшилась до 43%, а в отдаленном периоде снизилась до 32%.

Изменения гемодинамических показателей скорости кровотока в чревном стволе после операции также представляются значимыми. Так, до операции средняя пиковая систолическая скорость кровотока в чревном стволе (V_s) составляла 315 см/с, а ускорение пиковой систолической скорости кровотока в фазе глубокого выдоха по сравнению с фазой глубокого вдоха ($V_{s_{\text{выд.}}} - V_{s_{\text{вдох}}}$) составляло 143 см/с. В раннем послеоперационном периоде данные показатели снизились до 193 и 54 см/с соответственно. В отдаленном послеоперационном периоде средняя пиковая систолическая скорость кровотока в чревном стволе (V_s) составила 172 см/с, а среднее ускорение пиковой систолической скорости кровотока ($V_{s_{\text{выд.}}} - V_{s_{\text{вдох}}}$) снизилось еще до 43 см/с.

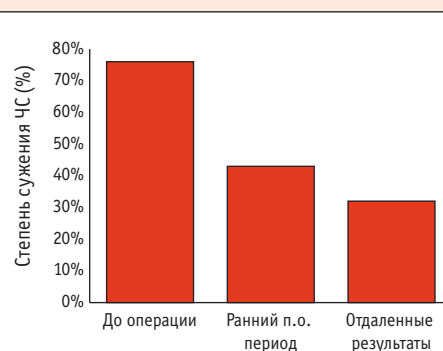
В нашем исследовании интраоперационное лапароскопическое УЗИ выполнялось во всех случаях декомпрессии чревного ствола, что позволило, помимо определения топографии чревного ствола, объективно оценить адекватность декомпрессии чревного ствола и,

соответственно, получить хорошие клинические результаты (рис. 4).

Однако двум пациентам из 27 понадобилось выполнение повторного оперативного вмешательства. В первом наблюдении повторное вмешательство потребовалось вследствие неполного восстановления кровотока по чревному стволу после лапароскопической декомпрессии. Было выполнено открытое оперативное вмешательство через год после выполнения неполной лапароскопической декомпрессии, с положительным эффектом. Стоит отметить, что это был первый опыт выполнения лапароскопической декомпрессии чревного ствола в Институте хирургии им. А.В. Вишневского в 2005 г.

Во втором наблюдении была успешно выполнена лапароскопическая декомпрессия чревного ствола. Однако через 3 месяца после операции у больной рецидивировали жалобы, был инструментально подтвержден гемодинамически значимый стеноз чревного ствола, было принято решение о проведении повторной лапароскопической операции. В результате оперативного вмешательства кровоток был восстановлен: по данным ультразвукового

РИСУНОК 4. Степень сужения чревного ствола до операции, в раннем и отдаленном послеоперационном периоде
FIGURE 4. Degree of celiac trunk compression before surgery, in early and distant postoperative period



исследования в раннем послеоперационном периоде кровотока в чревном стволе носил ламинарный характер, линейная скорость кровотока составила 180 см/с. Однако боли в животе у пациентки сохранялись, что в данном случае было расценено как психосоматическое расстройство, и назначено соответствующее лечение.

У двух пациентов, оперированных после стентирования чревного ствола, изменений гемодинамики после декомпрессии не отмечено.

Таким образом, основными критериями эффективности оперативного вмешательства мы считаем послеоперационное купирование симптомов и повышение качества жизни больного в сочетании с улучшением гемодинамических показателей кровотока в чревном стволе (выход этих показателей из диапазона гемодинамической значимости).

В отдаленном послеоперационном периоде эффективность проведенного вмешательства оценивалась по данным клинической картины, результатам послеоперационного инструментального обследования, а также с помощью анкетирования по системе оценки качества жизни SF-36.

С целью оценки качества жизни 18 из 27 пациентов были анкетированы с помощью опросника SF-36 дважды: в предоперационном периоде и через год после выполнения вмешательства. Перед операцией среднее значение физического компонента здоровья составило 37 баллов, психологического компонента здоровья – 30 баллов, интенсивность боли – 29 баллов. В послеоперационном периоде отмечалось увеличение баллов исследуемых критериев, отражающее более высокий уровень качества жизни, и снижение интенсивности боли: физический компонент здоровья составил 41 балл, психологический компонент здоровья возрос до 36 баллов, критерий интенсивности боли составил 40 баллов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время сторонников лапароскопической декомпрессии чревного ствола становится все больше, несмотря на то, что ряд авторов, как отечественных, так и зарубежных, рекомендуют выполнение открытой декомпрессии чревного ствола как золотого стандарта хирургического лечения.

Jimenez в 2012 году в своей работе собрал семь клинических серий, куда вошел 121 пациент, перенесший лапароскопическую декомпрессию чревного ствола, с клиническим улучшением у 116 пациентов. Лапароскопический доступ оказался предпочтительнее открытого в связи со значительно меньшей частотой послеоперационных осложнений и более быстрым периодом восстановления. Однако в ходе лапароскопической декомпрессии, как отмечает автор, при наличии серьезных технических сложностей, таких как кровотечение (7,4%) и развитие пневмоторакса (2,5%), высок риск конверсии (9,1%). Этот же автор отмечает, что повторные декомпрессии в лапароскопической группе понадобились в 5,7% случаев, а в открытой группе – в 6,8% [11].

В литературе встречаются сообщения о применении эндоваскулярных методов лечения СХАИ – баллонной дилатации и стентирования чревного ствола. Зачастую использование методов интервенционной радиологии в качестве монотерапии синдрома компрессии чревного ствола оказывается неэффективным. Известны случаи смещения стентов из области стеноза, а также случаи переломов стента в просвете чревного ствола (рис. 5) [12]. Изолированное применение эндоваскулярных методик при СХАИ, обусловленном экстравазальной компрессией чревного ствола, зарекомендовало себя как неэффективный метод. Пяти пациентам были выполнены стентирования чревного ствола в связи с атеросклеротическим поражением в сочетании с экстравазальной компрессией. Во всех пяти наблюдениях при обследовании

выявлено разрушение – фрагментация стенки – и в 4 из 5 наблюдений – тромбоз стенки. Выполненные двум из них лапароскопические декомпрессии не привели к ожидаемому результату. Кровоток по чревному стволу не восстановился. В связи с отсутствием явной симптоматики абдоминальной ишемии реконструктивные вмешательства не выполнялись, за данными пациентами проводится динамическое наблюдение.

В настоящее время некоторыми авторами высказывается мнение о комплексном применении лапароскопических и эндоваскулярных методик, а именно о дополнении лапароскопической декомпрессии баллонной дилатацией либо стентированием [12]. Однако опыта такого комплексного подхода в настоящее время нет.

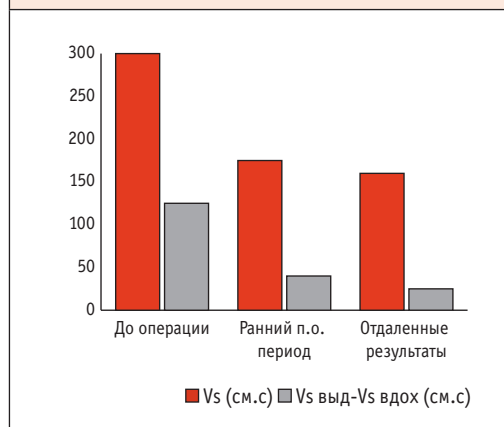
При выполнении лапароскопической декомпрессии, по мнению отдельных авторов, следует помнить о необходимости иссечения нервных ганглиев чревного сплетения, которые, вероятно, приводят к экстравазальной

компрессии чревного ствола, что, с нашей точки зрения, очень сомнительно. Воспалительно-склеротические изменения паравазальной и периневральной соединительной ткани в области ЧС и чревного сплетения могут стать дополнительной причиной сдавления этого сосуда, а развитие ганглионеврита, описанного некоторыми авторами, может обусловить или усугубить абдоминальную боль.

Опыт показал, что применение эндоваскулярных методик у пациентов с атеросклеротическим поражением чревного ствола не является эффективным методом лечения. Результатом баллонной дилатации и стентирования в пяти наблюдениях были фрагментации стентов и тромбоз.

В настоящий момент наиболее эффективным методом интраоперационной диагностики является лапароскопическое ультразвуковое исследование чревного ствола. Интраоперационное ультразвуковое исследование впервые стали использовать в 1992 г. хирурги Mayo Clinic при открытой декомпрессии чревного ствола. Интраоперационное УЗИ позволяет произвести топическую диагностику сосудов целиакомезентериального бассейна в простой для ориентирования анатомической области в условиях ограниченного пространства, выявить аномальные варианты отхождения сосудов чревного ствола, а также оценивать кровоток после декомпрессии (рис. 6–8) [12].

РИСУНОК 5. Изменение гемодинамических показателей скорости кровотока в чревном стволе до операции, в раннем и отдаленном послеоперационном периоде
FIGURE 5. Change in hemodynamic indices of blood flow rate in the celiac trunk before surgery, in early and distant postoperative period



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лапароскопическая декомпрессия чревного ствола является эффективным методом лечения у пациентов, не имеющих атеросклеротического поражения. Опыт лечения пациентов, имеющих атеросклеротическое поражение чревного ствола в сочетании с экстравазальной компрессией, показал хорошие ближайшие и отдаленные результаты декомпрессии и неблагоприятные результаты выполненных первым этапом баллонной пластики и стентирований. Применение

эндоваскулярных методик не оправдывает надежд на эффективное восстановление кровотока в отдаленном периоде.

Пациенты должны быть комплексно обследованы, включая тщательную дифференциальную диагностику заболеваний гастроэнтерологического профиля и консультацию психоневролога. Выполнение лапароскопического ультразвукового исследования необходимо как для топической диагностики артериальных структур бассейна чревного ствола, так и для оценки адекватности проведенного вмешательства и является, с нашей точки зрения, неотъемлемой частью вмешательства. Комплексный клинический мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении является ключом к успешному ведению пациентов с синдромом компрессии чревного ствола.

Поступила/Received 22.11.2019

Отрецензирована/Review 10.12.2019

Принята в печать/Accepted 15.12.2019

РИСУНОК 6. Лапароскопическое ультразвуковое сканирование, выполненное интраоперационно, до и после этапа декомпрессии

FIGURE 6. Laparoscopic ultrasound examination, performed intraoperatively, before and after the decompression stage

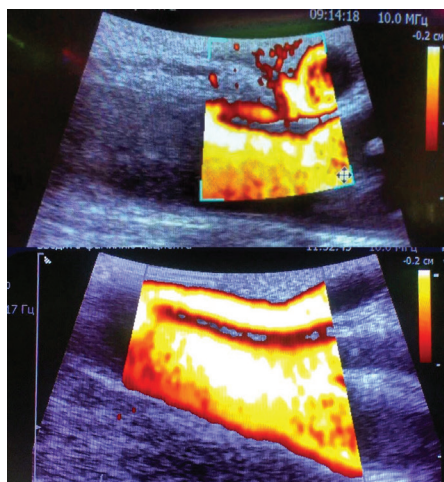


РИСУНОК 7. Изменения в показателях качества жизни до и после оперативного вмешательства

FIGURE 7. Changes in quality of life indicators before and after surgery

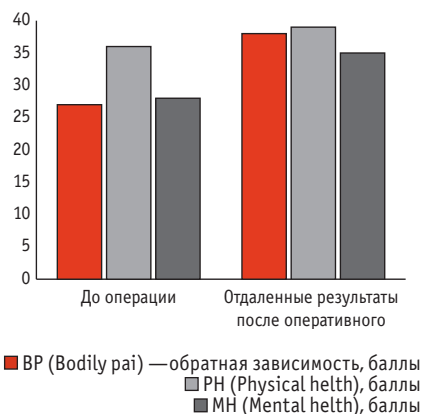


РИСУНОК 8. КТ-ангиография с контрастированием у пациента с СКЧС после эндоваскулярного стентирования чревного ствола. В просвете чревного ствола определяются фрагменты сломанного стента

FIGURE 8. Contrast CT angiography in a patient with CTCS after endovascular stenting of the celiac trunk



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Покровский А.В. (ред.). *Клиническая ангиология*. М.: Медицина; 2004.
2. Harjola P.T. A rare obstruction of the coeliac artery: report of a case. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1963;52:547–550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14083857?dopt=Abstract>.
3. Dunbar J.D., Molnar W., Beman F.F., Marablem S.A. Compression of the celiac trunk and abdominal angina. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1965;95(3):731–744. doi: 10.2214/ajr.95.3.731.
4. Чупин А.В., Орехов П.Ю., Лебедев Д.Л. *Этапное лечение синдрома компрессии чревного ствола. Ишемическая болезнь органов пищеварения*. М.: Медицина; 1985.
5. Иванов Ю.В., Чупин А.В., Сазонов Д.П. Синдром хронической абдоминальной ишемии в практике общего хирурга. *Клиническая практика*. 2014;5(2):61–74. doi: 10.17816/clinpract5261-74.
6. Поташов Л.В., Князев М.Д., Игнашов А.М. *Ишемическая болезнь органов пищеварения*. М.: Медицина; 1985.
7. Roayaie S., Jossart G., Gitlitz D., Lamparello P., Hollier L., Gagner M. Laparoscopic release of celiac artery compression syndrome facilitated by laparoscopic ultrasound scanning to confirm restoration of flow. *Journal of Vascular Surgery*. 2000;32(4):814–817. doi: 10.1067/mva.2000.107574.
8. Carbonell A.M., Kercher K.W., Heniford B.T., Matthews B.D. Multimedia article. Laparoscopic management of median arcuateliga ment syndrome. *Surgical Endoscopy*. 2005;19(5):729. doi: 10.1007/s00464-004-6010-x.
9. Dordoni L., Tshomba Y., Giacomelli M., Jannello A.M., Chiesa R. Celiac artery compression syndrome: successfullaparoscopic treatment – a case report. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2002;36(4):317–321. doi: 10.1177/153857440203600411.
10. Куликов В.П. (ред.). *Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний*. М.: Стром; 2011.
11. Jimenez J.C., Harlander-Locke M., Dutson E.P. Open andlaparoscopic treatment of median arcuate ligament syndrome. *Journal of Vascular Surgery*. 2012;56(3):869–873. doi: 10.1016/j.jvs.2012.04.057.
12. Delis K.T., Gloviczki P., Altuwaijri M., McKusick M.A. Median arcuateliga ment syndrome: Open celiac artery reconstruction andliga ment division after endovascular failure. *Journal of Vascular Surgery*. 2007;46(4):799–802. doi: 10.1016/j.jvs.2007.05.049.

REFERENCES

1. Pokrovskiy A.V. (ed.). *Clinical Angiology*. Moscow: Medicine; 2004. (In Russ.)
2. Harjola P.T. A rare obstruction of the coeliac artery: report of a case. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1963;52:547–550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14083857?dopt=Abstract>.
3. Dunbar J.D., Molnar W., Beman F.F., Marablem S.A. Compression of the celiac trunk and abdominal angina. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1965;95(3):731–744. doi: 10.2214/ajr.95.3.731.
4. Chupin A.V., Orekhov P.YU., Lebedev D.L. *Staged treatment of compression of celiac trunk syndrome. Gastrointestinal ischemia*. Moscow: Medicine; 1985. (In Russ.)
5. Ivanov Y.V., Chupin A.V., Sazonov D.V., Lebedev D.P. Syndrome of chronic abdominal ischemia in the practice of general surgeons. *Klinicheskaya praktika = Journal of clinical practice*. 2014;5(2):61–74. (In Russ.) doi: 10.17816/clinpract5261-74.
6. Potashov L.V., Knyazev M.D., Ignashov A.M. *Gastrointestinal ischemia*. Moscow: Medicine; 1985. (In Russ.)
7. Roayaie S., Jossart G., Gitlitz D., Lamparello P., Hollier L., Gagner M. Laparoscopic release of celiac artery compression syndrome facilitated by laparoscopic ultrasound scanning to confirm restoration of flow. *Journal of Vascular Surgery*. 2000;32(4):814–817. doi: 10.1067/mva.2000.107574.
8. Carbonell A.M., Kercher K.W., Heniford B.T., Matthews B.D. Multimedia article. Laparoscopic management of median arcuateliga ment syndrome. *Surgical Endoscopy*. 2005;19(5):729. doi: 10.1007/s00464-004-6010-x.
9. Dordoni L., Tshomba Y., Giacomelli M., Jannello A.M., Chiesa R. Celiac artery compression syndrome: successfullaparoscopic treatment – a case report. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2002;36(4):317–321. doi: 10.1177/153857440203600411.
10. Kulikov V.P. (ed.). *Ultrasound diagnostics of vascular diseases*. Moscow: Strom; 2011. (In Russ.)

- | | |
|--|--|
| 11. Jimenez J.C., Harlander-Locke M., Dutson E.P. Open and laparoscopic treatment of median arcuateligament syndrome. <i>Journal of Vascular Surgery</i> . 2012;56(3):869–873. doi: 10.1016/j.jvs.2012.04.057. | 12. Delis K.T., Gloviczki P., Altuwaijri M., McKusick M.A. Median arcuateligament syndrome: Open celiac artery reconstruction and ligament division after endovascular failure. <i>Journal of Vascular Surgery</i> . 2007;46(4):799–802. doi: 10.1016/j.jvs.2007.05.049. |
|--|--|

Информация об авторах:

Старков Юрий Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим эндоскопическим отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; ORCID: 0000-0003-4722-3466; e-mail: ygstarkov@gmail.com

Покровский Анатолий Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отделения сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; ORCID: 0000-0003-0171-4788; e-mail: pokrov@ixv.ru

Жантуканова Седя Висадиевна, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического эндоскопического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; ORCID: 0000-0002-8657-8609; e-mail: sedana.dz@gmail.com

Глаголева Надежда Юрьевна, аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: nadya.kosareva@list.ru

Тимина Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор, отделение ультразвуковой диагностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; ORCID: 0000-0001-7026-9417

Харазов Александр Феликсович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; ORCID: 0000-0002-6252-2459; e-mail: kharazov@ixv.ru

Замолодчиков Родион Дмитриевич, к.м.н., младший научный сотрудник хирургического эндоскопического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; ORCID: 0000-0003-2515-9942; e-mail: rzamolod@yandex.ru

Information about the authors:

Yuriy G. Starkov, Dr. of Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Endoscopic Surgery, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0003-4722-3466; e-mail: ygstarkov@gmail.com

Anatoliy V. Pokrovskiy, academician of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0003-0171-4788; e-mail: pokrov@ixv.ru

Seda V. Dzhanukhanova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Endoscopic Surgery, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-8657-8609; e-mail: sedana.dz@gmail.com

Nadezhda Yu. Glagoleva, Postgraduate Student, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: nadya.kosareva@list.ru

Irina E. Timina, Dr. of Sci. (Med.), professor, Department of Ultrasound Diagnostics, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-7026-9417

Aleksandr F. Kharazov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-6252-2459; e-mail: kharazov@ixv.ru

Rodion D. Zamolodchikov, Cand. of Sci. (Med.), Junior Researcher of the Department of Endoscopic Surgery, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Institute of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0003-2515-9942; e-mail: rzamolod@yandex.ru

История экстракорпоральных вмешательств на почках и почечных артериях

А.Е. Зотиков¹, ORCID: 0000-0002-1688-7756, e-mail: aezotikov@gmail.com, a.e.zotikov@gmail.com

А.С. Ивандаев², ORCID: 0000-0002-7317-4066, e-mail: ivandaev@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

² Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского; 124489, Россия, Москва, Зеленоград, Каштановая аллея, д. 2, стр

Резюме

Экстракорпоральные операции на почках и их сосудах являются малознакомой областью хирургии для медицинской общественности. Данный хирургический подход подразумевает выполнение операции на органе вне тела или, иными словами, – *ex vivo*. Тем не менее подобные вмешательства имеют ряд неоспоримых преимуществ в особых клинических ситуациях. К ним относятся: ишемия почки, лучшая визуализация, работа в бескровном поле и практически неограниченное время, безопасная для функции почки. Однако, несмотря на все достоинства данного хирургического подхода, он не получил широкого распространения в повседневной клинической практике ввиду технической сложности операции. В результате анализа имеющейся литературы становится очевидно, что данные операции могут быть эффективны при целом ряде заболеваний. Особо остро проблема радикального хирургического лечения встает при невозможности стандартного подхода, когда операция выполняется *in situ*. В подобных случаях выполнение экстракорпоральной операции с последующей аутотрансплантацией почки позволяет выполнить радикальное лечение при особо выраженном поражении почки и/или ее сосудов. Приводится обзор литературы, в котором представлена история становления и развития экстракорпоральных операций на почках и сосудах почки. В статье хронологически описаны экспериментальные экстракорпоральные вмешательства с аутотрансплантацией почки и клинические наблюдения. Обобщены литературные данные выполнения экстракорпоральных операций при широком спектре различных заболеваний. Максимально широко отражен отечественный и зарубежный опыт подобных вмешательств. Описаны этапы развития экстракорпоральной хирургии почек с первых клинических наблюдений до настоящего времени. Приведены отдаленные результаты наиболее крупных исследований, указывающие на уместность, целесообразность и обоснованность выполнения подобных операций. Особую актуальность данная хирургическая техника приобретает при невозможности стандартного, интракорпорального вмешательства. Таким образом, применение экстракорпоральной техники операции позволяет расширить возможности оказания хирургической помощи больным с различной патологией почек и/или их сосудов.

Ключевые слова: история хирургии, аутотрансплантация, экстракорпоральная хирургия, почка, *ex vivo*

Для цитирования: Зотиков А.Е., Ивандаев А.С. История экстракорпоральных вмешательств на почках и почечных артериях. *Атеротромбоз*. 2020;(1):116–126. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-116-126.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

History of extracorporeal interventions on kidneys and renal arteries

Andrey E. Zotikov¹, ORCID: 0000-0002-1688-7756, e-mail: aezotikov@gmail.com, a.e.zotikov@gmail.com

Alexander S. Ivandaev², ORCID: 0000-0002-7317-4066, e-mail: ivandaev@yandex.ru

¹ National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

² Konchalovsky City Clinical Hospital; 2/1, Kashtanovaya Alleya, Zelenograd, Moscow, 124489, Russia

Abstract

Extracorporeal surgery on kidneys and renal vessels is an unfamiliar field of surgery for the medical community. This surgical approach involves performing surgery on an organ outside the body or, in other words, *ex vivo*. However, such interventions have several undeniable advantages in special clinical situations. These include: kidney ischemia, better visualization, work in a bloodless area and almost unlimited time, safe for kidney function. However, despite all the advantages of this surgical approach, it is not widely used in everyday clinical practice due to the technical complexity of the surgery. As a result of the analysis of the available literature, it is clear that these surgeries can be effective in a wide range of diseases. The problem of radical surgical

treatment is especially acute when the standard approach is not possible, when the operation is performed in situ. In such cases, the performance of extracorporeal surgery with subsequent kidney autotransplantation allows to perform radical treatment in case of particularly pronounced damage to the kidney and/or its vessels.

A review of literature is given, which presents the history of formation and development of extracorporeal surgeries on kidneys and renal vessels. Experimental extracorporeal interventions with kidney autotransplantation and clinical observations are chronologically described in the article. Literary data on the performance of extracorporeal surgeries in a wide range of different diseases are summarized. The domestic and foreign experience of such interventions is reflected as widely as possible. The stages of development of extracorporeal renal surgery from the first clinical observations to the present day are described. The distant results of the largest researches indicating appropriateness, expediency and validity of performance of similar surgeries are given. Particular relevance of this surgical technique is acquired when the standard, intracorporeal intervention is unavailable. Thus, the use of extracorporeal surgery technique allows to expand the possibilities of providing surgical assistance to patients with various pathologies of the kidneys and/or renal vessels.

Keywords: *history of surgery, autotransplantation, extracorporeal surgery, kidney, ex vivo*

For citation: Zotikov A.E., Ivandaev A.S. History of extracorporeal interventions on kidneys and renal arteries. *Aterotromboz = Atherotrombosis*. 2020;(1):116–126. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-116-126.

Conflict of interest: *the authors declare that there is no conflict of interest.*

ВВЕДЕНИЕ

История экстракорпоральной хирургии почки тесным образом связана с именами пяти выдающихся ученых-экспериментаторов XX в.: Эмериха Ульмана, Алексиса Карреля, Джозефа Мюррея, Джеймса Харди и Роя Йорка Кална – блестящих поливалентных хирургов, стоявших у истоков современной трансплантологии. Придя на смену классической хирургии, «неканоническая» экстракорпоральная хирургия почек и почечных артерий берет свое начало в экспериментах венгерского хирурга Эмериха Ульмана. После окончания Венского медицинского института Ульман изучал хирургические основы в отделении мэтра хирургии конца XIX в. Теодора Бильрота. Позднее приобретенные навыки помогли ему в «футуристических» экспериментах по аутотрансплантации почки на шею у собаки. Эту операцию Ульман продемонстрировал Венскому медицинскому обществу в 1902 г.

Техника этой операции заключалась в пересадке собственной почки на шею. Почечная артерия и вена соединялись соответственно с сонной артерией и наружной яремной веной посредством магнелиевых трубок (протез Пайра) [1, 2]. Собственная почка, пересаженная на шею, функционировала 5 дней. Это вмешательство вызвало много вопросов, которые повлекли за собой

новую череду экспериментов. Однако, несмотря на ряд попыток, большинство этих операций заканчивались неудачей и гибелью почки [3,4]. Основными причинами частых осложнений и безуспешности экспериментов были несовершенство техники сосудистого шва и отсутствие методики защиты и сохранения почки.

В 1906 г., спустя 4 года после первых экспериментов, известный французский хирург и впоследствии лауреат Нобелевской премии Алексис Каррель выполнил первую ортотопическую трансплантацию почки у собаки. Отличительной особенностью его подхода стало выкраивание площадки аорты и нижней полой вены, содержащей почечные артерию и вену. В результате этого трансплантацию почки можно было выполнить, не прибегая к непосредственному шву «коварных» почечных сосудов, что позволяло полностью исключить технические сужения артерии и вены в зоне анастомоза. Благодаря подходу, разработанному Каррелем, удалось добиться стопроцентного успеха в серии экспериментов на кошках [5]. Этот успех, безусловно, был связан и с тем, что Каррель разработал технику сосудистого анастомоза и создал специальный атравматичный шовный материал.

Первую успешную трансплантацию почки в клинике выполнил Джозеф Мюррей, выпускник Гарвардского университета. Это знаменательное

событие произошло 23 декабря 1954 г. В 1990 г. хирург – пионер трансплантологии был удостоен Нобелевской премии. Первыми пациентами были однояйцевые близнецы – это позволило Мюррею избежать иммунологических проблем и обеспечило успех хирургического вмешательства. Хотя выживаемость трансплантата была не слишком высока (11 месяцев), это был первый успех, показавший миру, что пересаженная почка может функционировать. В 1959 г. Джозеф Мюррей пересадил почку от неродственного донора, а спустя 3 года выполнил пересадку трупной почки.

В последующие годы он возглавил исследования механизмов отторжения трансплантата и методов его профилактики с использованием иммунодепрессантов. Им были разработаны основы хирургической техники и различные методики гетеротопической трансплантации почки. Успехи транспантологов в области пересадки почки обеспечили благодатную почву для реализации идеи аутоотрансплантации, которая предполагала пересадку собственной почки пациента после вмешательства на ней вне тела.

ИСТОРИЯ ПЕРВОЙ ОПЕРАЦИИ

Первая аутоотрансплантация почки связана с именем Джеймса Харди и была выполнена 12 ноября 1962 г., а статья об этой операции выпущена в ноябрьском номере журнала *Journal of Urology* в 1963 г. [6]. В статье клиническому наблюдению предшествовало описание результатов экспериментальной работы, в ходе которой Харди выполнил значительное количество подобных операций на собаках. Интересна и история первой аутоотрансплантации. Пациентом был мужчина 64 лет, который за 6 лет до исторической операции в 1956 г. перенес бифуркационное протезирование брюшной аорты гомографтом. Недостатком гомографтов, которые использовались на заре сосудистой хирургии в качестве аортальных протезов, было их последующее аневризматическое

расширение. В 1962 г. пациент вернулся в клинику: у него была выявлена гигантская аневризма гомографта и гидронефроз левой почки. Больной подвергся повторной операции, в ходе которой был выделен и мобилизован левый мочеточник, а также выполнено репротезирование бифуркационным протезом из тефлона. В ходе повторного хирургического вмешательства было установлено, что при первичной операции гомографт был проведен над обоими мочеточниками. Две трети правого мочеточника и аневризматический мешок были вовлечены в рубцовый процесс. В процессе выделения из рубцовой ткани был выявлен дефект мочеточника. Был ли дефект травматического характера или он возник вследствие пролежня из-за давления гомографта, неизвестно. После достаточно длительного лечения, включающего последовательное выполнение дренирования мочеточника, нефростомии, лечения почечной инфекции, у больного была выявлена пролонгированная стриктура мочеточника. И хотя к этому времени уже были известны и апробированы различные методики лечения стриктур мочеточника, такие как выведение мочеточника на переднюю брюшную стенку, имплантация мочеточника в кишку, постоянная нефростома, авторы решились на новый метод лечения, апробированный ими в эксперименте. Операция прошла успешно. Стеноз был устранен, почка была реимплантирована в подвздошную ямку, при этом был сформирован анастомоз между почечными сосудами и наружной подвздошной артерией и веной, а также между мочеточником и мочевым пузырем. В послеоперационном периоде у больного восстановился пассаж мочи. В дискуссии, развернувшейся на страницах этого номера, некоторые хирурги критиковали Харди за неоправданно рискованную, по их мнению, операцию. Тем не менее именно после этой публикации аутоотрансплантация почки – вмешательство, носившее исключительно экспериментальный характер – стала быстро входить в клиническую практику и развиваться как методика,

позволяющая расширить возможности хирургического лечения. Этому также способствовала разработка методов перфузии, создание специальных растворов для достижения максимально продолжительной защиты почки во время экстракорпорального этапа операции.

ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ

В мае 1963 г. D. Woodruff прооперировал больную с вазоренальной гипертензией, обусловленной фиброзно-мышечной дисплазией. Правая почка была пересажена в гомолатеральную подвздошную ямку. При этом почечная артерия была резецирована до интактного участка и анастомозирована с внутренней подвздошной артерией по типу «конец-в-конец», а венозный отток был переключен на наружную подвздошную вену. После вмешательства отмечался положительный клинический эффект: уровень артериального давления пришел в норму. В 1966 г. появилась публикация, продемонстрировавшая благоприятный эффект операции через 2,5 г. [7].

Через 9 лет после первой аутотрансплантации почки в 1971 г. английский хирург Рой Йорк Калн впервые выполнил экстракорпоральную резекцию при раке единственной почки с гетеротопической аутотрансплантацией [8]. Почечная артерия в данном случае также была анастомозирована с внутренней подвздошной артерией по типу «конец-в-конец», а почечная вена имплантирована в наружную подвздошную вену. С именем Кална также связана первая пересадка печени в Европе (1984 г.) и гигантская кластерная трансплантация комплекса, включавшего желудок, кишечник, поджелудочную железу, печень и почку.

Итак, первые успешные вмешательства с использованием экстракорпоральной техники привели к публикации целого ряда работ и показали возможность достижения хороших результатов у пациентов с различными нозологическими формами. В ходе первых

операций по аутотрансплантации, выполненных до 1972 г., пересадка органов осуществлялась в гетеротопическую позицию подобно тому, как это делали трансплантологи. Первую аутотрансплантацию почки в ортотопическую позицию выполнил и описал Lim R.C. et al. в 1972 г. Больной с фиброзно-мышечной дисплазией провели аутовенозное протезирование основного ствола почечной артерии с имплантацией сегментарной артерии в аутовену. Проксимальный конец аутовены был имплантирован в инфраренальный отдел аорты [9]. В последующие годы в мировой литературе стали появляться публикации о применении аутотрансплантации при целом ряде заболеваний. Так, экстракорпоральное удаление коралловидного камня впервые описал Putman C. в 1975 г., в 1976 и 1977 гг. подобные операции выполнили Andersen O.S и Turini D. [10–12]. Описано применение данного подхода при гидронефрозе [13], стриктурах мочеточника [14], артерио-венозных фистулах [15], ретроперитонеальном фиброзе [16–18], при выполнении резекции аневризмы аорты у больного с подковообразной почкой [19], синдроме щелкунчика [20, 21], эхинококковой кисте почки [22], амилоидозе [23], ретроперитонеальных опухолях [24, 25]. Аутотрансплантацию почки при синдроме средней аорты с поражением почечных артерий описал J. Kaufman в 1973 г. [26]. Им также была выполнена гетеротопическая аутотрансплантация без холодной защиты почки. Позже было описано клиническое наблюдение пациента с тем же заболеванием, которому было выполнено протезирование аорты с экстракорпоральным вмешательством на правой почке [27]. В литературе имеются также сведения об удачных гетеротопических аутотрансплантациях, выполненных с целью защиты почки от прямого лучевого воздействия и профилактики лучевого артериального стеноза при лучевой терапии в онкологии [28, 29].

В СССР первая успешная аутотрансплантация была выполнена в 1975 г. В.С. Рябинским и И.С. Колпаковым при рубцовой стриктуре мочеточника [30]. При вазоренальной гипертензии аутотрансплантация впервые была выполнена в 1978 г. А.П. Торгунаковым и Л.И. Панасенковым [31].

Экстренная операция на почке с использованием экстракорпоральной техники – достаточно редко выполняемое вмешательство. Впервые аутотрансплантацию почки по экстренным показаниям выполнил G. Clunie в 1970 г. мальчику 14 лет, которому первично была выполнена резекция почечной артерии с реплантацией ее в аорту. На третьи сутки был выявлен тромбоз почечной артерии, который распространялся на сегментарные ветви. Операция была выполнена *ex vivo*; после удаления тромбов из сегментарных артерий почка была вновь реплантирована в ортотопическую позицию [32]. Суммарно мы нашли описания восьми подобных операций, выполненных по экстренным показаниям. Показания к экстренному вмешательству были следующими: миграция стента в область ворот почки [33], пулевое ранение почки [34], тромбоз аорто-почечного протеза [35], разрыв аневризмы почечной артерии [36], посттравматический тромбоз почечной артерии [37], травматический разрыв лоханки [38], ятрогенный разрыв артериовенозной аневризмы [39].

Примечательно, что, несмотря на экстренность вмешательств и ожидаемую длительную тепловую ишемию почки, во всех описанных случаях удалось сохранить почку, причем период наблюдения за пациентами варьировался от 1 месяца до 2 лет и в среднем составил 11 месяцев.

Первой крупной работой в области ортотопической аутотрансплантации почки стала публикация Ronald J. Stoney et al. [40]. Авторы проанализировали и подробно описали технику выполнения экстракорпоральной реконструкции почечных артерий с последующей

ортотопической аутотрансплантацией почки. Всего в исследование было включено 24 больных со стенотическим или аневризматическим поражением почечных артерий, которым было выполнено 26 операций. Во всех случаях в качестве протеза использовалась внутренняя подвздошная артерия с ее ветвями. При экстракорпоральной реконструкции артерий параллельно проводилась постоянная перфузия холодным раствором Рингера лактата. Аутотрансплантация выполнялась в ортотопическую позицию с формированием артериального анастомоза с инфраренальным отделом аорты и венозного анастомоза с нижней поллой веной. В послеоперационном периоде был зарегистрирован лишь один случай тромбоза. Период наблюдения составил от 6 месяцев до 6 лет. Контрольная ангиография, выполненная у 22 больных, показала, что тромбоз развился лишь в двух из 54 реконструированных почечных артерий. Улучшение или полное выздоровление отметили 19 из 21 пациента, оперированных по поводу артериальной гипертензии [40]. Успех данной серии операций показал эффективность новой на тот момент методики, позволившей расширить показания к оперативному лечению у больных со стенотическим и аневризматическим поражением почечных артерий. Коллектив авторов продолжил использование данной методики, выполнив более 50 вмешательств, периодически публикуя обновленные данные прекрасных отдаленных результатов [41–45].

Подводя итоги более чем 50-летнего клинического применения экстракорпоральной техники на почках и почечных артериях, можно выделить следующие этапы ее развития:

- 1960-е гг. – активная экспериментальная работа, связанная с непрерывно возрастающим числом различных экстракорпоральных вмешательств, выполнявшихся при поражениях почечных артерий и злокачественных новообразованиях почки;

- 1970-е гг. – пик частоты выполнения подобных комплексных оперативных вмешательств, разработка показаний к экстракорпоральным вмешательствам: рак единственной почки становится общепринятым показанием к хирургическому лечению подобного объема;
- 1980-е гг. – снижение доли операций *ex vivo*. Это в значительной мере было обусловлено увеличением возможностей гемодиализа и пересадки трупной почки;
- 1990-е гг. – единичные случаи выполнения экстракорпоральных хирургических вмешательств. «Забытое прошлое» – справедливый афоризм для экстракорпоральных операций этого периода;
- 2000-е гг. – вновь отмечается заметное оживление интереса к операциям на почке *ex vivo*. Это могло быть обусловлено несколькими причинами. Первой и, возможно, наиболее важной из них является резкое сокращение числа донорских почек, а также отсутствие приоритета больных ПКР в центрах трансплантологии.

В связи с этим альтернативная стратегия, на которую возлагались большие надежды в 1980-е гг., заключающаяся в нефрэктомии с последующей пересадкой донорской почки, оказалась ассоциирована с серьезными сложностями, связанными с необходимостью длительного наблюдения, проведения программного диализа и наличием листа ожидания трансплантации. Второй причиной возврата интереса к аутоотрансплантации стали данные о том, что программный гемодиализ достоверно снижает качество жизни, приводит к развитию соответствующих осложнений и повышает уровень летальности, а также является весьма дорогостоящей процедурой [46–49].

На сегодняшний день наибольший опыт экстракорпоральных операций на почках имеет A. Duprey, выполнивший 67 аутоотрансплантаций почки у 64 больных с аневризмой почечных артерий. Во всех случаях производилась гетеротопная аутоотрансплантация

в подвздошную ямку. В первые 30 дней тромбоз артерий выявлен у шести больных (9,3%), восьмилетняя первичная проходимость составила 88%. Выживаемость в течение 9 лет – 95%. В настоящее время данное исследование является не только самым крупным по объему, но и наиболее продолжительным [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на полученные блестящие результаты, которые позволяют считать описанную технику достаточно успешной и жизнеспособной, экстракорпоральные вмешательства выполняются достаточно редко. Так, по данным T. Crutchley, из всех 1312 операций на артериях почки лишь 49 выполнено с использованием экстракорпоральной техники, что составляет всего 3,7% от общего числа [51]. Схожие данные приводят K. Hansen и R. Dean: из 720 операций на почечных артериях техника *ex vivo* применена лишь в 33 (4,5%) случаях [52]. Низкая частота выполнения подобных операций обусловлена тем, что аневризмы, расположенные в воротах почки, т.е. глубоко в операционной ране, и зачастую недоступные при интракорпоральных операциях, встречаются достаточно редко. Таким образом, несмотря на весь спектр заболеваний и состояний, при которых была успешно выполнена аутоотрансплантация почки, экстракорпоральный хирургический подход стал преимущественно применяться при онкологических поражениях, в особенности при раке единственной и единственно функционирующей почки, пролонгированных стенозах сегментарных артерий, аневризматических поражениях в воротах почечных артерий. Реже экстракорпоральные операции выполняются при травме почки, мочевыводящих путей и пролонгированных стриктурах мочеточника.

Поступила/Received 10.04.2020

Поступила после рецензирования/Revised 24.04.2020

Принята в печать/Accepted 28.04.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Langer R.M., Kahan B.D. 100 years ago: Ullmann's pioneering operation – autotransplantation of the kidney. *Transplantation proceedings*. 2002;34(2):429–433. doi: 10.1016/S0041-1345(02)02642-8.
2. Nagy J. A note on the early history of renal transplantation: Emerich (Imre) Ullmann. *Am J Nephrol*. 1999;19(2):346–349. doi: 10.1159/000013474.
3. Decastello A. Überexperimentelle Nierentransplantationen. *Wiener Wochenschrift*. 1902;15:317–318.
4. Carrel A., Guthrie C.C. Successful transplantation of both kidneys from a dog into a bitch with removal of both normal kidneys from the latter. *Science*. 1906;23(584):394–395. doi: 10.1126/science.23.584.394.
5. Carrel A. Transplantation in mass of the kidneys. *J Exp Med*. 1908;10(1):98–140. doi: 10.1084/jem.10.1.98.
6. Hardy J.D., Eraslan S. Autotransplantation of the kidney for high ureteral injury. *J Urol*. 1963;90(5):563–572. doi: 10.1016/S0022-5347(17)64454-9.
7. Woodruff M.F.A., Doig A., Donald K.W., Nolan B. Renal autotransplantation. *The Lancet*. 1966;287(7434):433. doi: 10.1016/S0140-6736(66)91436-X.
8. Calne R.Y. Tumor in a single kidney: nephrectomy, excision, and autotransplantation. *The Lancet*. 1971;298(7727):761–762. doi: 10.1016/S0140-6736(71)92124-6.
9. Lim R.C. Jr., Eastman A.B., Blaisdell F.W. Renal autotransplantation. Adjunct to repair of renal vascular lesions. *Arch Surg*. 1972;105(6):847–852. doi: 10.1001/archsurg.1972.04180120028007.
10. Putnam C.W., Halgrimson C.G., Stables D.P., Pfister R., Beart R.W. Jr., Kootstra G. et al. Ex vivo renal perfusion and autotransplantation in treatment of calculous disease or abdominal aortic aneurysm. *Urology*. 1975;5(3):337–342. doi: 10.1016/0090-4295(75)90149-1.
11. Andersen O.S., Clark S.S., Marlett M.M., Jonasson O. Treatment of extensive renal calculus with extracorporeal surgery and autotransplantation. *Urology*. 1976;7(5):465–469. doi: 10.1016/0090-4295(76)90180-1.
12. Turini D., Nicita G., Fiorelli C., Masini G.C., Gazzarrini O. Staghorn renal stones: value of bench surgery and autotransplantation. *J Urol*. 1977;118(6):905–907. doi: 10.1016/S0022-5347(17)58243-9.
13. Pettersson S., Brynger H., Henriksson C., Johansson S., Nilson A.E., Ranch T. Autologous renal transplantation and pyelocystostomy after unsuccessful pyeloplasty. *J Urol*. 1983;130(2):234–239. doi: 10.1016/S0022-5347(17)51080-0.
14. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Каабак М.М., Григорян В.А., Бабенко Н.Н., Алексеева М.Э. и др. Аутоотрансплантация почки при протяженных сужениях мочеточника. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2012;(4):64–69. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20687406>.
15. Munda R., Alexander J.W., First M.R., Laver M.C., Majeski J.A. Autotransplantation and Ex Vivo Surgery for Renovascular Disease. *Arch Surg*. 1981;116(6):772–777. doi: 10.1001/archsurg.1981.01380180032007.
16. Linke C.A., May A.G. Autotransplantation in retroperitoneal fibrosis. *J Urol*. 1972;107(2):196–198. doi: 10.1016/S0022-5347(17)60981-9.
17. Palleschi J., McAninch J.W. Renal autotransplantation for retroperitoneal fibrosis. *J Urol*. 1981;125(3):408–411. doi: 10.1016/S0022-5347(17)55054-5.
18. Oesterwitz H., Lenk S., Hengst E., Althaus P. Renal autotransplantation for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Int Urol Nephrol*. 1994;26(2):167–171. doi: 10.1007/BF02768281.
19. McLoughlin M.G., Williams G.M., Stonesifer G.L. Jr. Ex vivo surgical dissection. Autotransplantation in renal disease. *JAMA*. 1976;235(16):1705–1707. doi: 10.1001/jama.1976.03260420021019.
20. Chuang C.K., Chu S.H., Lai P.C. The nutcracker syndrome managed by autotransplantation. *J Urol*. 1997;157(5):1833–1834. doi: 10.1016/S0022-5347(01)64872-9.
21. Xu D., Liu Y., Gao Y., Zhang L., Wang J., Che J., Zhu Y. Management of renal nutcracker syndrome by retroperitoneal laparoscopic nephrectomy with ex vivo autograft repair and autotransplantation: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2009;3(1):82. doi: 10.1186/1752-1947-3-82.
22. Tscholl R., Ausfeld R. Renal replantation (orthotopic autotransplantation) for echinococcosis of the kidney. *J Urol*. 1985;133(3):456–457. doi: 10.1016/S0022-5347(17)49020-3.
23. Yazaki T., Izumi T., Ogawa Y., Takeshima H., Uneyama T., Nemoto R. et al. Renal autotransplantation for localized amyloidosis of the ureter. *J Urol*. 1982;128(1):119–121. doi: 10.1016/S0022-5347(17)52780-9.
24. Щепотин И.Б., Лукашенко А.В., Васильев О.В., Розумий Д.А., Приймак В.В., Жуков Ю.А. Органосохраняющие операции в лечении забрюшинных опухолей. *Онкохирургия*.

- 2010;2(2):54–58. Режим доступа: <http://oncology.oncology.ru/archive/2010/02/index.pdf>.
25. Расулов Р.И., Муратов А.А., Дворниченко В.В., Мориков Д.Д., Батороев Ю.К., Сонголов Г.И. Аутоотрансплантация почки в хирургии ретроперитонеальных сарком. *Трансплантология*. 2017;9(2):118–124. doi: 10.23873/2074-0506-2017-9-2-118-124.
 26. Kaufman J.J. The middle aortic syndrome: report of a case treated by renal autotransplantation. *J Urol*. 1973;109(4):711–715. doi: 10.1016/S0022-5347(17)60522-6.
 27. Zhang H., Li F.D., Ren H.L., Zheng Y.H. Aortic bypass and orthotopic right renal autotransplantation for midaortic syndrome: a case report. *BMC Surgery*. 2014;14(1):86. doi: 10.1186/1471-2482-14-86.
 28. Deroover A., Verni M.P., Taylor R.J. Renal allograft autotransplantation before pelvic irradiation. *Transplantation*. 2000;70(5):844–846. Available at: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2000/09150/RENAL_ALLOGRAFT_AUTOTRANSPLANTATION_BEFORE_PELVIC.23.aspx.
 29. Hitchcock R., Kohler J., Duffy P.G., Malone P.S. Renal autotransplantation – a kidney saving procedure before spinal radiotherapy. *Pediatr Hematol Oncol*. 1993;10(4):333–335. doi: 10.3109/08880019309029511.
 30. Рябинский В.С., Колпаков И.С. Аутоотрансплантация почки при облитерации мочеточника. *Урология и нефрология*. 1975;(4):55–56.
 31. Торгунаков А.П., Панасенков Л.И. Аутоотрансплантация почки при вазоренальной гипертензии. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1978;(1):105–107.
 32. Clunie G.J., Hartley L.C., Collins G.M., Gordon R.D. Renovascular hypertension: the place of renal autotransplantation. *BJS*. 1973;60(7):562–564. doi: 10.1002/bjs.1800600718.
 33. Casinag V.P., Asolati M., Hunter D., Gruessner R.W. Emergent autotransplantation of a renal allograft. *Clin Transplant*. 2005;19(4):563–565. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00361.x.
 34. Angelis M., Augenstein J.S., Ciancio G., Figueiro J., Sfakianakis G.N., Miller J. et al. Ex vivo repair and renal autotransplantation after penetrating trauma: is there an upper limit of ischemic/traumatic injury beyond which a kidney is unsalvageable? *J Trauma*. 2003;54(3):606–609. doi: 10.1097/01.TA.0000047051.46977.6F.
 35. Nadjafi S., Brech W., Piazzolo P., Wendler D. Segmental renal autotransplantation in a patient with a single kidney affected by arteriovenous malformation and aneurysm. *Am J Surg*. 1981;141(5):605–609. doi: 10.1016/0002-9610(81)90062-3.
 36. Lacroix H., Bernaerts P., Nevelsteen A., Hanssens M. Ruptured renal artery aneurysm during pregnancy: successful ex situ repair and autotransplantation. *J Vasc Surg*. 2001;33(1):188–190. doi: 10.1067/mva.2001.109767.
 37. Brunetti D.R., Sasaki T.M., Friedlander G., Edson M., Harviel J.D., Adams W.D. et al. Successful renal autotransplantation in a patient with bilateral renal artery thrombosis. *Urology*. 1994;43(2):235–237. doi: 10.1016/0090-4295(94)90052-3.
 38. Guttman F.M., Homsy Y., Schmidt E. Avulsion injury to the renal pedicle: successful autotransplantation after «bench surgery». *J Trauma*. 1978;18(6):469–471. doi: 10.1097/00005373-197806000-00014.
 39. Зотиков А.Е., Адыхаев З.А., Теплов А.А., Грицкевич А.А., Ивандаев А.С., Цыганков В.Н. и др. Использование техники ex vivo у пациента с артериовенозной мальформацией почек при осложнении эндоваскулярного лечения. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(2):118–125. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29220802>.
 40. Stoney R.J., Silane M., Salvatierra O. Jr. Ex vivo renal artery reconstruction. *Arch Surg*. 1978;113(11):1272–1278. doi: 10.1001/archsurg.1981.01380230040006.
 41. Stoney R.J., De Luccia N., Ehrenfeld W.K., Wylie E.J. Aortorenal Arterial Autografts Long-term Assessment. *Arch Surg*. 1981;116(11):1416–1422. doi: 10.1001/archsurg.1981.01380230040006.
 42. Kent K.C., Salvatierra O., Reilly L.M., Ehrenfeld W.K., Goldstone J., Stoney R.J. Evolving strategies for the repair of complex renovascular lesions. *Ann Surg*. 1987;206(3):272–278. Available at: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Abstract/1987/09000/Evolving_Strategies_for_the_Repair_of_Complex.5.aspx.
 43. Stoney R.J., Olofsson P.A. Aortorenal Arterial Autografts: The Last Two Decades. *Ann Vasc Surg*. 1988;2(2):169–173. doi: 10.1016/S0890-5096(06)60801-7.
 44. Reilly L.M., Cunningham C.G., Maggisano R., Ehrenfeld W.K., Stoney R.J. The role of arterial reconstruction in spontaneous renal artery dissection. *J Vasc Surg*. 1991;14(4):468–479. doi: 10.1016/0741-5214(91)90240-U.
 45. Murray S.P., Kent C., Salvatierra O., Stoney R.J. Complex branch renovascular disease: management options and late results. *J Vasc Surg*. 1994;20(3):338–346. doi: 10.1016/0741-5214(94)90131-7.

46. Calne R.Y. Treatment of bilateral hypernephromas by nephrectomy, excision of tumor, and autotransplantation. *The Lancet*. 1973;302(7839):1164–1167. doi: 10.1016/S0140-6736(73)92936-X.
47. Calne R.Y. Tumor in a single kidney: nephrectomy, excision, and autotransplantation. *The Lancet*. 1971;298(7727):761–762. doi: 10.1016/S0140-6736(71)92124-6.
48. Cameron A.E., Graham J.C., Hamilton W.A., O'Neal H., Rudge C.J., Bewick M., Cotton L.T. Suprarenal aortic aneurysm: an unsuccessful attempt at renal autotransplantation. *Angiology*. 1982;33(12):806–810. doi: 10.1177/000331978203301206.
49. Campbell S.C., Gill I., Novick A.C. Delayed allograft autotransplantation after excision of a large symptomatic renal artery pseudoaneurysm. *J Urol*. 1993;149(2):361–363. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36083-4.
50. Duprey A., Chavent B., Meyer-Bisch V., Varin T., Albertini J.N., Favre J.P. et al. Ex vivo Renal Artery Repair with Kidney Autotransplantation for Renal Artery Branch Aneurysms: Long-term Results of Sixty-seven Procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51(6):759–890. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.02.017.
51. Crutchley T.A., Pearce J.D., Craven T.E., Edwards M.S., Dean R.H., Hansen K.J. Branch renal artery repair with cold perfusion protection. *J Vasc Surg*. 2007;46(3):405–412. doi: 10.1016/j.jvs.2007.04.036.
52. Hansen K.J., Dean R.H. Atherosclerotic Renovascular Disease: Evaluation and Management of Ischemic Nephropathy. In: *Rutherford's Vascular Surgery*. Fifth Edition; 2000. Vol. 1, pp. 1665–1683.

REFERENCES

1. Langer R.M., Kahan B.D. 100 years ago: Ullmann's pioneering operation – autotransplantation of the kidney. *Transplantation proceedings*. 2002;34(2):429–433. doi: 10.1016/S0041-1345(02)02642-8.
2. Nagy J. A note on the early history of renal transplantation: Emerich (Imre) Ullmann. *Am J Nephrol*. 1999;19(2):346–349. doi: 10.1159/000013474.
3. Decastello A. Überexperimentelle Nierentransplantationen. *Wiener Wochenschrift*. 1902;15:317–318.
4. Carrel A., Guthrie C.C. Successful transplantation of both kidneys from a dog into a bitch with removal of both normal kidneys from the latter. *Science*. 1906;23(584):394–395. doi: 10.1126/science.23.584.394.
5. Carrel A. Transplantation in mass of the kidneys. *J Exp Med*. 1908;10(1):98–140. doi: 10.1084/jem.10.1.98.
6. Hardy J.D., Eraslan S. Autotransplantation of the kidney for high ureteral injury. *J Urol*. 1963;90(5):563–572. doi: 10.1016/S0022-5347(17)64454-9.
7. Woodruff M.F.A., Doig A., Donald K.W., Nolan B. Renal autotransplantation. *The Lancet*. 1966;287(7434):433. doi: 10.1016/S0140-6736(66)91436-X.
8. Calne R.Y. Tumor in a single kidney: nephrectomy, excision, and autotransplantation. *The Lancet*. 1971;298(7727):761–762. doi: 10.1016/S0140-6736(71)92124-6.
9. Lim R.C. Jr., Eastman A.B., Blaisdell F.W. Renal autotransplantation. Adjunct to repair of renal vascular lesions. *Arch Surg*. 1972;105(6):847–852. doi: 10.1001/archsurg.1972.04180120028007.
10. Putnam C.W., Halgrimson C.G., Stables D.P., Pfister R., Beart R.W. Jr., Kootstra G. et al. Ex vivo renal perfusion and autotransplantation in treatment of calculous disease or abdominal aortic aneurysm. *Urology*. 1975;5(3):337–342. doi: 10.1016/0090-4295(75)90149-1.
11. Andersen O.S., Clark S.S., Marlett M.M., Jonasson O. Treatment of extensive renal calculus with extracorporeal surgery and autotransplantation. *Urology*. 1976;7(5):465–469. doi: 10.1016/0090-4295(76)90180-1.
12. Turini D., Nicita G., Fiorelli C., Masini G.C., Gazzarrini O. Staghorn renal stones: value of bench surgery and autotransplantation. *J Urol*. 1977;118(6):905–907. doi: 10.1016/S0022-5347(17)58243-9.
13. Pettersson S., Brynner H., Henriksson C., Johansson S., Nilson A.E., Ranch T. Autologous renal transplantation and pyelocystostomy after unsuccessful pyeloplasty. *J Urol*. 1983;130(2):234–239. doi: 10.1016/S0022-5347(17)51080-0.
14. Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Kaabak M.M., Grigoryan V.A., Babenko N.N., Alekseeva T.M. et al. A clinical case of kidney autotransplantation is described as the sole possibility for the treatment of urinary fistula and saving the function of the organ. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii = Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2012;(4):64–69. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20687406>.
15. Munda R., Alexander J.W., First M.R., Laver M.C., Majeski J.A. Autotransplantation and Ex Vivo Surgery for Renovascular Disease. *Arch Surg*. 1981;116(6):772–777. doi: 10.1001/archsurg.1981.01380180032007.
16. Linke C.A., May A.G. Autotransplantation in retroperitoneal fibrosis. *J Urol*. 1972;107(2):196–198. doi: 10.1016/S0022-5347(17)60981-9.

17. Palleschi J., McAninch J.W. Renal autotransplantation for retroperitoneal fibrosis. *J Urol.* 1981;125(3):408–411. doi: 10.1016/S0022-5347(17)55054-5.
18. Oesterwitz H., Lenk S., Hengst E., Althaus P. Renal autotransplantation for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Int Urol Nephrol.* 1994;26(2):167–171. doi: 10.1007/BF02768281.
19. McLoughlin M.G., Williams G.M., Stonesifer G.L. Jr. Ex vivo surgical dissection. Autotransplantation in renal disease. *JAMA.* 1976;235(16):1705–1707. doi: 10.1001/jama.1976.03260420021019.
20. Chuang C.K., Chu S.H., Lai P.C. The nutcracker syndrome managed by autotransplantation. *J Urol.* 1997;157(5):1833–1834. doi: 10.1016/S0022-5347(01)64872-9.
21. Xu D., Liu Y., Gao Y., Zhang L., Wang J., Che J., Zhu Y. Management of renal nutcracker syndrome by retroperitoneal laparoscopic nephrectomy with ex vivo autograft repair and autotransplantation: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2009;3(1):82. doi: 10.1186/1752-1947-3-82.
22. Tscholl R., Ausfeld R. Renal replantation (orthotopic autotransplantation) for echinococcosis of the kidney. *J Urol.* 1985;133(3):456–457. doi: 10.1016/S0022-5347(17)49020-3.
23. Yazaki T., Iizumi T., Ogawa Y., Takeshima H., Umeyama T., Nemoto R. et al. Renal autotransplantation for localized amyloidosis of the ureter. *J Urol.* 1982;128(1):119–121. doi: 10.1016/S0022-5347(17)52780-9.
24. Schepotin I.B., Lukashenko A.V., Vasiliev O.V., Rozumiy D.A., Priymak V.V., Zhukov Y.A. Organ preserving surgical treatment of retroperitoneal sarcoma. *Onkologicheskaya = Oncosurgery.* 2010;2(2):54–58. (In Russ.) Available at: <http://oncosurgery.oncology.ru/archive/2010/02/index.pdf>.
25. Rasulov R.I., Muratov A.A., Dvornichenko V.V., Morikov D.D., Batoroev Y.K., Songolov G.I. Autotransplantation of the kidney in surgery of retroperitoneal sarcomas. *Transplantologiya = The Russian Journal of Transplantation.* 2017;9(2):118–124. (In Russ.) doi: 10.23873/2074-0506-2017-9-2-118-124.
26. Kaufman J.J. The middle aortic syndrome: report of a case treated by renal autotransplantation. *J Urol.* 1973;109(4):711–715. doi: 10.1016/S0022-5347(17)60522-6.
27. Zhang H., Li F.D., Ren H.L., Zheng Y.H. Aortic bypass and orthotopic right renal autotransplantation for midaortic syndrome: a case report. *BMC Surgery.* 2014;14(1):86. doi: 10.1186/1471-2482-14-86.
28. Deroover A., Verni M.P., Taylor R.J. Renal allograft autotransplantation before pelvic irradiation. *Transplantation.* 2000;70(5):844–846. Available at: https://journals.lww.com/transplantationjournal/Fulltext/2000/09150/RENAL_ALLOGRAFT_AUTOTRANSPLANTATION_BEFORE_PELVIC.23.aspx.
29. Hitchcock R., Kohler J., Duffy P.G., Malone P.S. Renal autotransplantation – a kidney saving procedure before spinal radiotherapy. *Pediatr Hematol Oncol.* 1993;10(4):333–335. doi: 10.3109/08880019309029511.
30. Ryabinskiy V.S., Kolpakov I.S. Kidney autotransplantation during ureteral obliteration. *Urologiya i nefrologiya = Urology and Nephrology.* 1975;(4):55–56. (In Russ.)
31. Torgunakov A.P., Panasenkov L.I. Kidney autotransplantation for vasorenal hypertension. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekov's Bulletin of Surgery.* 1978;(1):105–107. (In Russ.)
32. Clunie G.J., Hartley L.C., Collins G.M., Gordon R.D. Renovascular hypertension: the place of renal autotransplantation. *BJU.* 1973;60(7):562–564. doi: 10.1002/bjs.1800600718.
33. Casingal V.P., Asolati M., Hunter D., Gruessner R.W. Emergent autotransplantation of a renal allograft. *Clin Transplant.* 2005;19(4):563–565. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00361.x.
34. Angelis M., Augenstein J.S., Ciancio G., Figueiro J., Sfakianakis G.N., Miller J. et al. Ex vivo repair and renal autotransplantation after penetrating trauma: is there an upper limit of ischemic/traumatic injury beyond which a kidney is unsalvageable? *J Trauma.* 2003;54(3):606–609. doi: 10.1097/01.TA.0000047051.46977.6F.
35. Nadjafi S., Brech W., Piazzolo P., Wendler D. Segmental renal autotransplantation in a patient with a single kidney affected by arteriovenous malformation and aneurysm. *Am J Surg.* 1981;141(5):605–609. doi: 10.1016/0002-9610(81)90062-3.
36. Lacroix H., Bernaerts P., Nevelsteen A., Hanssens M. Ruptured renal artery aneurysm during pregnancy: successful ex situ repair and autotransplantation. *J Vasc Surg.* 2001;33(1):188–190. doi: 10.1067/mva.2001.109767.
37. Brunetti D.R., Sasaki T.M., Friedlander G., Edson M., Harviel J.D., Adams W.D. et al. Successful renal autotransplantation in a patient with bilateral renal artery thrombosis. *Urology.* 1994;43(2):235–237. doi: 10.1016/0090-4295(94)90052-3.
38. Guttman F.M., Homsy Y., Schmidt E. Avulsion injury to the renal pedicle: successful autotransplantation

- after «bench surgery». *J Trauma*. 1978;18(6):469–471. doi: 10.1097/00005373-197806000-00014.
39. Zotikov A.E., Adyrkhaev Z.A., Teplov A.A., Gritskovich A.A., Ivandaev A.S., Tsygankov V.N. et al. Use of an ex vivo technique in a patient with renal arteriovenous malformation in complication endovascular treatment. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2017;23(2):118–125. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29220802>.
 40. Stoney R.J., Silane M., Salvatierra O. Jr. Ex vivo renal artery reconstruction. *Arch Surg*. 1978;113(11):1272–1278. doi: 10.1001/archsurg.1981.01380230040006.
 41. Stoney R.J., De Luccia N., Ehrenfeld W.K., Wylie E.J. Aortorenal Arterial Autografts Long-term Assessment. *Arch Surg*. 1981;116(11):1416–1422. doi: 10.1001/archsurg.1981.01380230040006.
 42. Kent K.C., Salvatierra O., Reilly L.M., Ehrenfeld W.K., Goldstone J., Stoney R.J. Evolving strategies for the repair of complex renovascular lesions. *Ann Surg*. 1987;206(3):272–278. Available at: https://journals.lww.com/annalsurgery/Abstract/1987/09000/Evolving_Strategies_for_the_Repair_of_Complex.5.aspx.
 43. Stoney R.J., Olofsson P.A. Aortorenal Arterial Autografts: The Last Two Decades. *Ann Vasc Surg*. 1988;2(2):169–173. doi: 10.1016/S0890-5096(06)60801-7.
 44. Reilly L.M., Cunningham C.G., Maggisano R., Ehrenfeld W.K., Stoney R.J. The role of arterial reconstruction in spontaneous renal artery dissection. *J Vasc Surg*. 1991;14(4):468–479. doi: 10.1016/0741-5214(91)90240-U.
 45. Murray S.P., Kent C., Salvatierra O., Stoney R.J. Complex branch renovascular disease: management options and late results. *J Vasc Surg*. 1994;20(3):338–346. doi: 10.1016/0741-5214(94)90131-7.
 46. Calne R.Y. Treatment of bilateral hypernephromas by nephrectomy, excision of tumor, and autotransplantation. *The Lancet*. 1973;302(7839):1164–1167. doi: 10.1016/S0140-6736(73)92936-X.
 47. Calne R.Y. Tumor in a single kidney: nephrectomy, excision, and autotransplantation. *The Lancet*. 1971;298(7727):761–762. doi: 10.1016/S0140-6736(71)92124-6.
 48. Cameron A.E., Graham J.C., Hamilton W.A., O'Neal H., Rudge C.J., Bewick M., Cotton L.T. Suprarenal aortic aneurysm: an unsuccessful attempt at renal autotransplantation. *Angiology*. 1982;33(12):806–810. doi: 10.1177/000331978203301206.
 49. Campbell S.C., Gill I., Novick A.C. Delayed allograft autotransplantation after excision of a large symptomatic renal artery pseudoaneurysm. *J Urol*. 1993;149(2):361–363. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36083-4.
 50. Duprey A., Chavent B., Meyer-Bisch V., Varin T., Albertini J.N., Favre J.P. et al. Ex vivo Renal Artery Repair with Kidney Autotransplantation for Renal Artery Branch Aneurysms: Long-term Results of Sixty-seven Procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51(6):759–790. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.02.017.
 51. Crutchley T.A., Pearce J.D., Craven T.E., Edwards M.S., Dean R.H., Hansen K.J. Branch renal artery repair with cold perfusion protection. *J Vasc Surg*. 2007;46(3):405–412. doi: 10.1016/j.jvs.2007.04.036.
 52. Hansen K.J., Dean R.H. Atherosclerotic Renovascular Disease: Evaluation and Management of Ischemic Nephropathy. In: *Rutherford's Vascular Surgery*. Fifth Edition; 2000. Vol. 1, pp. 1665–1683.

Информация об авторах:

Зотиков Андрей Евгеньевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: aezotikov@gmail.com, a.e.zotikov@gmail.com

Ивандаев Александр Сергеевич, к.м.н., врач-ординатор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского департамента здравоохранения города Москвы»; 124489, Россия, Москва, Зеленоград, Каштановая аллея, д.2, стр.1; e-mail: ivandaev@yandex.ru

Information about the authors:

Andrey E. Zotikov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution «A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: aezotikov@gmail.com, a.e.zotikov@gmail.com

Alexander S. Ivandaev, Cand. of Sci. (Med.), Resident Physician, State Budgetary Institution M.P. Konchalovsky City Clinical Hospital of Moscow City Health Department; 2/1, Kashtanovaya Alleya, Zelenograd, Moscow, 124489, Russia; e-mail: ivandaev@yandex.ru

doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-127-133



Сообщение/Report

Экстракорпоральная резекция аневризмы почечной артерии с раздельным аутовенозным протезированием ветвей у больной с ретроаортальной почечной веной

А.Е. Зотиков¹, ORCID: 0000-0002-1688-7756, e-mail: aezotikov@gmail.com, a.e.zotikov@gmail.comА.С. Ивандаев², ORCID: 0000-0002-7317-4066, e-mail: ivandaev@yandex.ruА.А. Грицкевич¹, e-mail: grekaa@mail.ruД.А. Лаврентьев¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27² Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского; 124489, Россия, Москва, Зеленоград, Каштановая аллея, д. 2, стр. 1

Резюме

Аневризмы почечных артерий (АПА), согласно данным аутопсий и прижизненным исследованиям, встречаются от 0,01 до 0,97% в популяции. Основными этиологическими факторами развития АПА являются фиброзно-мышечная дисплазия (ФМД) и атеросклероз. Наличие аномального строения вен в виде ретроаортальной почечной вены может существенно усложнять выполнение оперативных вмешательств. К основным методам лечения АПА относятся резекция АПА с протезированием, эмболизация полости аневризмы, а также установка эндографта. При распространении аневризмы на ветви почечной артерии или расположении АПА в воротах почки экстракорпоральный метод реконструкции почечных артерий является единственным методом, позволяющим восстановить почечные сосуды и сохранить почку. В статье приведено редкое наблюдение больной, страдающей ФМД почечных артерий, аневризмой левой почечной артерии с развитием вазоренальной гипертензии. Особенности данного клинического наблюдения явились ретроаортальное расположение левой почечной вены и расположение аневризмы почечной артерии в воротах почки. Больной было выполнено экстракорпоральное аутовенозное протезирование ветвей левой почечной артерии с сохранением мочеточника. Операцию выполняли с фармакоологической защитой почки раствором кустодиола. Аневризма почечной артерии была резецирована с созданием общего соустья ветвей почечной артерии с последующим аутовенозным протезированием. Две нижние сегментарные ветви почечной артерии раздельно протезировали участками реверсированной аутовены. В послеоперационном периоде у больной было диагностировано пристеночное повреждение левого мочеточника. Пациентке произведено наложение чрескожной пункционной нефростомы под контролем УЗИ с установкой интегрального стента в область повреждения. На 11-е сутки больная выписана на амбулаторное лечение. Через 2 месяца после контрольной КТА нефростома была удалена. Еще через месяц – удален интегральный стент, восстановлен нормальный пассаж мочи в верхних мочевыводящих путях. Через 6 месяцев при контрольной КТА все реконструированные ветви почечной артерии полностью проходимы, показатели артериального давления в пределах нормальных значений.

Ключевые слова: аневризма почечной артерии, экстракорпоральная хирургия, аутоаутоперитрансплантация, ретроаортальная левая почечная вена, повреждение мочеточника

Для цитирования: Зотиков А.Е., Ивандаев А.С., Грицкевич А.А., Лаврентьев Д.А. Экстракорпоральная резекция аневризмы почечной артерии с раздельным аутовенозным протезированием ветвей у больной с ретроаортальной почечной веной. *Атеротромбоз*. 2020;(1):127–133. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-127-133.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Extracorporeal resection of renal artery aneurysm and separate autogenous vein graft repair of its branches in a patient with retroaortic renal vein

Andrey E. Zotikov¹, ORCID: 0000-0002-1688-7756, e-mail: aezotikov@gmail.com, a.e.zotikov@gmail.comAlexander S. Ivandaev², ORCID: 0000-0002-7317-4066, e-mail: ivandaev@yandex.ruAleksandr A. Gritskevich¹, e-mail: grekaa@mail.ruDmitriy A. Lavrentev¹¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 117997, Russia² Konchalovsky City Clinical Hospital; 2/1, Kashtanovaya Alleya, Zelenograd, Moscow, 124489, Russia

Abstract

Autopsy and intravital studies have reported the incidence of renal artery aneurysms (RAA) in 0.01 to 0.97% of the population. Fibromuscular dysplasia (FMD) and atherosclerosis are the main etiological factors for the development of RAA. The presence of abnormalities of the veins such as a retroaortic renal vein can significantly complicate the implementation of surgical interventions. The main methods to treat RAA are RAA resection with prosthetic repair, embolization of aneurysm cavities, and placement of an endograft. When aneurysm spreads to involve the renal artery branches or RAA is located in the kidney gates, the extracorporeal renal artery reconstruction is the only method to restore the renal vessels and keep a kidney. The article provides a rare observation of a patient suffering from renal artery fibromuscular dysplasia, left renal artery aneurysm with the development of vasorenal hypertension. The features of this clinical observation were the retroaortic left renal vein and the renal artery aneurysm located in the kidney gates. The patient underwent ureter-sparing extracorporeal autogenous vein graft repair of left renal artery branches. The surgery was performed using custodial solution for kidney pharmacohypothermic protection. Renal artery aneurysm was resected with the creation of a common junction of the renal artery branches followed by autogenous vein graft repair. The two lower segmental branches of the renal artery were separately prosthetized using the reversed autovein sections. Parietal injury to the left ureter was diagnosed in the patient in the postoperative period. A percutaneous needle-guided urine drainage bag was superimposed under ultrasound guidance with the placement of an integral stent in the injury area. The patient was discharged to outpatient care on Day 11. The urine drainage bag was removed two months after the control CTA. The integral stent was removed a month later, normal urine output was restored in the upper urinary tract. After 6 months, the control CTA showed that all reconstructed renal artery branches were completely patent, and blood pressure readings were within normal range.

Keywords: renal artery aneurysm, extracorporeal surgery, auto-grafting, retroaortic left renal vein, ureteral injury

For citation: Zotikov A.E., Ivandaev A.S., Gritskevich A.A., Lavrentev D.A. Extracorporeal resection of renal artery aneurysm and separate autogenous vein graft repair of branches in a patient with retroaortic renal vein. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(1):127–133. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-127-133.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Аневризмы почечных артерий (АПА), согласно данным аутопсий, встречаются от 0,01 до 0,09% в популяции [1–3]. В работах, посвященных анализу результатов ангиографии, АПА выявляются существенно чаще, составляя 0,73–0,97% всех наблюдений [4, 5]. Основными этиологическими факторами развития АПА являются ФМД и атеросклероз. В вопросе выбора показаний к выполнению хирургического лечения АПА основным критерием является размер аневризмы. Согласно большинству авторов, размер аневризмы ПА более 2 см является показанием к операции [6]. В то же время самое крупное рандомизированное исследование, проведенное в клиниках США, показало, что риск разрыва почечных артерий резко возрастал при размерах АПА более 3 см. Это позволило авторам определить этот размер АПА как показание к операции [7]. Вторым критерием для

выполнения хирургического лечения является артериальная гипертензия, резистентная к трехкомпонентной гипотензивной терапии. Помимо этого, операция показана также у женщин детородного возраста независимо от размера АПА, поскольку известно, что во время беременности разрыв аневризмы ПА возможен даже при диаметре аневризмы 10 мм. В случае разрыва аневризмы материнская смертность и смерть плода могут достигать 55 и 85% соответственно [8, 9]. К основным методам лечения АПА относятся резекция АПА с протезированием, эмболизация полости аневризмы, а также установка эндографта. Все эти вмешательства дают отличные ближайший и отдаленный результаты хирургического лечения при расположении АПА в стволе почечной артерии. В случаях распространения аневризмы в область ворот почки с вовлечением ветвей почечной артерии или при интрапаренхиматозной локализации

АПА стандартные хирургические реконструкции являются практически невыполнимыми. В связи с этим альтернативой нефрэктомии являются экстракорпоральные вмешательства на почечных сосудах.

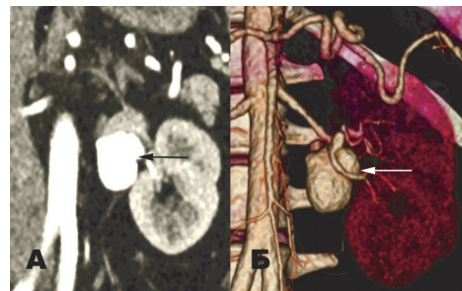
Среди всего многообразия использования различных хирургических методик и тонкостей выполнения экстракорпоральных операций мы не встретили описания данной методики на почечных артериях при ретроаортальной почечной вене. Данная анатомическая особенность является весьма редкой и встречается у 0,5–5,9% в популяции [10–14]. В связи с вышеизложенным представляем клинический пример экстракорпоральной резекции аневризмы левой почечной артерии с аутовенозным протезированием у больной с ретроаортальной левой почечной веной.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Н. 38 лет госпитализирована в отделение сосудистой хирургии ФГБУ НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского в октябре 2019 г. с диагнозом «Фиброзно-мышечная дисплазия почечных артерий, аневризма левой почечной артерии, вазоренальная гипертензия». Из анамнеза: повышение артериального давления беспокоит пациентку с 2011 г., рабочее давление составляет 160/110 мм рт. ст. на фоне трехкомпонентной гипотензивной терапии (бисопролол 5 мг 2 раза в сутки, нифедипин 40 мг 1 раз в сутки, моксонидин 0,2 мг 1 раз в сутки). Максимальные цифры систолического артериального давления составляют 210 мм рт. ст., диастолического – до 130 мм рт. ст.

При обследовании в июле 2019-го, по данным компьютерной томографии, выявлена аневризма левой почечной артерии, располагающаяся в области ворот почки диаметром до 45 мм с отходящими от нее 4 ветвями почечной артерии (рис. 1). Из особенностей анатомии отмечено, что левая почечная вена имеет ретроаортальное расположение.

РИСУНОК 1. Компьютерная томография, аневризма указана стрелками
FIGURE 1. Computed tomography, aneurysm is indicated by the arrows

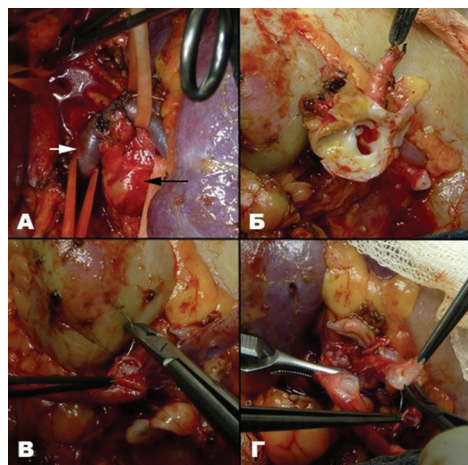


А – фронтальная проекция. Б – 3D-реконструкция

Учитывая локализацию аневризмы и наличие множественных ветвей, требующих реконструкции, было принято решение о выполнении экстракорпоральной резекции аневризмы.

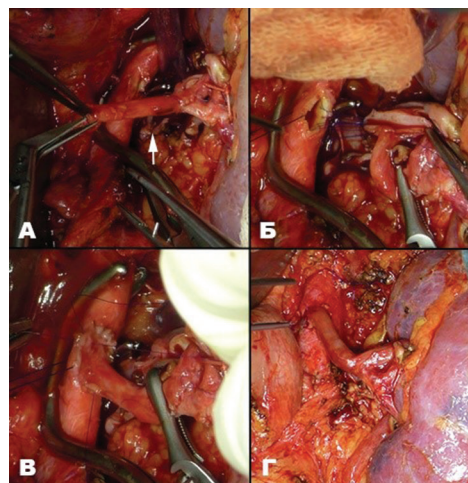
Хирургический доступ – срединная лапаротомия. Была выполнена мобилизация почки, брюшного отдела аорты. Левая почечная вена располагалась ретроаортально и была плотно спаяна с АПА. Почечная вена мобилизована до ее ретроаортальной части, мобилизован мочеточник (рис. 2А). После системной гепаринизации 5000 Ед выполнено пережатие и отсечение почечной артерии в области ее отхождения от аорты. Устье почечной артерии перевязано и прошито. Почечная вена пережата и отсечена на 2 см дистальнее ее выхода из-под аорты. Несмотря на полную мобилизацию мочеточника, полностью перенести почку в лоток на переднюю брюшную стенку не представлялось возможным из-за короткого мочеточника и его натяжения. Почка была приближена к брюшной стенке с заведением под нее салфетки со льдом и обкладыванием почки льдом с боковых поверхностей. Операцию выполняли с использованием фармакохолодовой защитой почки раствором кустодиола в объеме 500 мл. Время

РИСУНОК 2. Интраоперационные фотографии
FIGURE 2. Intraoperative photographs



А – выделение сосудов почки. Белой стрелкой указана левая почечная вена до вхождения в ретроаортальное пространство. Черной стрелкой указана аневризма почечной артерии. **Б** – резекция аневризмы почечной артерии. В просвете аневризмы устья ветвей, нижняя ветвь отсечена. **В** – формирование анастомоза с общим соустьем двух сегментарных ветвей. **Г** – имплантация сегментарных ветвей в бок аутовенозного протеза

РИСУНОК 3. Интраоперационные фотографии
FIGURE 3. Intraoperative photographs



А – подготовка аутовенозного протеза к имплантации в аорту. Белой стрелкой указан анастомоз между культями левой почечной вены. **Б** – формирование задней стенки анастомоза на расстоянии. **В** – сформированный анастомоз с аортой. **Г** – расправление аутовенозного протеза после пуска кровотока

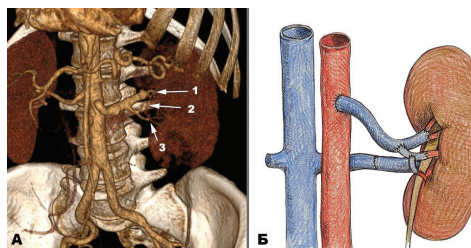
тепловой ишемии составило 7 минут. Была проведена резекция аневризмы почечной артерии с созданием общего соустья и наложением анастомоза между реверсированным аутовенозным трансплантатом и сформированным общим соустьем двух наиболее крупных сегментарных ветвей (рис. 2Б, В). Оставшиеся две сегментарные ветви раздельно протезированы участками реверсированной аутовены и реимплантированы в основной аутовенозный трансплантат (рис. 2Г).

После окончания реконструкции сегментарных ветвей почка была позиционирована в ортотопическую позицию (рис. 3). Сформирован анастомоз между культями пересеченной левой почечной вены (рис. 3А). Аутовенозный протез после пристеночного отжатия аорты имплантирован в аорту (рис. 3Б, В, Г).

После окончания формирования анастомоза и пуска кровотока отмечена отчетливая пульсация реконструированных артерий, почка приобрела физиологическую окраску. Время холодной ишемии составило 112 минут.

В послеоперационном периоде на 2-е сутки по страховочному дренажу, подведенному к левой почке, отмечено поступление прозрачной жидкости. Выполнена КТА с экскреторной фазой. На границе средней и нижней трети мочеточника выявлен дефект с подтеканием мочи. Наложена чрескожная пункционная нефростома под ультразвуковым контролем, после чего произведено стентирование левого мочеточника интегральным стентом Sh 7. На следующие сутки больная переведена в профильное отделение, нефростома функционирует, по страховочному дренажу отделяемое отсутствует. На 11-е сутки

РИСУНОК 4. Схема операции
FIGURE 4. Surgery diagram



А – послеоперационная компьютерная томография, 3D-реконструкция: 1 – анастомоз с общим соустьем двух сегментарных ветвей; 2, 3 – раздельно протезированные сегментарные ветви.
Б – схема операции

пациентка выписана на амбулаторное лечение. Через 2 месяца после выполнения контрольной КТА нефростома была удалена. Интегральный стент извлечен еще через месяц после удаления нефростомы. Восстановлен нормальный пассаж мочи в верхних мочевыводящих путях. Артериальное давление после операции стабилизировалось на цифрах 130/80 мм. Из гипотензивных препаратов получает монотерапию небивололом в дозировке 5 мг 1 раз в день. При контрольной компьютерной томографии через 6 месяцев после операции выявлено, что все реконструированные артерии проходимы. На рис. 4 представлена компьютерная томография через 6 месяцев после реконструктивной экстракорпоральной операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

При распространении аневризмы на ветви почечной артерии или расположении последней в воротах почки экстракорпоральный метод реконструкции почечных артерий зачастую является единственно возможным методом, позволяющим восстановить почечные сосуды и сохранить почку. По данным Duprey et al., имеющих один из наиболее крупных опытов экстракорпоральных резекций АПА, основанный

на результатах 67 клинических наблюдений, 30-дневная проходимость реконструированных артерий составила 90,8% [9]. В своей работе Murtagy et al. сообщают о положительных результатах экстракорпорального лечения АПА в 92% [10]. В настоящее время в литературных источниках описано множество вариантов экстракорпоральных реконструкций почечных артерий с орто- или гетеротопической аутоотрансплантацией. Тем не менее, анализируя литературные данные, мы не встретили информации о проведении экстракорпоральных вмешательств у больных с ретроаортальной левой почечной веной. Ожидаемой особенностью хирургического пособия при аутоотрансплантации почки у больного с данной аномалией почечной вены является необходимость ее пересечения до места перехода в ретрокавальный промежуток. Наиболее часто при аутоотрансплантации почки мы отсекаем почечную вену на небольшой площадке вместе с полой веной, что в последующем позволяет избежать кистирования венозного анастомоза при реплантации сосудов. В данном клиническом случае мы не столкнулись с техническими трудностями, связанными с анатомической особенностью почечной вены.

В последние годы не утихает полемика о выборе трансплантата при выполнении экстракорпоральных вмешательств. Некоторые авторы предпочитают использовать в качестве трансплантата внутреннюю подвздошную артерию (ВПА), использованную впервые Wylie в 1965 г. [15]. Теоретически артериальный трансплантат обладает большей привлекательностью, поскольку имеет наибольшее соответствие по размерам и гистологическим характеристикам с почечной артерией. Считается, что ВПА является идеальным материалом для восстановления сегментарных и добавочных почечных артерий, уменьшает количество необходимых анастомозов и время ишемии почки. Мы считаем, что дополнительный риск, связанный с перевязкой и мобилизацией этой артерии на всем

протяжении, ограничивает рутинное применение этой методики, в особенности у молодых мужчин. Кроме того, ряд авторов при использовании в качестве трансплантата аутовены получили результаты, сопоставимые с результатами при использовании внутренней подвздошной артерии. Так, по данным Nam et al., 10-летняя проходимость аутовенозных трансплантатов при экстракорпоральных вмешательствах составила 94% [16]. В нашем клиническом наблюдении достигнута 6-месячная полная проходимость всех сосудистых трансплантатов, а также стойкий гипотензивный эффект, который, по данным литературных источников, колеблется в широком диапазоне: от 32 до 75% [6, 9, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аномалии венозной системы почки нередко сочетаются с другими аномалиями почки и мочеточника. Возникшее в нашем наблюдении в послеоперационном периоде осложнение в

виде повреждения мочеточника, по-видимому, было обусловлено тракцией почки. В ходе оперативного вмешательства нам не удалось произвести полного извлечения почки на переднюю брюшную стенку из-за короткого мочеточника, что могло стать одной из возможных причин его повреждения. Это осложнение было успешно устранено постановкой интегрального стента.

Экстракорпоральный метод позволяет не только достичь удобного ракурса при наложении анастомозов, но и выполнить вмешательства на тех сегментах ветвей почечных артерий, которые при интракорпоральных реконструкциях труднодоступны. Это позволяет расширить поле для выполнения органосохраняющей хирургии у больных с АПА.

Поступила/Received 06.05.2020

Поступила после рецензирования/Revised 20.05.2020

Принята в печать/Accepted 21.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Stanley J.C., Rhodes E.L., Gewertz B.L., Chang C.Y., Walter J.F., Fry W.J. Renal artery aneurysms. Significance of macroaneurysms exclusive of dissections and fibrodysplastic mural dilations. *Arch Surg.* 1975;110(11):1327–1333. doi: 10.1001/archsurg.1975.01360170067009.
2. Leadbetter W.F., Burkland C.F. Hypertension in unilateral renal disease. *J Urol.* 1938;39:611–626. doi: 10.1016/S0022-5347(17)71895-2.
3. Plouin P.F., Perdu J., La Batide-Alanore A., Boutouyrie P., Gimenez-Roqueplo A.P., Jeunemaitre X. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:28. doi: 10.1186/1750-1172-2-28.
4. Andreoni K.A., Weeks S.M., Gerber D.A., Fair J.H., Mauro M.A., McCoy L. et al. Incidence of donor renal fibromuscular dysplasia: does it justify routine angiography? *Transplantation.* 2002;73:1112–1116. doi: 10.1097/00007890-200204150-00018.
5. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R., Bakal C.W., Creager M.A., Halperin J.L. et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): Executive summary. *Circulation.* 2006;113(11):1474–1547. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.173994.
6. Henke P.K., Cardneau J.D., Welling T.H. 3rd, Upchurch G.R. Jr., Wakefield T.W., Jacobs L.A. et al. Renal artery aneurysms: a 35-year clinical experience with 252 aneurysms in 168 patients. *Ann Surg.* 2001;234(4):454–462; discussion: 462–463. doi: 10.1097/00000658-200110000-00005.
7. Cohen J.R., Shamash F.S. Ruptured renal artery aneurysms during pregnancy. *J Vasc Surg.* 1987;6(1):51–59. doi: 10.1067/mva.1987.av0060051.
8. Duprey A., Chavent B., Meyer-Bisch V., Varin T., Albertini J.N., Favre J.P., Ricco J.B. Editor's Choice – Ex vivo Renal Artery Repair with Kidney Autotransplantation for Renal Artery Branch Aneurysms: Long-term Results of Sixty-seven Procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(6):872–879. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.02.017.
9. Murray S.P., Kent C., Salvatierra O., Stoney R.J. Complex branch renovascular disease: management options and late results. *J Vasc Surg.* 1994;20(3):338–345; discussion: 346. doi: 10.1016/0741-5214(94)90131-7.

10. Chuang V.P., Mena C.E., Hoskins P.A. Congenital anomalies of the left renal vein: angiographic consideration. *Br J Radiol.* 1974;47(556):214–218. doi: 10.1259/0007-1285-47-556-214.
11. Yagci B., Tavasli B., Karabulut N., Kiroglu Y. Clinical significance and renal haemodynamics of incidentally detected retroaortic left renal vein: assessment with venous Doppler sonography. *Br J Radiol.* 2008;81(963):187–191. doi: 10.1259/bjr/28555221.
12. Yesildag A., Adanir E., Kiroglu M. et al. Incidence of left renal vein anomalies in routine abdominal CT scans. *Tani Girisim Radyol.* 2004;10(2):140–143.
13. Koc Z., Ulsan S., Oguzkurt L. Association of left renal vein variations and pelvic varices in abdominal MDCT. *Eur. Radiol.* 2007;17(5):1267–1274. doi: 10.1007/s00330-006-0440-x.
14. Arslan H., Etlik O., Ceylan K., Temizoz O., Harman M., Kavan M. Incidence of retro-aortic left renal vein and its relationship with varicocele. *Eur Radiol.* 2005;15(8):1717–1720. doi: 10.1007/s00330-004-2563-2.
15. Wylie E.J. Vascular replacement with arterial autografts. *Surgery.* 1965;57:14–21.
16. Ham S.W., Weaver F.A. Ex vivo renal artery reconstruction for complex renal artery disease. *J Vasc Surg.* 2014;60(1):143–150. doi: 10.1016/j.jvs.2014.01.061.
17. Bielsa A.A., Rodriguez J.P., Castromil R.G. Extrarenal renal artery aneurysms: is hypertension an indication for revascularization surgery? *Ann Vasc Surg.* 2002;16(3):339–344. doi: 10.1007/s10016-001-0038-3.

Информация об авторах:

Зотиков Андрей Евгеньевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: aezotikov@gmail.com, a.e.zotikov@gmail.com

Ивандеев Александр Сергеевич, к.м.н., врач-ординатор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского департамента здравоохранения города Москвы»; 124489, Россия, Москва, Зеленоград, Каштановая аллея, д.2, стр.1; e-mail: ivandeev@yandex.ru

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: grekaa@mail.ru

Лаврентьев Дмитрий Александрович, клинический ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Information about the authors:

Andrey E. Zotikov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: aezotikov@gmail.com, a.e.zotikov@gmail.com

Alexander S. Ivandeev, Cand. of Sci. (Med.), Resident Physician, State Budgetary Institution M.P. Konchalovsky City Clinical Hospital of Moscow City Health Department; 2/1, Kashtanovaya Alleya, Zelenograd, Moscow, 124489, Russia; e-mail: ivandeev@yandex.ru

Aleksandr A. Gritskovich, Dr. of Sci. (Med.), Principal Researcher, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: grekaa@mail.ru

Dmitriy A. Lavrentev, Resident Medical Practitioner, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia



Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении

Е.С. Кропачева, ORCID: 0000-0002-3092-8593, e-mail: KateKrab@list.ru

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Резюме

Настоящий обзор систематизирует известные на сегодняшний день данные о внутрисердечном тромбозе. Основной нозологией, приводящей к формированию тромбоза левого предсердия, является фибрилляция предсердий, при этом до 90% всех тромбов образуется в ушке левого предсердия. Оптимальным методом диагностики тромбоза является чреспищеводная эхокардиография. Частота обнаружения тромбоза ушка левого предсердия в ранних работах составляла от 2,5 до 74,7% и снизилась до 1–15,2% в эру пероральных антикоагулянтов. Однако оснований для проведения чреспищеводной эхокардиографии в качестве скринингового обследования всем больным фибрилляцией предсердия нет, и ориентиром для назначения и выбора антитромботической терапии является клиническая шкала CHA₂DS₂-VASc. В статье приведены данные о возможности лизиса тромбоза ушка левого предсердия на фоне терапии пероральными антикоагулянтами, что имеет практическое значение для больных перед проведением кардиоверсии и абляции устья легочных вен. Результаты опубликованных исследований и наблюдений за пациентами, получающими антагонисты витамина К, свидетельствуют о растворении 46,3–85% тромбов. Единственное проспективное исследование, посвященное изучению возможности лизиса тромбоза левого предсердия у больных фибрилляцией или трепетанием предсердий на фоне приема прямых оральных антикоагулянтов, было X-TRA, изучавшее терапию ривароксабаном и показавшее растворение тромбов у 41,5% пациентов. Частота тромбоза левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в эпоху реперфузионного лечения составляет около 6–7%, достигая 19,2% у больных с инфарктом миокарда передней локализации и снижением фракции выброса левого желудочка. Настоящие рекомендации говорят о возможности назначения только антагонистов витамина К у больных с тромбозом левого желудочка. Тем не менее результаты исследования COMMANDER HF, свидетельствующие о возможности ривароксабана предотвращать развитие тромбозомболических осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью, заложили предпосылки использования прямых оральных антикоагулянтов при тромбозе левого желудочка. В настоящее время продолжается изучение эффективности и безопасности апиксабана и ривароксабана у данной категории больных, однако результатов их в настоящее время нет. В большинстве случаев тромбоз полости правого желудочка является составляющим процесса развития тромбозомболии легочной артерии, гораздо реже он сопровождается аритмогенной дисплазией правого желудочка или ассоциирован с имплантируемыми устройствами. Основой лечения таких пациентов являются антикоагулянты, при этом настоящие рекомендации допускают для больных с тромбозомболией легочной артерии умеренного и низкого риска, наряду с парентеральными антикоагулянтами, назначение сразу пероральных антикоагулянтов, отдавая предпочтение антагонистам Ха-фактора или прямому ингибитору тромбина.

Ключевые слова: внутрисердечный тромбоз, прямые оральные антикоагулянты, антагонисты витамина К

Для цитирования: Кропачева Е.С. Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении. *Атеротромбоз*. 2020;(1):134–152. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-134-152.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Intracardiac thrombosis: frequency, risk factors and place of oral anticoagulants in treatment

Ekaterina S. Kropacheva, ORCID: 0000-0002-3092-8593, e-mail: KateKrab@list.ru

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

This review systematizes the currently known data on intracardiac thrombosis. The main nosology leading to left atrial thrombosis is atrial fibrillation, with up to 90% of all trombi forming in the left atrial appendage. The optimal method to diagnose thrombosis is the transesophageal echocardiography. The detection rate of left atrial appendage thrombosis in early studies ranged from 2.5 to 74.7% and dropped to 1–15.2% in the era of oral anticoagulants. However, there is no basis for performing transesophageal echocardiography as a screening examination for all patients with atrial fibrillation, and the

CHA2DS2-VASc clinical scale is the guideline for prescribing and selecting antithrombotic therapy. The article presents data on the possibility of lysis of the left atrial appendage thrombosis against the background of oral anticoagulants therapy, which is of practical importance for patients before cardioversion and pulmonary vein ablation. The results of published studies and observations of patients receiving vitamin K antagonists show that 46.3–85% of thrombi are dissolved. The only prospective study to investigate the possibility of left atrial thrombosis lysis in patients with atrial fibrillation or fluttering while taking direct oral anticoagulants was X-TRA, which studied rivaroxaban therapy and showed thrombi dissolution in 41.5% of patients. The frequency of left ventricular thrombosis in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation in the age of reperfusion therapy is about 6–7%, reaching 19.2% in patients with anterior myocardial infarction and reduction of left ventricular ejection fraction. These recommendations indicate that only vitamin K antagonists may be prescribed in patients with left ventricular thrombosis. However, the results of the COMMANDER HF study showing the potential of rivaroxaban to prevent thromboembolic complications in patients with chronic heart failure have laid the foundation for the use of direct oral anticoagulants in left ventricular thrombosis. At present the study of efficacy and safety of apixaban and rivaroxaban in this category of patients is ongoing, but there are no results at present. In most cases, right ventricular thrombosis is part of the development of a pulmonary embolism, and much less often it accompanies right ventricular arrhythmogenic dysplasia or is associated with implantable devices. Anticoagulants are the basis for the treatment of these patients, and the present guidelines allow for moderate and low risk thromboembolism in patients with pulmonary artery thromboembolism, along with parenteral anticoagulants, prescribing immediate oral anticoagulants, giving preference to Xa-factor antagonists or direct thrombin inhibitors.

Keywords: intracardiac thrombosis, direct oral anticoagulants, vitamin K antagonists

For citation: Kropacheva E.S. Intracardiac thrombosis: frequency, risk factors and place of oral anticoagulants in treatment. *Aterotromboz = Ath erothrombosis*. 2020;(1):134–152. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-134-152.

Conflict of interest: the author declares that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Внутрисердечный тромбоз является причиной развития тромбоэмболических осложнений, представляющих угрозу жизни и здоровью пациентов. Тромбоэмболии по большому кругу кровообращения в большинстве своем реализуются развитием ишемического инсульта, в меньшем проценте случаев – развитием критической ишемии конечности, гибели почки или ишемии кишечника в результате тромбоэмболий в соответствующие сосудистые бассейны [1–3]. Источником тромбоэмболий по большому кругу кровообращения являются тромбы, локализующиеся в левых отделах сердца: левом желудочке или левом предсердии, причиной образования которых чаще всего является фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность. Тромбоз правых отделов сердца (предсердия и/или желудочка) чаще всего является не самостоятельной структурой, а следствием эмболии флотирующей части тромбоза глубоких вен с возможным последующим развитием тромбоэмболии легочной артерии. Тем не менее

в редких случаях тромбоз правых отделов сердца возникает изолированно, например у больных с аритмогенной дисплазией правого желудочка или у пациентов с имплантированными устройствами [4].

Препаратами для лечения тромбоза и профилактики тромбоэмболических осложнений являются антикоагулянты: парентеральные и пероральные. При этом последние годы, ознаменовавшиеся публикацией данных рандомизированных клинических исследований об эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), показали сопоставимость данного класса препаратов с парентеральными антикоагулянтами и антагонистами витамина К (АВК) при несомненных достоинствах приема фиксированной дозы препарата, отсутствии потребности в рутинном лабораторном контроле и минимальных лекарственных и пищевых взаимодействий. Настоящий обзор систематизирует известные на сегодняшний день данные о частоте, факторах риска и способах лечения внутрисердечного тромбоза.

ТРОМБОЗ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ/УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

Основной нозологией, приводящей к формированию тромбоза левого предсердия (ЛП), является фибрилляция предсердий (ФП). Именно в ушке левого предсердия (УЛП) образуется до 90% всех тромбов при ФП, что представляет собой патогенетическую основу развития ишемического инсульта (ИИ) у этой категории больных. Установлено, что на долю ФП приходится не менее 40% всех ИИ, а в общей структуре всех ИИ – каждый шестой случается у пациента с ФП [4–6].

Факторами, приводящими к образованию тромбов в УЛП при ФП, являются стаз крови в ушке и полости предсердий, дисфункция эндотелия и активация системы свертывания крови.

К стазу крови в УЛП при ФП приводят, во-первых, анатомические причины (ушко имеет узкую конусовидную форму и неровную внутреннюю поверхность за счет наличия гребенчатых мышц и мышечных трабекул), а во-вторых, дилатация, нарушение сократимости и ремоделирование полости левого предсердия, подтвержденные как результатами визуализирующих методик, так и данными анализа аутопсийного материала [7–10].

О дисфункции эндотелия говорит повышение биомаркеров – фактора фон Виллебранда, предсердного натрийуретического пептида, что взаимосвязано с нарушениями в системе гемостаза, проявляющимися активацией системы свертывания крови и снижением ее фибринолитической активности [11, 12]. Многочисленные работы свидетельствуют о повышении у больных ФП уровня фибриногена, Д-димера, комплекса «тромбин – антитромбин III», повышенных значениях антигена тканевого активатора плазминогена и его ингибитора 1-го типа [14–19].

Ушко левого предсердия не доступно для визуализации с помощью трансторакальной эхокардиографии, и методом выбора в диагностике тромбоза УЛП является чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ), чувствительность

и специфичность которой составляет 92 и 98% соответственно [20]. Магнитно-резонансная томография также делает доступной визуализацию УЛП, однако для больных с постоянной формой ФП качество изображений может значительно снижаться в связи с невозможностью синхронизировать получение изображений с ЭКГ. Ранние работы отличались своей немногочисленностью и отработкой протоколов исследования. Несомненно, в настоящее время компьютерная и магнитно-резонансная томография является разумной альтернативой для больных, которым не может быть проведена ЧПЭхоКГ. Теперь ряд технических трудностей позади, оба метода диагностики имеют уникальные непересекающиеся возможности, которые определяют их использование для конкретных клинических и научных задач, а детальная визуализация УЛП важна в связи с практической значимостью оценки формы и структуры ушка перед имплантацией окклюдера у больных ФП как альтернативы антикоагулянтной терапии при невозможности их приема [21–23].

Скрининговых исследований, посвященных изучению частоты выявления тромбоза УЛП при ФП, не проводилось. Первые данные, продемонстрировавшие частоту тромбоза УЛП, равную 2,5–35%, были получены около 20 лет назад при обследовании больных с пароксизмальной формой ФП перед проведением кардиоверсии [24–27]. Отечественные работы, дизайн которых предусматривал оценку внутрисердечной гемодинамики с помощью ЧПЭхоКГ у больных, имеющих показания к проведению восстановления синусового ритма, также свидетельствуют о частоте тромбоза УЛП 20–25% [25–27]. Но эти данные неправомерно экстраполированы на всех больных ФП, что было наглядно показано двукратной разницей в частоте выявления тромбоза в УЛП у больных с постоянной формой ФП по сравнению с больными с коротким пароксизмом ФП [28]. Действительно, исследования, дизайн которых предусматривал

проведение ЧПЭхоКГ всем больным ФП вне показаний к кардиоверсии, демонстрируют частоту тромбоза УЛП, равную 54,8–74,7% [29–30], что согласуется с данными аутопсии лиц с ФП, умерших в течение одного месяца после церебральной эмболии, свидетельствующими о выявлении тромбоза УЛП в 78,9% случаев [31]. Наши данные, полученные у 100 пациентов ФП, поступивших в Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова по разным причинам в начале 2000-х и не получавших терапии антикоагулянтами, указывают, что тромбоз УЛП обнаруживался у 74,7% больных, а у 17% больных – спонтанное эхоконтрастирование II–IV степеней. При этом частота обнаружения тромбов в УЛП не была связана с полом, возрастом, формой и длительностью аритмии. Поиск связей тромбоза УЛП обнаружил, что тромбоз УЛП достоверно чаще выявлялся при тахисистолической форме ФП, а также у больных ИБС или пациентов, имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН). По данным многофакторного анализа, предикторами тромбоза УЛП оказались величина пиковой скорости кровотока в УЛП менее 20 см/с, частота сердечных сокращений более 90 в минуту и уровень Д-димера, превышающий 400 нг/мл [30].

Однако необходимо учитывать, что эти данные были получены 15–20 лет назад, когда позиция экспертов в отношении обязательности антикоагулянтной терапии, независимо от формы ФП, не была столь облигатной и когда достижения адекватной антикоагуляции удавалось добиться не более чем у 50% больных, получавших варфарин как единственный пероральный антикоагулянт.

Фундаментальные знания о кардиоэмболии как причине инсульта при ФП и факторах, ассоциированных с его развитием, легли в основу шкал оценки риска, в которых данные визуализации были вытеснены клиническими факторами. Настоящие рекомендации предписывают единственным ориентиром для назначения

пероральных антикоагулянтов клиническую шкалу риска CHA₂DS₂-VASc [1].

Появление прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) с лучшим профилем безопасности, с возможностью приема в фиксированной дозе и отсутствием потребности в рутинном лабораторном контроле позволяет надеяться на обеспечение адекватной антикоагуляции большинства нуждающихся пациентов ФП, о чем может свидетельствовать меньшая частота тромбоза в УЛП, тем не менее достигающая 15,2% [32–33].

В настоящее время также доступны данные о частоте тромбоза ЛП/УЛП у больных, имеющих показания к операции транскатетерной замены аортального клапана. Сама по себе категория этих пациентов представляет собой больных крайне высокого сердечно-сосудистого риска, что обусловлено как собственно тяжелым стенозом аорты, так и наличием сопутствующих ХСН, ФП и высокой степенью коморбидности. В этой популяции ФП также является фактором риска тромбоза УЛП, наличие которого ассоциируется с развитием ишемического инсульта в периоперационном периоде и является предиктором смерти от всех причин [34–36]. Так, в общей популяции обследованных перед операцией трансфеморальной замены аортального клапана частота тромбоза ЛП/УЛП по данным мультиспиральной компьютерной томографии составила 11%, а среди больных ФП – 32% [34]. В исследовании [36] также отмечалась почти трехкратная разница в верификации тромбоза левого предсердия в выборке больных с тяжелым стенозом устья аорты, однако сама частота была ниже и среди больных ФП не превышала 10%.

Возможности лизиса тромба в левом предсердии на фоне приема антикоагулянтов

Возможность растворения тромбов в УЛП у больных ФП на фоне терапии антагонистами витамина К известна достаточно давно. Результаты опубликованных исследований и наблюдений

за пациентами, получающими антагонисты витамина К, свидетельствуют о растворении 46,3–85% тромбов [25, 26, 30, 37–42]. Эти данные почерпнуты из исследований, включавших больных, которым планировалась кардиоверсия или абляция устьев легочных вен, и представляют собой несомненный практический интерес в связи с тем, что для проведения данных вмешательств обязательным является отсутствие тромбоза полости и ушка левого предсердия.

Большинство ранних исследований, посвященных лизису тромбоза левого предсердия, носили характер обсервационных исследований и единичных клинических наблюдений, что не позволяет их систематизировать.

Изучению возможности растворения тромбоза в ЛП/УЛП было посвящено ретроспективное многоцентровое исследование CLOT-AF registry [43], включившее в себя 156 больных с верифицированным тромбозом полости и ушка левого предсердия, получавших стандартную антикоагулянтную терапию в течение 3–12 недель в период с 01.01.2011 по 31.03.2013. Большинство больных имели пароксизмальную или персистирующую форму ФП, постоянная форма ФП была всего лишь у 16%. При этом больные относились к категории высокого тромбоэмболического риска: медиана баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 3 балла, а половина больных имела 2 и более балла. Антитромботическую терапию выбирал лечащий врач: 81,4% больных получали АВК, в остальных случаях был назначен гепарин или аспирин. Частота растворения тромбоза составила 62,5%. Суммарная частота инсульта/транзиторной ишемической атаки и системных эмболий составила 2,6%.

Назначение пероральных антикоагулянтов больным ФП не только предотвращает образование тромбов в УЛП, но и способствует их растворению. По нашим данным [30], адекватная терапия АВК в течение 1 года способствовала лизису 43,7% тромбов.

В течение последних 5–7 лет стали доступны результаты клинических наблюдений лизиса тромбов в ЛП/УЛП на фоне приема ПОАК: апиксабана, дабигатрана и ривароксабана [44–53]. Формат публикации клинических случаев также не позволяет провести систематически анализ, кроме оценки длительности терапии ПОАК до полного растворения тромба, составившей в среднем от 14 до 70 дней.

В 2016 г. было начато исследование RE-LATED AF-AFNET 7, дизайн которого предусматривал сравнение терапии дабигатраном и варфарином в отношении растворения тромбов в УЛП [54]. Однако исследование было прекращено из-за того, что не удалось включить запланированное число пациентов, и результаты его неизвестны.

Единственное проспективное исследование, посвященное изучению возможности лизиса тромбоза ЛП/УЛП на фоне приема ПОАК, было X-TRA [55], изучавшее терапию ривароксабаном у 60 больных с фибрилляцией или трепетанием предсердий, с верифицированными данными ЧПЭхоКГ, тромбозом в ЛП/УЛП, не получавших ранее антикоагулянты. В исследование допускалось включение больных, получавших варфарин без достижения целевых значений МНО. Большинство больных получали терапию ривароксабаном в суточной дозе 20 мг, протокол исследования предусматривал снижение дозы до 15 мг в соответствии со стандартным показанием к снижению дозы (при клиренсе креатинина 15–49 мл/мин). По истечении 6 недель терапии проводилась контрольная ЧПЭхоКГ, и далее был предусмотрен 30-дневный период наблюдения. Первичная конечная точка была определена как полное растворение тромба в УЛП через 6 недель терапии.

Три четверти больных имели пароксизмальную или персистирующую форму аритмии, при этом длительность анамнеза ФП не учитывалась при статистическом анализе. Медиана баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 4,

при этом подавляющее большинство больных (83,3%) имели два и более балла. По результатам повторной ЧПЭхоКГ выявлено, что растворение тромбов отмечалось у 41,5% пациентов. Случаев развития ишемического инсульта/системных эмболий зарегистрировано не было, что связано с небольшим объемом выборки и коротким периодом наблюдения.

По нашим данным [30], факторами, препятствующими лизису тромба, являются величина исходной пиковой скорости кровотока в УЛП менее 15 см/с, возраст старше 65 лет, сочетание двух и более факторов риска тромбоэмболических осложнений и наличие ХСН. Предиктором лизиса тромба на терапии АВК оказалось наличие идиопатической формы ФП, т.е. вида аритмии, возникающей у молодых больных и не имеющей сопутствующих болезней [30].

Вопрос о сопоставимости данных о предикторах устойчивости и лизиса тромбов УЛП на терапии АВК и ПОАК представляет собой несомненный научный и практический интерес, но, к сожалению, подобный анализ не был предусмотрен в исследованиях CLOT-AF и X-TRA.

Принципы антикоагулянтной терапии

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнения, что такие факторы, как систолическая дисфункция левого желудочка среднетяжелой степени, а также определяемые с помощью ЧПЭхоКГ тромб в левом предсердии и УЛП, высокая степень спонтанного эхоконтрастирования, снижение скорости кровотока в УЛП ≤ 20 см/с и атероматоз аорты ассоциированы с высоким риском инсульта и системных эмболий у больных с ФП. Тем не менее в соответствии с позицией современных рекомендаций основой принятия решения в назначении антитромботической терапии является клиническая шкала стратификации риска CHA₂DS₂-VASc. Таким образом, рекомендации подчеркивают значимость именно клинических показателей, связанных с риском инсульта, и отсутствие тромбоза полости

или ушка левого предсердия у больного, имеющего клинические факторы риска тромбоэмболических осложнений, не дает оснований отказываться от антикоагулянтной терапии. Пероральные антикоагулянты показаны больным мужского пола с суммой баллов по CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 и женского пола с суммой баллов по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 с разным классом и уровнем доказанности [1]. В отношении выбора антикоагулянта у больных неклапанной ФП без опыта их приема существующие рекомендации едины в пользу выбора ПОАК (при отсутствии противопоказаний к их назначению) [1]. В случае назначения АВК следует стремиться к тщательному контролю времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне. В противном случае вопреки хорошей приверженности пациента к лечению, при отсутствии противопоказаний следует перейти на ПОАК. Антагонисты витамина К остаются единственно рекомендованными препаратами для больных со средним и тяжелым митральным стенозом или механическим искусственным клапаном сердца.

Следует подчеркнуть, что нет оснований для проведения ЧПЭхоКГ в качестве скринингового обследования всем больным ФП, за исключением пациентов, нуждающихся в кардиоверсии и абляции устьев легочных вен [1].

В случае выявления тромбоза УЛП такому пациенту целесообразно проводить антикоагулянтную терапию в течение 3 недель, при этом, возможно, оптимальным решением будут парентеральные антикоагулянты. Тем не менее четкой позиции экспертов в отношении обязательной смены антикоагулянта на этом этапе лечения нет. Разумно рассмотреть вопрос о замене антикоагулянта в случае сохранения тромбоза по данным контрольной ЧПЭхоКГ спустя 3 недели терапии. Однако большинство экспертов и локальных практик крупных медицинских клиник в такой ситуации придерживаются тактики отказа от восстановления синусового ритма в пользу выбора контроля за частотой сердечных сокращений.

Вопрос об обязательном лизисе тромба в УЛП может встать и в случае выбора тактики абляции устьев легочных вен. Сравнения преимуществ различных подходов к лечению антикоагулянтами в виде продолжения приема принимаемого антикоагулянта (при отсутствии сомнений в приверженности лечению), смены перорального антикоагулянта или замены его на парентеральный не проводилось, что не позволяет однозначно говорить о преимуществах какого-либо из подходов. Позиция замены антикоагулянта имеет происхождение из тактики лечения рецидивирующего венозного тромбоза, отраженной в едином документе American College of Chest Physician [3]: у пациентов с повторными венозными тромбоэмболическими осложнениями на фоне пероральной антикоагулянтной терапии разумно перейти на низкомолекулярный гепарин, по крайней мере временно, а у пациентов с повторными тромбозами на фоне гепаринотерапии целесообразно рассмотреть вопрос об увеличении его дозы. Вместе с тем насколько подобная позиция может быть экстраполирована на популяцию больных ФП, несмотря существующие подобные локальные практики, в настоящее время неизвестно. Тем не менее, принимая во внимание общность механизмов тромбообразования при венозных тромбозах и тромбозе УЛП (прежде всего замедление тока крови), а также эффективность антикоагулянтов в обоих случаях, данная позиция представляется весьма разумной.

ТРОМБОЗ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Частота тромбоза левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в эру реперфузионного лечения составляет около 6–7%, при этом известно, что наиболее часто тромбоз возникает у больных с инфарктом миокарда передней локализации, и в том случае если фракция выброса левого желудочка < 50%, частота тромбоза доходит до 19,2% [56].

Больным с тромбозом левого желудочка с целью профилактики тромбоэмболических осложнений назначаются пероральные антикоагулянты сроком до 6 месяцев, при этом действующими рекомендациями допускается назначение только АВК под контролем МНО [57–58].

Тем не менее в настоящее время опубликованы данные о назначении ПОАК при тромбозе левого желудочка. Они ограничены клиническими наблюдениями, немногочисленными одноцентровыми исследованиями и одним метаанализом клинических наблюдений [59–67].

В исследование было включено 52 больных, получавших ПОАК в связи с наличием тромбоза левого желудочка (апиксабан – 26, ривароксабан – 24, и двое больных получали дабигатран) [68]. Исследование совсем небольшое, к тому же из 52 больных контрольную эхокардиографию провели лишь 35 больным. Интересно, что среди 17 потерянных для контроля больных у 7 контакт был потерян в первые 3 месяца наблюдения, что не позволяет исключить смерть пациентов. У больных, которым была проведена контрольная эхокардиография, полное растворение тромба отмечалось у 83%. Среднее время, потребовавшееся для полного растворения тромбоза, составило 264 дня. Однако вопрос, насколько правомочно экстраполировать данные исследования на всех больных с тромбозом полости левого желудочка, учитывая размер исследования и вышеописанные обстоятельства, остается открытым. Высокий риск тромбоэмболических осложнений у больного, имеющего тромбоз левого желудочка, очевиден. Гипотеза об эффективности ПОАК у данной категории больных складывается из результатов исследований о высокой эффективности ПОАК в предотвращении тромбоэмболических осложнений у больных с ФП и венозными тромбозами.

Гипотеза о возможности предотвратить развитие тромбоэмболий у больных с ХСН за счет добавления перорального антикоагулянта к стандартной терапии была заложена

в дизайн рандомизированного исследования COMMANDER HF [69]. Исследование включило в себя 5022 больных ИБС с синусовым ритмом со снижением фракции выброса $\leq 40\%$, получавших ривароксабан 2,5 мг дважды в сутки или плацебо в добавление к стандартной антитромбоцитарной терапии после эпизода декомпенсации ХСН. Средний возраст составил 66,4 года. Три четверти из включенных больных в анамнезе имели инфаркт миокарда, величина средней фракции выброса левого желудочка составила 34%, больше половины больных имели ХСН 3–4-го функционального класса по NYHA. Первичной конечной точкой эффективности была комбинация смерти, инфаркта миокарда и инсульта. Первичной точкой безопасности были фатальные кровотечения и кровотечения в жизненно важные органы. При анализе первичной конечной точки (инфаркт миокарда + сосудистая смерть + инсульт) статистической разницы в группах ривароксабана и плацебо не было, однако частота инсульта в группе больных, принимавших ривароксабан, была достоверно ниже. Это послужило основанием для проведения *post hoc*-анализа [70] с целью оценить влияние добавления антикоагулянта к стандартной антиагрегантной терапии на первичную неврологическую конечную точку (сумму всех случаев инсульта и транзиторной ишемической атаки). Результаты анализа показали достоверное снижение частоты всех инсультов и транзиторной ишемической атаки у больных, получавших ривароксабан в «сосудистой дозе» на 32% (HR 0,68 [95% ДИ 0,49–0,94] $p = 0,02$). Проведенный анализ выявил, что предикторами развития инсульта были инсульт в анамнезе, низкая масса тела, географический регион и шкала CHA₂DS₂-VASc. Учитывая эти данные, была проведена отдельная оценка больных в зависимости от риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Этот анализ показал, что основное преимущество в предотвращении неврологических

событий было реализовано за счет больных высокого тромботического риска (имевших более 4 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc): частота суммы инсульта и транзиторной ишемической атаки составила 2,7% в группе присоединения «сосудистой дозы» ривароксабана против 4,5% в группе плацебо (HR 0,59 [95% ДИ 0,37–0,93]). Напротив, у больных, имевших по шкале CHA₂DS₂-VASc ≤ 4 баллов, разницы в частоте первичной неврологической конечной точки в группах сравнения выявлено не было.

Результаты исследования COMMANDER HF, свидетельствующие о снижении частоты неврологических событий у больных высокого тромбоэмболического риска, позволяют предположить, что добавление антикоагулянта может предотвращать развитие тромбоэмболических осложнений как одну из возможных причин развития инсульта и дает основания надеяться на возможность использования ПОАК при тромбозе левого желудочка.

Однако первое рандомизированное исследование, посвященное изучению дабигатрана с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с тромбозом левого желудочка, потерпело неудачу и было досрочно прекращено по соображениям безопасности [71]. Исследования изучения эффективности апиксабана (ClinicalTrials.gov identifiers: NCT02982590) и ривароксабана (ClinicalTrials.gov identifiers: NCT03764241 и ClinicalTrials.gov identifiers: NCT03926780) по сравнению с терапией варфарином под контролем МНО в лечении тромбоза левого желудочка продолжаются, и их результаты будут, несомненно, интересны.

Таким образом, настоящие рекомендации говорят о возможности назначения только антагонистов витамина К у больных с тромбозом левого желудочка. Тем не менее продолжают исследования эффективности апиксабана и ривароксабана у данной категории больных, однако результатов их в настоящее время нет.

ТРОМБОЗ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА

В большинстве случаев тромбоз полости правого желудочка является составляющим процесса развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), когда фрагменты тромба свободно располагаются в правых отделах сердца [72–78]. Вместе с тем известны единичные наблюдения изолированного тромбоза у больных с аритмогенной дисплазией правого желудочка и тромбоза правого желудочка, ассоциированного с имплантируемыми устройствами (электроды ЭКС, катетеры) [79–85]. Подвижные тромбы в полости правого желудочка, визуализируемые с помощью трансторакальной эхокардиографии, ЧПЭхоКГ или мультиспиральной компьютерной томографии, выявляются менее чем у 4% в общей популяции больных с ТЭЛА, достигая 18% среди больных с субмассивной и массивной ТЭЛА [72–74]. При этом наличие подвижных тромботических масс в правых отделах сердца ассоциировано с высокой летальностью, особенно при наличии признаков дисфункции правого желудочка [73, 86–87].

Принципы лечения больных с ТЭЛА, независимо от выявления или отсутствия тромботических масс в правых отделах сердца, основаны на стратификации риска смерти в ближайшие 30 дней [4]. Антикоагулянтная терапия является базовой лечебной стратегией при ТЭЛА без гипотонии и шока, показана всем пациентам при отсутствии противопоказаний, при этом указанной категории больных можно назначать сразу ПОАК. Таким образом, отдельных рекомендаций, касающихся лечения тромбоза правых отделов в рамках ТЭЛА, нет. Эффективность антикоагулянтной терапии крайне высока, тем не менее доступны данные клинических наблюдений, когда она неэффективна и методом выбора становится хирургическое лечение [75, 78].

Расширение возможностей инвазивной аритмологии увеличивает число пациентов с имплантируемыми устройствами. По некоторым данным, тромбоз электрода ЭКС возникает в среднем в 5% случаев (0,5 до 9%), при этом

симптомная ТЭЛА, документированно связанная с имплантацией устройств, возникает крайне редко [85]. В настоящее время нет данных о необходимости рутинной профилактики тромбоза электрода вне специальных показаний. В случае возникновения тромбоза правых отделов сердца, ассоциированного с электродом, показана антикоагулянтная терапия как минимум на 3 месяца, если нет показаний для более длительного лечения. В том случае если тромбоз возник на фоне антикоагулянтной терапии, позиция экспертов не столь однозначна. С одной стороны, нет четких данных о необходимости смены антикоагулянта, с другой стороны, пациентов с повторными венозными тромбоэмболическими осложнениями на фоне адекватной пероральной антикоагулянтной терапии целесообразно перевести на низкомолекулярный гепарин, хотя бы временно. Что касается пациентов с повторными тромбозами на фоне гепаринотерапии, разумно рассмотреть вопрос об увеличении дозы гепаринов [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препаратами для лечения внутрисердечного тромбоза и профилактики тромбоэмболических осложнений являются антикоагулянты. Данные исследований, послужившие доказательной базой использования пероральных антикоагулянтов, нашли отражение в позиции современных рекомендаций о выборе в пользу прямых оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий, пациентов, перенесших венозные тромбоэмболические осложнения, тогда как антагонисты витамина К остаются единственно разрешенными для больных со средним и тяжелым митральным стенозом, механическим искусственным клапаном сердца и при выявлении тромбоза левого желудочка.

Поступила/Received 29.04.2020

Поступила после рецензирования/Revised 15.05.2020

Принята в печать/Accepted 18.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- Streiff M.B., Agnelli G., Connors J.M., Crowther M., Eichinger S., Lopes R. et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):32–67. doi: 10.1007/s11239-015-1317-0.
- Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983–988. doi: 10.1161/01.str.22.8.983.
- Murray C.J., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet.* 1997;349(9061):1269–1276. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07493-4.
- Атьков О.Ю., Атауллаханова Д.М., Быкова Е.С. Возможности чреспищеводной эхокардиографии в диагностике тромбоза ушка левого предсердия при мерцательной аритмии. *Кардиология.* 1999;39(12):58–63. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=39225>.
- Safavi-Naeini P., Rasekh A. Thromboembolism in Atrial Fibrillation: Role of the Left Atrial Appendage. *Card Electrophysiol Clin.* 2020;12(1):13–20. doi: 10.1016/j.ccep.2019.11.003.
- Shirani J., Alaeddini J. Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation; Implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by Transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Pathol.* 2000;9(2):95–101. doi: 10.1016/s1054-8807(00)00030-2.
- Bankl H.C., Radaszkiewicz T., Klappacher G.W., Glogar D., Sperr W.R., Grossschmidt K. et al. Increase and redistribution of cardiac mast cells in auricular thrombosis. Possible role of kitligand. *Circulation.* 1995;91(2):275–283. doi: 10.1161/01.cir.91.2.275.
- Mondillo S., Sabatini L., Agricola E., Ammaturo T., Guerrini F., Barbati R. et al. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endotelian dysfunction in patients with lone chronic non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2000;75(2–3):227–232. doi: 10.1016/s0167-5273(00)00336-3.
- Shimizu H., Murakami Y., Inoue S., Ohta Y., Nakamura K., Katoh H. et al. High plasma brain natriuretic polypeptide level as a marker of risk for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke.* 2002;33(4):1005–1010. doi: 10.1161/hs0402.105657.
- Goldman M.E., Pearce L.A., Hart R.G., Zabalgoitia M., Asinger R.W., Safford R., Halperin J.L. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(12):1080–1087. doi: 10.1016/s0894-7317(99)70105-7.
- Asinger R.W., Koehler J., Pearce L.A., Zabalgoitia M., Blackshear J.L., Fenster P.E. et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II. Dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(12):1088–1096. doi: 10.1016/s0894-7317(99)70106-9.
- Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. М.; 1999.
- Kistler J.P., Singer D.E., Millenson M.M., Bauer K.A., Gress D.R., Barzegar S. et al. Effect of low-intensity warfarin anticoagulation on level of activity of the hemostatic system in patients with atrial fibrillation BAATAF Investigators. *Stroke.* 1993;24(9):1360–1365. doi: 10.1161/01.str.24.9.1360.
- Leung D.Y., Davidson P.M., Cranney G.B., Walsh W.F. Thromboembolic risks of left atrial thrombus detected by transesophageal echocardiogram. *Am J Cardiol.* 1997;79(5):626–629. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00828-4.
- Manning W.J., Silverman D.I., Keighley C.S., Oettgen P., Douglas P.S. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(6):1354–1361. doi: 10.1016/0735-1097(94)00560-D.
- Stollberger C., Chnupa P., Kronik G., Bachl C., Brainin M., Schneider B., Slany J. Embolism in left-atrial thrombi (ELAT Study): are spontaneous echo con-

- trast thrombi in the left atrium appendage and size of the left atrial appendage predictors of possible embolisms? *Wien Med Wochenschr.* 1997;147(2):46–51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9139472>.
20. Klein A.L., Grimm R.A., Black I.W., Leung D.Y., Chung M.K., Vaughn S.E. et al. Cardioversion guided by Transesophageal echocardiography: the ACUTE Pilot Study. A randomized, controlled trial. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography. *Ann Intern Med.* 1997;126(3):200–209. doi: 10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00004.
 21. Alli O., Asirvatham S., Holmes D.R. Jr. Strategies to incorporate left atrial appendage occlusion into clinical practice. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(21):2337–2344. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.564.
 22. Chen J., Zhang H., Zhu D., Wang Y., Bjanju S., Liao M. Cardiac MRI for detecting left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation: Meta-analysis and systematic review. *Herz.* 2019;44(5):390–397. doi: 10.1007/s00059-017-4676-9.
 23. Pathan F., Hecht H., Narula J., Marwick T.H. Roles of Transesophageal Echocardiography and Cardiac Computed Tomography for Evaluation of Left Atrial Thrombus and Associated Pathology. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2018;11(4):616–627. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.12.019.
 24. Kimura M., Wasaki Y., Ogawa H., Nakatsuka M., Wakeyama T., Iwami T. et al. Effect of low-intensity warfarin therapy on left atrial thrombus resolution in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a transesophageal echocardiographic study. *Jpn Circ J.* 2001;65(4):271–274. doi: 10.1253/jcj.65.271.
 25. Голицын С.П., Атьков О.Ю., Быкова Е.С. Возможности и роль чреспищеводной эхокардиографии в решении вопросов лечения больных с мерцательной аритмией. *Терапевтический архив.* 2001;73(8):77–80. Режим доступа: <http://eport.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=63720>.
 26. Зотова И.В., Исаева М.Ю., Алехин М.Н., Сидоренко Б.А., Затеищikov Д.А. Оценка риска тромбоэмболий при мерцательной аритмии: современное состояние проблемы. *Атеротромбоз.* 2013;(1):21–32. doi: 10.21518/2307-1109-2013-1-21-32.
 27. Зотова И.В., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Механизмы развития тромбоэмболических осложнений у больных с мерцательной аритмией. *Кардиология.* 2013;53(3):24–31.
 28. Stoddard M.F., Dawkins P.R., Prince C.R., Longaker R.A. Transesophageal echocardiographic guidance of cardioversion in patients with atrial fibrillation. *AM Heart J.* 1995;129(6):1204–1215. doi: 10.1016/0002-8703(95)90405-0.
 29. Гронтовская А.В., Боровков Н.Н., Аминова Н.В. Артериальная гипертензия как фактор риска внутрисердечного тромбоза у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. *Клиническая медицина.* 2016;94(6):433–438. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/clinicalmedicine/view/journal/2016/issue-6/999-arterialnaya-gipertenziya-kak-faktor-riska-vnutripredserdnogo-tromboza-u-bolnyh-s-fibrillyaciy-predserdny-neklapannoy-etologii/>
 30. Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Длительная терапия непрямими антикоагулянтами у больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца (проспективное наблюдение). Часть I. влияние 12-месячной терапии аценокумаролом на уровень Д-димера, частоту тромбоза и параметры гемодинамики в ушке левого предсердия. *Кардиология.* 2004;44(6):19–25.
 31. Yamaji K., Fujimoto S., Yutani C., Hashimoto T., Nakamura S. Is the site of thrombus formation in the left atrial appendage associated with the risk of cerebral embolism? *Cardiology.* 2002;97(2):104–110. doi: 10.1159/000057681.
 32. Göldi T., Krisai P., Knecht S., Aeschbacher S., Spies F., Zeljkovic I. et al. Prevalence and Management of Atrial Thrombi in Patients With Atrial Fibrillation Before Pulmonary Vein Isolation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(12):1406–1414. doi: 10.1016/j.jacep.2019.09.003.
 33. Durmaz E., Karpuz M.H., Bilgehan K., Bilgehan K., Ikitimur B., Ozmen E. et al. Left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation and under oral anticoagulant therapy; 3-D transesophageal echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;5. doi: 10.1007/s10554-020-01811-x.
 34. Salemi A., De Micheli A., Aftab A., Elmously A., Chang R., Wong S.C., Worku B.M. Transcatheter aortic valve replacement in the setting of left atrial appendage thrombus. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(6):842–849. doi: 10.1093/icvts/ivy189.
 35. Palmer S., Child N., de Belder M.A., Muir D.F., Williams P. Left Atrial Appendage Thrombus in Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence, Clinical Impact, and the Role of Cardiac Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(2):176–184. doi: 10.1016/j.jcin.2016.10.043.
 36. Lenders G.D., Paelinck B.P., Wouters K., Claeys M.J., Rodrigus I.E., Van Herck P.L. et al. Transesophageal echocardiography for cardiac thromboembolic risk assessment in patients with severe, symptomatic aortic valve stenosis referred for potential transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2013;111(10):1470–1474. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.302.

37. Collins L.J., Silverman D.I., Douglas P.S., Manning WJ. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation: reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation*. 1995;92(2):160–163. doi: 10.1161/01.cir.92.2.160.
38. Scardi S., Mazzone C., Pandullo C., Goldstein D., Perkan A. A longitudinal study on left atrial thrombosis in patients with non-rheumatic atrial fibrillation treated with anticoagulants. *G Ital Cardiol*. 1997;27(10):1036–1043. Available at: <https://www.pubfacts.com/detail/9359051/A-longitudinal-study-on-left-atrial-thrombosis-in-patients-with-non-rheumatic-atrial-fibrillation-tr>.
39. Corrado G., Tadeo G., Beretta S., Tagliagambe L.M., Manzillo G.F., Spata M., Santarone M. Atrial thrombi resolution after prolonged anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 1999;115(1):140–143. doi: 10.1378/chest.115.1.140.
40. Hwang J.J., Kuan P., Tzou S.S., Fuh M.C., Cheng J.J., Lien W.P. Resolution of left atrial thrombi after anticoagulant therapy in patients with rheumatic mitral stenosis: report of four cases. *J Formos Med Assoc*. 1993;92(1):72–77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8099832>.
41. Jaber W.A., Prior D.L., Thamilarasan M., Grimm R.A., Thomas J.D., Klein A.L., Asher C.R. Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: a transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J*. 2000;140(1):150–156. doi: 10.1067/mhj.2000.106648.
42. Akdeniz B., Türker S., Öztürk V., Badak O., Okan T., Aslan O. et al. Cardioversion under the guidance of transesophageal echocardiography in persistent atrial fibrillation: results with low molecular weight heparin. *Int J Cardiol*. 2005;98(1):49–55. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.10.019.
43. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F., Cappato R., Ling Meng I., Kirsch B. et al. Rationale and design of a study exploring the efficacy of once-daily oral rivaroxaban (X-TRA) on the outcome of left atrial/left atrial appendage thrombus in nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2015;169(4):464–471.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.020.
44. Fleddermann A., Eckert R., Muskala P., Hayes C., Magalski A., Main M.L. et al. Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulant Drugs in Treatment of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019;123(1):57–62. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.026.
45. Kawakami T., Kobayakawa H., Ohno H., Tanaka N., Ishihara H. Resolution of left atrial appendage thrombus with apixaban. *Thromb J*. 2013;11(1):26. doi: 10.1186/1477-9560-11-26.
46. Miwa Y., Minamishima T., Sato T., Sakata K., Yoshino H., Soejima K. Resolution of a warfarin and dabigatran-resistant left atrial appendage thrombus with apixaban. *J Arrhythm*. 2016;32(3):233–235. doi: 10.1016/j.joa.2016.01.009.
47. Santangelo G., Ielasi A., Antonio Scopelliti P., Pattarino F., Tespili M. Apixaban-Induced Resolution of A Massive Left Atrial and Appendage Thrombosis in a Very Elderly Patient. *J Atr Fibrillation*. 2016;9(4):1509. doi: 10.4022/jafib.1509.
48. Watanabe T., Shinoda Y., Ikeoka K., Minamisaka T., Fukuoka H., Inui H., Hoshida S. Dabigatran Therapy Resulting in the Resolution of Rivaroxaban-resistant Left Atrial Appendage Thrombi in Patients with Atrial Fibrillation. *Intern Med*. 2017;56(15):1977–1980. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8508.
49. Vidal A., Vanerio G. Dabigatran and left atrial appendage thrombus. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34:545–547. doi: 10.1007/s11239-012-0747-1.
50. Lin C., Quan J., Bao Y., Hua W., Ke M., Zhang N. et al. Outcome of non-vitamin K oral anticoagulants in the treatment of left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(3):658–663. doi: 10.1111/jce.14365.
51. Hammerstingl C., Pötzsch B., Nickenig G. Resolution of giant left atrial appendage thrombus with rivaroxaban. *Thromb Haemost*. 2013;109(04):583–584. doi: 10.1160/TH12-11-0821.
52. Takasugi J., Yamagami H., Okata T., Toyoda K., Nagatsuka K. Dissolution of the left atrial appendage thrombus with rivaroxaban therapy. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(4):322–323. doi: 10.1159/000354315.
53. Uda Y., Phan T.D., Kistler P.M. Persistent left atrial thrombus on treatment with rivaroxaban and subsequent resolution after warfarin therapy. *Intern Med J*. 2016;46(7):855–856. doi: 10.1111/imj.13089.
54. Ferner M., Wachtlin D., Konrad T., Deuster O., Meinehtz T., von Bardeleben S. et al. Rationale and design of the RE-LATED AF-AFNET 7 trial: REsolution of Left atrial-Appendage Thrombus-Effects of Dabigatran in patients with Atrial Fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(1):29–36. doi: 10.1007/s00392-015-0883-7.
55. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F., Cappato R., Meng I.L., Kirsch B. et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2016;178:126–134. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.007.
56. Bulluck H., Chan M.H.H., Paradies V., Yellon R.L., Ho H.H., Chan M.Y. et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular mag-

- netic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):72. doi: 10.1186/s12968-018-0494-3.
57. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
 58. O’Gara P., Kushner F., Ascheim D., Casey D.E. Jr., Chung M.K., de Lemos J.A. et al. 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. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
 59. Kaya A., Hayıroğlu M.I., Keskin M., Tekkeşin A.İ., Alper A.T. Resolution of left ventricular thrombus with apixaban in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2016;44(4):335–337. doi: 10.5543/tkd.2015.68054.
 60. Seecheran R., Seecheran V., Persad S., Seecheran N.A. Rivaroxaban as an antithrombotic agent in a patient with ST-segment elevation myocardial infarction and left ventricular thrombus: a case report. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017;5(1):2324709617697991. doi: 10.1177/2324709617697991.
 61. Nagamoto Y., Shiomi T., Matsuura T., Okahara A., Takegami K., Mine D. et al. Resolution of left ventricular thrombus by the thrombolytic action of dabigatran. *Heart Vessels*. 2014;29(4):560–562. doi: 10.1007/s00380-013-0403-5.
 62. Padilla Pérez M., Salas Bravo D., Garcelán Trigo J.A., Vazquez Ruiz de Castroviejo E., Torres Llergo J., Lozano Cabezas C., Fernández Guerrero J.C. Resolution of left ventricular thrombus by rivaroxaban. *Future Cardiol*. 2014;10(3):333–336. doi: 10.2217/fca.14.12.
 63. Mano Y., Koide K., Sukegawa H., Kodaira M., Ohki T. Successful resolution of left ventricular thrombus with apixaban treatment following acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2016;31(1):118–123. doi: 10.1007/s00380-014-0562-z.
 64. Nakasuka K., Ito S., Noda T., Hasuo T., Sekimoto S., Ohmori H. et al. Resolution of left ventricular thrombus secondary to tachycardia-induced heart failure with rivaroxaban. *Case Rep Med*. 2014;2014:814524. doi: 10.1155/2014/814524.
 65. Makrides C.A. Resolution of left ventricular postinfarction thrombi in patients undergoing percutaneous coronary intervention using rivaroxaban in addition to dual antiplatelet therapy. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016217843. doi: 10.1136/bcr-2016-217843.
 66. Degheim G., Berry A., Zughaib M. Offlabel use of direct oral anticoagulants for left ventricular thrombus. Is it appropriate? *Am J Cardiovasc Dis*. 2017;7(5):98–101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29181265>.
 67. Fleddermann A., Hayes C., Magalski A., Main M.L. Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulants in Treatment of Left Ventricular Thrombus. *Am J Cardiol*. 2019;124(3):367–372. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.05.009.
 68. Tomasoni D., Sciatti E., Bonelli A., Vizzardì E., Metra M. Direct oral anticoagulants for the treatment of left ventricular thrombus - a new indication? A meta-summary of case reports DOACs in left ventricular thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020. doi: 10.1097/FJC.0000000000000826.
 69. Zannad F., Anker S.D., Byrø W.M., Cleland J.G.F., Fu M., Gheorghiade M. et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1332–1342. doi: 10.1056/NEJMoa1808848.
 70. Mehra M.R., Vaduganathan M., Fu M., Ferreira J.P., Anker S.D., Cleland J.G.F. et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *European Heart Journal*. 2019;40(44):3593–3602. doi: 10.1093/eurheartj/ehz427.
 71. Andreas M., Moayedifar R., Wieselthaler G., Wolzt M., Riebandt J., Haberl T. et al. Increased thromboembolic events with dabigatran compared with vitamin K antagonism in left ventricular assist device patients: a randomized controlled pilot trial. *Circ Heart Fail*. 2017;10(5):e003709. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003709.
 72. Casazza F., Becattini C., Guglielmelli E., Floriani I., Morrone V., Caponi C. et al. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thromb Haemost*. 2014;111(1):53–57. doi: 10.1160/TH13-04-0303.

73. Torbicki A., Galie´ N., Covezzoli A., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z.; Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(12):2245–2251. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00479-0.
74. Casazza F., Bongarzone A., Centonze F., Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1997;79(10):1433–1435. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00162-8.
75. Rai M.P., Herzallah K., Alratroot A., Laird-Fick H. The dilemma in the management of haemodynamically stable pulmonary embolism with right heart thrombus. *BMJ Case Rep.* 2019;12(7). pii: e229162. doi: 10.1136/bcr-2018-229162.
76. Kukla P., McIntyre W.F., Koracevic G., Kutlesic-Kurtovic D., Fijorek K., Atanaskovic V. et al. Relation of atrial fibrillation and right-sided cardiac thrombus to outcomes in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2015;115(6):825–830. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.049.
77. Satiroglu O., Durakoğlu M.E., Uğurlu Y., Sahin I., Doğan S., Ergül E. et al. Successful thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator in cases of severe pulmonary embolism with mobile thrombi in the right atrium. *Interv Med Appl Sci.* 2014;6(2):89–92. doi: 10.1556/IMAS.6.2014.2.6.
78. Кривошеева Е.Н., Комаров А.Л., Шахнович Р.М., Федотенков И.С., Панченко Е.П. Клинический разбор пациента с антифосфолипидным синдромом и субмассивной тромбоэмболией легочной артерии. *Атеротромбоз.* 2018;(1):76–87. doi: 10.21518/2307-1109-2018-1-76-87.
79. Akdis D., Chen K., Saguner A.M., Stämpfli S.F., Chen X., Chen L. et al. Clinical Characteristics of Patients with a Right Ventricular Thrombus in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Thromb Haemost.* 2019;119(8):1373–1378. doi: 10.1055/s-0039-1688829.
80. Nakano M., Yamaguchi Y., Kutsuzawa D., Kumagai K. Rapidly formed right ventricular thrombus detected by intracardiac echocardiography before catheter ablation in a case of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *HeartRhythm Case Rep.* 2015;1(5):384–385. doi: 10.1016/j.hrcr.2015.04.004.
81. Ito K., Iwasaki Y.K., Fujimoto Y., Oka E., Takahashi K., Tsuboi I. et al. Massive Right Atrial Thrombus Formation Followed by an Atrial Flutter with 1:1 Atrioventricular Conduction in a Patient with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Intern Med.* 2016;55(16):2213–2217. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5520.
82. Wei F., Fangang W., Jiangli H., Zhaoping L., Lijun G., Wei G. Recurrent intraventricular thrombus following myocardial infarction. *International Journal of Cardiology.* 2015;181:315–316. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.151.
83. Javanshir E., Sadat-Ebrahimi S.R., Parvizi R., Toufan M., Sate H. Giant mass but small symptoms; huge thrombosis in the right atrium originating from the superior vena cava and protruding to the right ventricle: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):312. doi: 10.1186/s13256-019-2240-3.
84. Kavalierchik V., Stöbe S., Hagedorff A., Augustyniak J., Staudt A. Right Atrial Thrombus Formation as Complications in the Presence of Hemodialysis Catheter and Central Venous Catheter. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019;144(19):1349–1353. doi: 10.1055/a-0891-4955.
85. Korkeila P., Mustonen P., Koistinen J., Nyman K., Ylitalo A., Karjalainen P. et al. Clinical and laboratory risk factors of thrombotic complications after pacemaker implantation: a prospective study. *Eurpace.* 2010;12(6):817–824. doi: 10.1093/europace/euq075.
86. Koć M., Kostrubiec M., Elikowski W., Meneveau N., Lankeit M., Grifoni S. et al. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J.* 2016;47(3):869–875. doi: 10.1183/13993003.00819-2015.
87. Barrios D., Rosa-Salazar V., Jimenez D., Morillo R., Muriel A., Del Toro J. et al. RIETE investigators. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1377–1385. doi: 10.1183/13993003.01044-2016.

REFERENCES

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA)

- of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
 4. Streiff M.B., Agnelli G., Connors J.M., Crowther M., Eichinger S., Lopes R. et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):32–67. doi: 10.1007/s11239-015-1317-0.
 5. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–988. doi: 10.1161/01.str.22.8.983.
 6. Murray C.J., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349(9061):1269–1276. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07493-4.
 7. Atkov O.YU., Ataullakhanova D.M., Bykova E.S. Possibilities of transesophageal echocardiography in diagnostics of left atrial thrombosis in atrial fibrillation. *Kardiologiya = Kardiologiya*. 1999;39(12):58–63. (In Russ.) Available at: <http://eport.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=39225>.
 8. Safavi-Naeini P., Rasekh A. Thromboembolism in Atrial Fibrillation: Role of the Left Atrial Appendage. *Card Electrophysiol Clin*. 2020;12(1):13–20. doi: 10.1016/j.ccep.2019.11.003.
 9. Shirani J., Alaeddini J. Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation; Implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by Transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Pathol*. 2000;9(2):95–101. doi: 10.1016/s1054-8807(00)00030-2.
 10. Bankl H.C., Radaszkiewicz T., Klappacher G.W., Glogar D., Sperr W.R., Grossschmidt K. et al. Increase and redistribution of cardiac mast cells in auricular thrombosis. Possible role of kit ligand. *Circulation*. 1995;91(2):275–283. doi: 10.1161/01.cir.91.2.275.
 11. Mondillo S., Sabatini L., Agricola E., Ammaturo T., Guerrini F., Barbati R. et al. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone chronic non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2000;75(2–3):227–232. doi: 10.1016/s0167-5273(00)00336-3.
 12. Shimizu H., Murakami Y., Inoue S., Ohta Y., Nakamura K., Katoh H. et al. High plasma brain natriuretic peptide level as a marker of risk for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2002;33(4):1005–1010. doi: 10.1161/hs0402.105657.
 13. Goldman M.E., Pearce L.A., Hart R.G., Zabalgoitia M., Asinger R.W., Safford R., Halperin J.L. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12(12):1080–1087. doi: 10.1016/s0894-7317(99)70105-7.
 14. Asinger R.W., Koehler J., Pearce L.A., Zabalgoitia M., Blackshear J.L., Fenster P.E. et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II. Dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12(12):1088–1096. doi: 10.1016/s0894-7317(99)70106-9.
 15. Panchenko E.P., Dobrovolskiy A.B. *Thromboses in cardiology*. Moscow; 1999. (In Russ.)
 16. Kistler J.P., Singer D.E., Millenson M.M., Bauer K.A., Gress D.R., Barzegar S. et al. Effect of low-intensity warfarin anticoagulation on level of activity of the hemostatic system in patients with atrial fibrillation. BAATAF Investigators. *Stroke*. 1993;24(9):1360–1365. doi: 10.1161/01.str.24.9.1360.
 17. Leung D.Y., Davidson P.M., Cranney G.B., Walsh W.F. Thromboembolic risks of left atrial thrombus detected by transesophageal echocardiogram. *Am J Cardiol*. 1997;79(5):626–629. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00828-4.
 18. Manning W.J., Silverman D.I., Keighley C.S., Oettgen P., Douglas P.S. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(6):1354–1361. doi: 10.1016/0735-1097(94)00560-D.
 19. Stollberger C., Chnupa P., Kronik G., Bachl C., Brainin M., Schneider B., Slany J. Embolism in left atrial thrombi (ELAT Study): are spontaneous echo contrast, thrombi in the left atrium appendage and size of the left atrial appendage predictors of possible embolisms? *Wien Med Wochenschr*. 1997;147(2):46–51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9139472>.
 20. Klein A.L., Grimm R.A., Black I.W., Leung D.Y., Chung M.K., Vaughn S.E. et al. Cardioversion guided by Transesophageal echocardiography: the ACUTE Pilot Study. A randomized, controlled trial. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography. *Ann Intern Med*. 1997;126(3):200–209. doi: 10.7326/0003-4819-126-3-199702010-00004.
 21. Ali O., Asirvatham S., Holmes D.R. Jr. Strategies to incorporate left atrial appendage occlusion into clinical practice. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(21):2337–2344. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.564.
 22. Chen J., Zhang H., Zhu D., Wang Y., Byanju S., Liao M. Cardiac MRI for detecting left atrial/left atrial

- appendage thrombus in patients with atrial fibrillation: Meta-analysis and systematic review. *Herz*. 2019;44(5):390–397. doi: 10.1007/s00059-017-4676-9.
23. Pathan F., Hecht H., Narula J., Marwick T.H. Roles of Transesophageal Echocardiography and Cardiac Computed Tomography for Evaluation of Left Atrial Thrombus and Associated Pathology. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(4):616–627. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.12.019.
24. Kimura M., Wasaki Y., Ogawa H., Nakatsuka M., Wakeyama T., Iwami T. et al. Effect of low-intensity warfarin therapy on left atrial thrombus resolution in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a transesophageal echocardiographic study. *Jpn Circ J*. 2001;65(4):271–274. doi: 10.1253/jcj.65.271.
25. Golitsyn S.P., Atkov O.YU., Bykova E.S. Possibilities and significance of transesophageal echocardiography in treatment of patients with atrial fibrillation. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2001;73(8):77–80. (In Russ.) Available at: <http://eport.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=63720>.
26. Zotova I.V., Tsayeva M.YU., Alekhin M.N., Sidorenko B.A., Zateyshchikov D.A. Risk assessment of thromboembolism in atrial fibrillation: current status of the problem. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2013;(1):21–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2013-1-21-32.
27. Zotova I.V., Zateyshchikov D.A., Sidorenko B.A. Mechanisms of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. *Kardiologiya = Kardiologia*. 2013;53(3):24–31. (In Russ.)
28. Stoddard M.F., Dawkins P.R., Prince C.R., Longaker R.A. Transesophageal echocardiographic guidance of cardioversion in patients with atrial fibrillation. *AM Heart J*. 1995;129(6):1204–1215. doi: 10.1016/0002-8703(95)90405-0.
29. Grontkovskaya A.V., Borovkov N.N., Amineva N.V. Arterial hypertension as a risk factor of intra-atrial thrombosis in patients with atrial fibrillation of non-valvular etiology. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;94(6):433–438. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journalsview/clinicalmedicine/view/journal/2016/issue-6/999-arterial-naya-gipertenziya-kak-faktor-riska-vnutripredserdnogo-tromboza-u-bol-nyh-s-fibrillyaciy-predserdij-neklapanoy-etologii/>
30. Kropacheva E.S., Panchenko E.P., Dobrovolskiy A.B. Prolonged therapy with indirect anticoagulants in patients with atrial fibrillation with no damage to heart valves (prospective observation). Part I. Effect of 12-month therapy with acenocumarol on D-dimer level, thrombosis frequency and hemodynamic parameters in the left atrial appendage. *Kardiologiya = Kardiologia*. 2004;44(6):19–25. (In Russ.)
31. Yamaji K., Fujimoto S., Yutani C., Hashimoto T., Nakamura S. Is the site of thrombus formation in the left atrial appendage associated with the risk of cerebral embolism? *Cardiology*. 2002;97(2):104–110. doi: 10.1159/000057681.
32. Göldi T., Krisai P., Knecht S., Aeschbacher S., Spies F., Zeljkovic I. et al. Prevalence and Management of Atrial Thrombi in Patients With Atrial Fibrillation Before Pulmonary Vein Isolation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(12):1406–1414. doi: 10.1016/j.jacep.2019.09.003.
33. Durmaz E., Karpuz M.H., Bilgehan K., Bilgehan K., Ikitimur B., Ozmen E. et al. Left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation and under oral anticoagulant therapy: 3-D transesophageal echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;5. doi: 10.1007/s10554-020-01811-x.
34. Salemi A., De Micheli A., Aftab A., Elmously A., Chang R., Wong S.C., Worku B.M. Transcatheter aortic valve replacement in the setting of left atrial appendage thrombus. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;27(6):842–849. doi: 10.1093/icvts/ivy189.
35. Palmer S., Child N., de Belder M.A., Muir D.F., Williams P. Left Atrial Appendage Thrombus in Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence, Clinical Impact, and the Role of Cardiac Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(2):176–184.
36. Lenders G.D., Paelinck B.P., Wouters K., Claeys M.J., Rodrigus I.E., Van Herck P.L. et al. Transesophageal echocardiography for cardiac thromboembolic risk assessment in patients with severe, symptomatic aortic valve stenosis referred for potential transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1470–1474. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.302.
37. Collins L.J., Silverman D.I., Douglas P.S., Manning W.J. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation: reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation*. 1995;92(2):160–163. doi: 10.1161/01.cir.92.2.160.
38. Scardi S., Mazzone C., Pandullo C., Goldstein D., Perkan A. Longitudinal study on left atrial thrombosis in patients with non-rheumatic atrial fibrillation treated with anticoagulants. *G Ital Cardiol*. 1997;27(10):1036–1043. Available at: <https://www.pubfacts.com/detail/9359051/A-longitudinal-study-on-left-atrial-thrombosis-in-patients-with-non-rheumatic-atrial-fibrillation-tr>.
39. Corrado G., Tadeo G., Beretta S., Tagliagambe L.M., Manzillo G.F., Spata M., Santarone M. Atrial thrombi resolution after prolonged anticoagulation in patients

- with atrial fibrillation. *Chest*. 1999;115(1):140–143. doi: 10.1378/chest.115.1.140.
40. Hwang J.J., Kuan P., Tzou S.S., Fuh M.C., Cheng J.J., Lien W.P. Resolution of left atrial thrombi after anticoagulant therapy in patients with rheumatic mitral stenosis: report of four cases. *J Formos Med Assoc*. 1993;92(1):72–77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8099832>.
 41. Jaber W.A., Prior D.L., Thamilarasan M., Grimm R.A., Thomas J.D., Klein A.L., Asher C.R. Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: a transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J*. 2000;140(1):150–156. doi: 10.1067/mhj.2000.106648.
 42. Akdeniz B., Türker S., Öztürk V., Badak O., Okan T., Aslan O. et al. Cardioversion under the guidance of transesophageal echocardiography in persistent atrial fibrillation: results with low molecular weight heparin. *Int J Cardiol*. 2005;98(1):49–55. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.10.019.
 43. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F., Cappato R., Ling Meng I., Kirsch B. et al. Rationale and design of a study exploring the efficacy of once-daily oral rivaroxaban (X-TRA) on the outcome of left atrial/left atrial appendage thrombus in nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2015;169(4):464–471.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.020.
 44. Fleddermann A., Eckert R., Muskala P., Hayes C., Magalski A., Main M.L. et al. Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulant Drugs in Treatment of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019;123(1):57–62. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.026.
 45. Kawakami T., Kobayakawa H., Ohno H., Tanaka N., Ishihara H. Resolution of left atrial appendage thrombus with apixaban. *Thromb J*. 2013;11(1):26. doi: 10.1186/1477-9560-11-26.
 46. Miwa Y., Minamishima T., Sato T., Sakata K., Yoshino H., Soejima K. Resolution of a warfarin and dabigatran-resistant left atrial appendage thrombus with apixaban. *J Arrhythm*. 2016;32(3):233–235. doi: 10.1016/j.joa.2016.01.009.
 47. Santangelo G., Ielasi A., Antonio Scopelliti P., Pattarino F., Tespili M. Apixaban-Induced Resolution of A Massive Left Atrial and Appendage Thrombosis in a Very Elderly Patient. *J Atr Fibrillation*. 2016;9(4):1509. doi: 10.4022/jafib.1509.
 48. Watanabe T., Shinoda Y., Ikeoka K., Minamisaka T., Fukuoka H., Inui H., Hoshida S. Dabigatran Therapy Resulting in the Resolution of Rivaroxaban-resistant Left Atrial Appendage Thrombi in Patients with Atrial Fibrillation. *Intern Med*. 2017;56(15):1977–1980. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8508.
 49. Vidal A., Vanerio G. Dabigatran and left atrial appendage thrombus. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34:545–547. doi: 10.1007/s11239-012-0747-1.
 50. Lin C., Quan J., Bao Y., Hua W., Ke M., Zhang N. et al. Outcome of non-vitamin K oral anticoagulants in the treatment of left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(3):658–663. doi: 10.1111/jce.14365.
 51. Hammerstingl C., Pötzsch B., Nickenig G. Resolution of giant left atrial appendage thrombus with rivaroxaban. *Thromb Haemost*. 2013;109(04):583–584. doi: 10.1160/TH12-11-0821.
 52. Takasugi J., Yamagami H., Okata T., Toyoda K., Nagatsuka K. Dissolution of the left atrial appendage thrombus with rivaroxaban therapy. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(4):322–323. doi: 10.1159/000354315.
 53. Uda Y., Phan T.D., Kistler P.M. Persistent left atrial thrombus on treatment with rivaroxaban and subsequent resolution after warfarin therapy. *Intern Med J*. 2016;46(7):855–856. doi: 10.1111/imj.13089.
 54. Ferner M., Wachtlin D., Konrad T., Deuster O., Meinehtz T., von Bardeleben S. et al. Rationale and design of the RE-LATED AF-AFNET 7 trial: REsolution of Left atrial-Appendage Thrombus-Effects of Dabigatran in patients with Atrial Fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(1):29–36. doi: 10.1007/s00392-015-0883-7.
 55. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F., Cappato R., Meng I.L., Kirsch B. et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J*. 2016;178:126–134. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.007.
 56. Bulluck H., Chan M.H.H., Paradies V., Yellon R.L., Ho H.H., Chan M.Y. et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):72. doi: 10.1186/s12968-018-0494-3.
 57. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

58. O'Gara P., Kushner F., Ascheim D., Casey D.E. Jr., Chung M.K., de Lemos J.A. et al. 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. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
59. Kaya A., Hayiroğlu M.I., Keskin M., Tekkeşin A.İ., Alper A.T. Resolution of left ventricular thrombus with apixaban in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2016;44(4):335–337. doi: 10.5543/tkda.2015.68054.
60. Seecheran R., Seecheran V., Persad S., Seecheran N.A. Rivaroxaban as an antithrombotic agent in a patient with ST-segment elevation myocardial infarction and left ventricular thrombus: a case report. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017;5(1):2324709617697991. doi: 10.1177/2324709617697991.
61. Nagamoto Y., Shiomi T., Matsuura T., Okahara A., Takegami K., Mine D. et al. Resolution of left ventricular thrombus by the thrombolytic action of dabigatran. *Heart Vessels*. 2014;29(4):560–562. doi: 10.1007/s00380-013-0403-5.
62. Padilla Pérez M., Salas Bravo D., Garcelán Trigo J.A., Vazquez Ruiz de Castroviejo E., Torres Llergo J., Lozano Cabezas C., Fernández Guerrero J.C. Resolution of left ventricular thrombus by rivaroxaban. *Future Cardiol*. 2014;10(3):333–336. doi: 10.2217/fca.14.12.
63. Mano Y., Koide K., Sukegawa H., Kodaira M., Ohki T. Successful resolution of left ventricular thrombus with apixaban treatment following acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2016;31(1):118–123. doi: 10.1007/s00380-014-0562-z.
64. Nakasuka K., Ito S., Noda T., Hasuo T., Sekimoto S., Ohmori H. et al. Resolution of left ventricular thrombus secondary to tachycardia-induced heart failure with rivaroxaban. *Case Rep Med*. 2014;2014:814524. doi: 10.1155/2014/814524.
65. Makrides C.A. Resolution of left ventricular postinfarction thrombi in patients undergoing percutaneous coronary intervention using rivaroxaban in addition to dual antiplatelet therapy. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016217843. doi: 10.1136/bcr-2016-217843.
66. Degheim G., Berry A., Zughaib M. Offlabel use of direct oral anticoagulants for left ventricular thrombus. Is it appropriate? *Am J Cardiovasc Dis*. 2017;7(5):98–101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29181265>.
67. Fleddermann A., Hayes C., Magalski A., Main M.L. Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulants in Treatment of Left Ventricular Thrombus. *Am J Cardiol*. 2019;124(3):367–372. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.05.009.
68. Tomasoni D., Sciatti E., Bonelli A., Vizzardi E., Metra M. Direct oral anticoagulants for the treatment of left ventricular thrombus - a new indication? A meta-summary of case reports DOACs in left ventricular thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020. doi: 10.1097/FJC.0000000000000826.
69. Zannad F., Anker S.D., Byra W.M., Cleland J.G.F., Fu M., Gheorghiade M. et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1332–1342. doi: 10.1056/NEJMoa1808848.
70. Mehra M.R., Vaduganathan M., Fu M., Ferreira J.P., Anker S.D., Cleland J.G.F. et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *European Heart Journal*. 2019;40(44):3593–3602. doi: 10.1093/eurheartj/ehz427.
71. Andreas M., Moayedifar R., Wieselthaler G., Wolzt M., Riebandt J., Haberl T. et al. Increased thromboembolic events with dabigatran compared with vitamin k antagonism in left ventricular assist device patients: a randomized controlled pilot trial. *Circ Heart Fail*. 2017;10(5):e003709. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003709.
72. Casazza F., Becattini C., Guglielmelli E., Florian I., Morrone V., Caponi C. et al. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thromb Haemost*. 2014;111(1):53–57. doi: 10.1160/TH13-04-0303.
73. Torbicki A., Galie N., Covezzoli A., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z.; Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2245–2251. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00479-0.
74. Casazza F., Bongarzone A., Centonze F., Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997;79(10):1433–1435. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00162-8.
75. Rai M.P., Herzallah K., Alratroot A., Laird-Fick H. The dilemma in the management of haemodynamically stable pulmonary embolism with right heart thrombus. *BMJ Case Rep*. 2019;12(7). pii: e229162. doi: 10.1136/bcr-2018-229162.
76. Kukla P., McIntyre W.F., Koracevic G., Kutlesic-Kurtovic D., Fijorek K., Atanaskovic V. et al. Relation of atrial fibrillation and right-sided cardiac thrombus to outcomes in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2015;115(6):825–830. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.049.

77. Satiroğlu O., Durakoğlugil M.E., Uğurlu Y., Sahin I., Doğan S., Ergül E. et al. Successful thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator in cases of severe pulmonary embolism with mobile thrombi in the right atrium. *Interv Med Appl Sci.* 2014;6(2):89–92. doi: 10.1556/IMAS.6.2014.2.6.
78. Krivosheeva E.N., Komarov A.L., Shakhnovich R.M., Fedotchenkov I.S., Panchenko E.P. Clinical analysis of a patient with antiphospholipid syndrome and sub-massive pulmonary embolism. *Aterotromboz = Atherothrombosis.* 2018;(1):76–87. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2018-1-76-87.
79. Akdis D., Chen K., Saguner A.M., Stämpfli S.F., Chen X., Chen L. et al. Clinical Characteristics of Patients with a Right Ventricular Thrombus in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Thromb Haemost.* 2019;119(8):1373–1378. doi: 10.1055/s-0039-1688829.
80. Nakano M., Yamaguchi Y., Kutsuzawa D., Kumagai K. Rapidly formed right ventricular thrombus detected by intracardiac echocardiography before catheter ablation in a case of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *HeartRhythm Case Rep.* 2015;1(5):384–385. doi: 10.1016/j.hrcr.2015.04.004.
81. Ito K., Iwasaki Y.K., Fujimoto Y., Oka E., Takahashi K., Tsuboi I. et al. Massive Right Atrial Thrombus Formation Followed by an Atrial Flutter with 1:1 Atrioventricular Conduction in a Patient with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Intern Med.* 2016;55(16):2213–2217. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5520.
82. Wei F., Fangang W., Jiangli H., Zhaoping L., Lijun G., Wei G. Recurrent intraventricular thrombus following myocardial infarction. *International Journal of Cardiology.* 2015;181:315–316. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.151.
83. Javanshir E., Sadat-Ebrahimi S.R., Parvizi R., Toufan M., Sate H. Giant mass but small symptoms; huge thrombosis in the right atrium originating from the superior vena cava and protruding to the right ventricle: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):312. doi: 10.1186/s13256-019-2240-3.
84. Kavalierchik V., Stöbe S., Hagendorff A., Augustyniak J., Staudt A. Right Atrial Thrombus Formation as Complications in the Presence of Hemodialysis Catheter and Central Venous Catheter. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019;144(19):1349–1353. doi: 10.1055/a-0891-4955.
85. Korkeila P., Mustonen P., Koistinen J., Nyman K., Ylitalo A., Karjalainen P. et al. Clinical and laboratory risk factors of thrombotic complications after pacemaker implantation: a prospective study. *Europace.* 2010;12(6):817–824. doi: 10.1093/europace/euq075.
86. Koć M., Kostrubiec M., Elikowski W., Meneveau N., Lankeit M., Grifoni S. et al. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J.* 2016;47(3):869–875. doi: 10.1183/13993003.00819-2015.
87. Barrios D., Rosa-Salazar V., Jimeñez D., Morillo R., Muriel A., Del Toro J. et al. RIETE investigators. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2016;48(5):1377–1385. doi: 10.1183/13993003.01044-2016.

Информация об авторе:

Кропачева Екатерина Станиславовна, к.м.н., отдел клинических проблем атеротромбоза, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; e-mail: KateKrab@list.ru

Information about the author:

Ekaterina S. Kropacheva, Cand. of Sci. (Med.), Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russia, 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: KateKrab@list.ru