

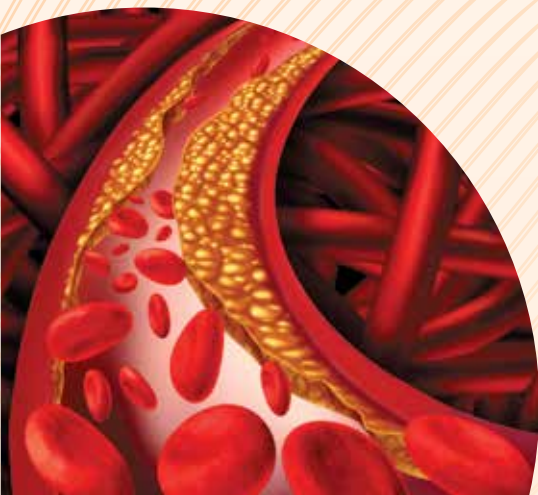
Том 12, №1, 2022 / Vol. 12, No. 1, 2022

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

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ATHEROTHROMBOSIS • ATEROTROMBOZ



РЕМЕДИУМ
группа

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ: WWW.NOAT.RU

АТЕРОТРОМБОЗ

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 НИИЦ кардиологии
(Москва, Россия)

Ответственный за выпуск: Ксения Кириллова

Ответственный секретарь: Мария 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:
105082, Россия, Москва, ул. Бакунинская,
д. 71, стр. 10
Тел./факс: +7(495) 780-34-25.
Для корреспонденции: 105082, Москва, а/я 8

Входит 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 ПИ № ФС77–50962
от 27 августа 2012 г.
Типография «ООО «ПОЛИГРАФИЯ»
190005, Россия, Санкт-Петербург,
ул. 4-я Красноармейская, д. 6а.
Дата выхода в свет: 31.05.2022.
Тираж: 12 000 экз.

©Атеротромбоз, 2022

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:

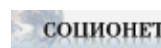
- повышение научной и практической квалификации врачей-кардиологов, терапевтов, неврологов и сердечно-сосудистых хирургов;
- обеспечение публикации результатов оригинальных исследований в области диагностики и лечения заболеваний, сопровождающихся развитием атеротромбоза;
- обмен практическим опытом 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. Явлов. С 2019 года главным редактором журнала является профессор Е.П. Панченко, заместителем – профессор И.С. Явлов.

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 тромбоземии», «Острый коронарный синдром», «Контроль антитромботической 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:

REMIEDIUM GROUP LLC
remedium@remedium.ru

Editor in Chief

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

Responsible to sign-off: *Ksenia Kirillova*

Responsible secretary: *Mariya Panarina*

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:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
Tel./fax: +7(495) 780-34-25.

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. Printing house "POLYGRAPHY" LLC 6a, 4th Krasnoarmeyская St., St Petersburg, 190005, Russia The Issue was sent to the printer: 31.05.2022. Circulation: 12,000 copies

©Atherothrombosis, 2022

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:



АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ATHEROTHROMBOSIS • ATEROTROMBOZ

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, НМИЦ терапии и профилактической медицины (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Аракелян Валерий Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургии артериальной патологии НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва, Россия)

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)

Матюшкин Андрей Валерьевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (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, руководитель Федерального медико-биологического агентства России (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 департамента 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 (HVTRP) 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)

Верейна 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)

Лазута Павел Сергеевич – к.м.н., заведующий 4-м кардиологическим отделением, НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

Мазуров Алексей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточной агрессии, 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 Центра лучевой диагностики, Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России (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. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Atherothrombosis Problems, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Deputy Editor in Chief

Igor S. Yavelov – Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Department of Fundamental and Clinical Problems of Thrombosis in Non-communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Editorial review board

Valeriy S. Arakelyan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery of Arterial Pathology, Bakulev National Research Center for Cardiovascular Surgery (Moscow, Russia)

Anatoly B. Dobrovolsky – Dr. 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. Sci. (Med.), Professor, Head of Angiology Department, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Valery V. Kukharchuk – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAS,

Chief Researcher, Deputy Head of Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Myasnikov Cardiology Institute, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Andrey V. Matyushkin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Surgery, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Vladimir A. Parfenov – Dr. 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. Sci. (Med.), Professor, Academician RAS, President of the Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons, President of the European Society for Vascular Surgery, Head of Vascular Surgery Department, Vishnevsky National Medical Research Center Surgery, Head of Clinical Angiology and Vascular Surgery Department, Russian Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia)
Veronika I. Skvortsova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAS, Head of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)
Sergey V. Shalaev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology and Cardiac Surgery and Emergency Medical Care Course, Tyumen State Medical University, Honoured Scientist of the Russian Federation, Chief Specialist-Cardiologist of Health Department 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 (HVTRP) and Associate Head of Cardiovascular Life Sciences Section at Brigham and Women's Hospital in Boston, Massachusetts, USA (USA)

Tatyana V. Vavilova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Center, Chief External Expert Ministry of Health of Russia (St Petersburg, Russia)

Natalya K. Vereina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair for Intermediate Level Therapy, South Ural State Medical University, Head of the City Department of Hemostasis Disorders (Chelyabinsk, Russia)

Dmitry A. Zateishnikov – Dr. 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 L. Komarov – Dr. 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. Sci. (Med.), Deputy Head of the Fourth Cardiology Department, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Alexey V. Mazurov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Cell Adhesion Laboratory, National Medical Research Center of Cardiology (Moscow, Russia)

Lyudmila P. Papayan – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Blood Coagulation Laboratory, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency (St Petersburg, Russia)

Valentin E. Sinitsyn – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Radiographic Diagnosis, Medical Rehabilitation Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Andrei V. Fonyakin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Cardioneurology, Scientific Center of Neurology RAS (Moscow, Russia)

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Гиляревский С.Р., Голшмид М.В.,
Бенделиани Н.Г., Кузьмина И.М.

Современные подходы к выбору
лекарственной формы ацетилсалициловой
кислоты в кардиологии..... 8

Миронова А.И., Кропачева Е.С.,
Добровольский А.Б., Титаева Е.В.,
Панченко Е.П.

Современные возможности и перспективы
в оценке антикоагулянтного эффекта
прямых оральных антикоагулянтов..... 20

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Шахматова О.О.

Современный взгляд
на антитромбоцитарную терапию
у пациентов с острым коронарным
синдромом..... 30

Явелов И.С.

Парентеральные антикоагулянты в лечении
острого коронарного синдрома: что говорят
современные клинические рекомендации ... 46

Куренков Д.А., Штин С.Р.,
Туаева Т.Т., Мачулина И.А.

Опыт применения комбинированной
антитромботической терапии у пациента
с острым коронарным синдромом
на фоне тяжелого течения
коронавирусной инфекции 60

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Аракелян В.С., Лысый Р.Н., Гаглоева А.С.

Влияние вовлеченности коронарного русла
на результаты оперативного лечения
пациентов с хронической ишемией нижних
конечностей..... 70

COVID-19

Панченко Е.П.

Выбор антикоагулянта у пациентов
с фибрилляцией предсердий,
возникшей в условиях COVID-19
(разбор клинического случая) 84

Сугралиев А.Б., Чирилло П.

COVID-19-вакциноиндуцированная иммунная
тромботическая тромбоцитопения 114

ВОПРОСЫ ГЕМОСТАЗА

Добровольский А.Б., Федоткина Ю.А.,
Титаева Е.В., Фролова О.О., Панченко Е.П.

Маркеры активации гемостаза и повреждения
эндотелия у пациентов с активным
онкологическим заболеванием 127

Васильев С.А., Горгидзе Л.А., Ефремов Е.Е.,
Белинин Г.Ю., Моисеева Т.Н.,
Аль-Ради Л.С., Соколова М.А.,
Гурия Г.Т., Зозуля Н.И., Кохно А.В.

Фибронектин: структура, функции,
клиническая значимость 138

НЕКРОЛОГ

Покровский А.В. 159

ATHEROTHROMBOSIS ATEROTROMBOZ

SPECIALIZED MEDICAL JOURNAL

ANTITHROMBOTIC THERAPY

**Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V.,
Bendeliani N.G.,**

*Current approaches to the selection
of acetylsalicylic acid dosage forms
in cardiology.....* 8

**Mironova A.I., Kropacheva E.S.,
Dobrovolsky A.B., Titaeva E.V., Panchenko E.P.**
*Modern possibilities and prospects in evaluating
the anticoagulant effect of direct oral
anticoagulants.....* 20

ACUTE CORONARY SYNDROME

Shakhmatova O.O.
*Current views on antiplatelet therapy
in acute coronary syndrome patients:
the place of clopidogrel.....* 30

Yavelov I.S.
*Parenteral anticoagulants in the treatment
of acute coronary syndrome: what modern
clinical guidelines say.....* 46

**Kurenkov D.A., Shtin S.R., Tuaeava T.T.,
Machulina I.A.**
*Experience with the use of combination
antithrombotic therapy in a patient with acute
coronary syndrome and underlying severe
coronavirus infection.....* 60

ATHEROSCLEROSIS

Arakelyan V.S., Lysyy R.N., Gagloeva A.S.
*Identification of coronary artery lesions
and tactics of surgical treatment in patients
with chronic lower limb ischemia.* 70

COVID-19

Panchenko E.P.
*Choice of anticoagulant in patients with atrial
fibrillation that occurred in the conditions
of COVID-19 (clinical case).* 84

Sugraliyev A.B., Cirillo P.
*COVID-19 vaccine-induced immune
thrombotic thrombocytopenia* 114

HEMOSTASIS ISSUES

**Dobrovolsky A.B., Fedotkina Yu.A.,
Titaeva E.V., Frolova O.O., Panchenko E.P.**
*Markers of hemostasis activation
and endothelial damage in patients
with active cancer.....* 127

**Vasiliev S.A., Gorgidze L.A., Efremov E.E.,
Belinin G.Yu., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S.,
Sokolova M.A., Guria G.T., Zozulya N.I.,
Kokhno A.V.**
*Fibronectin: structure, functions,
clinical significance (review)* 138

OBITUARY

Pokrovsky A.V. 159



Обзорная статья / Review article

Современные подходы к выбору лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты в кардиологии

С.Р. Гиляревский^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, sgilarevsky@rambler.ruМ.В. Голшмид¹, <https://orcid.org/0000-0002-9865-4998>, golshmid@yandex.ruН.Г. Бенделиани², <https://orcid.org/0000-0003-3102-1958>, n.bendo@mail.ruИ.М. Кузьмина³, <https://orcid.org/0000-0001-9458-7305>, kuzmina.skelif@gmail.com¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1² Институт коронарной и сосудистой хирургии; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8, корп. 7³ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, г. Москва, Б. Сухаревская площадь, д. 3, стр. 21

Резюме

Статья посвящена современным подходам к выбору оптимальных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты (АСК), которые обеспечивают высокую биодоступность препаратов АСК. Рассматривается актуальность усовершенствования тактики применения АСК с целью как первичной, так и вторичной профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждается изменение роли АСК в профилактике развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. в составе комбинированной анти тромботической терапии, включающей АСК, а также либо ингибитор P2Y₁₂, либо низкую дозу ривароксабана. Приводятся доказанные данные, которые стали основанием для сомнений в достаточной биодоступности кишечнорастворимой формы АСК, а также в предсказуемости ответной реакции на терапию. Отдельная часть статьи посвящена вопросам безопасности разных форм АСК, в частности – влиянию на слизистую оболочку тонкого кишечника. Приводятся результаты клинических исследований, в ходе выполнения которых оценивали влияние приема АСК в кишечнорастворимой и буферной форме на слизистую оболочку тонкого кишечника, а также риск развития кровотечений. Кроме того, рассматривается проблема снижения эффективности приема АСК у лиц с избыточной массой тела или ожирением. В статье предоставляется информация о продолжающихся рандомизированных исследованиях по оценке эффективности увеличения кратности приема АСК, а также по эффективности хронофармакологических подходов к оптимизации применения АСК. На основании выполненного анализа делается вывод о том, что в настоящее время предпочтительной лекарственной формой АСК можно считать буферную форму, которая, с одной стороны, обеспечивает менее выраженное влияние на слизистую оболочку желудка и тонкого кишечника, а с другой – обеспечивает высокую биодоступность, а также минимальную вариабельность ответной реакции на лечение.

Ключевые слова: профилактика осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, ацетилсалициловая кислота, кишечнорастворимая форма, буферная форма, биодоступность

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г., Кузьмина И.М. Современные подходы к выбору лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты в кардиологии. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):8–18. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-8-18>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA). Это никак не повлияло на мнение авторов.

Current approaches to the selection of acetylsalicylic acid dosage forms in cardiology

Sergey R. Gilyarevskiy^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, sgilarevsky@rambler.ruMaria V. Golshmid¹, <https://orcid.org/0000-0002-9865-4998>, golshmid@yandex.ruNana G. Bendeliani², <https://orcid.org/0000-0003-3102-1958>, n.bendo@mail.ruIrina M. Kuzmina³, <https://orcid.org/0000-0001-9458-7305>, kuzmina.skelif@gmail.com¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia² Institute of Coronary and Vascular Surgery; 8, Bldg. 7, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia³ Research Institute of Emergency Medical Care named after N.V. Sklifosovsky; 3, Bldg. 21, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

Abstract

The article is devoted to modern approaches to the selection of optimal dosage forms of acetylsalicylic acid (ASA), which ensure high bioavailability of ASA drugs. The relevance of improving the tactics of ASA use for both primary and secondary prevention of cardiovascular diseases is discussed. Changes in the role of ASA in the prevention of cardiovascular disease complications are discussed, including as part of combined antithrombotic therapy, including ASA and either P2Y₁₂ inhibitor or low-dose rivaroxaban. Evidence is presented that has led to doubts about the sufficient bioavailability of the enteric form of ASA, as well as the predictability of the response to therapy. A separate part of the article is devoted to the safety of different forms of ASA, in particular - the effect on the mucosa of the small intestine. The results of clinical studies evaluating the effect of ASA intake in enteric-soluble and buffered forms on the small intestinal mucosa and the risk of bleeding are presented. In addition, the problem of decreased effectiveness of ASA intake in overweight or obese individuals is considered. The article provides information on ongoing randomized trials to assess the effectiveness of increasing the frequency of ASA intake, as well as the effectiveness of chronopharmacological approaches to optimize the use of ASA. The analysis performed leads it to conclude that the buffer form can now be considered the preferred acetylsalicylic acid (ASA) dosage form, which, on the one hand, exerts a less pronounced effect on the gastric and small intestinal mucosa, and on the other hand, ensures high bioavailability, as well as minimal variability of treatment response.

Keywords: prevention of complications of cardiovascular diseases, acetylsalicylic acid, intestinal soluble form, buffer form, bioavailability

For citation: Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V., Bendeliani N.G., Kuzmina I.M. Current approaches to the selection of acetylsalicylic acid dosage forms in cardiology. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-8-18>.

Conflict of interest: the article was prepared with the support of “Nizhpharm” JSC (STADA Group). It did not affect the authors' opinion in any way.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКИХ ДОЗ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Актуальность профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не вызывает сомнений. Данные, полученные до начала пандемии COVID-19, свидетельствовали о существенном за последние 30 лет увеличении в мире числа пациентов, у которых развились ССЗ (с 271 млн человек в 1990 г. до 523 млн человек в 2019 г.), а также об увеличении числа умерших от осложнений ССЗ (с 12,1 в 1990 г. до 18,6 млн в 2019 г.) [1]. В период пандемии COVID-19 отмечено дополнительное увеличение частоты развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта [2] и сахарного диабета (СД) [3], а также смертности от осложнений ССЗ [4]. Именно поэтому проблемы профилактики осложнений ССЗ в ближайшие годы станут еще более актуальными с учетом отдаленных последствий пандемии.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) остается одним из основных препаратов для профилактики развития осложнений ССЗ. История АСК началась более 100 лет назад, когда в 1897 г. немецкий химик F. Hoffmann установил, что добавление ацетильной группы к салициловой кислоте приводит к уменьшению раздражающего действия на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [5]. В 1971 г. профессор фармакологии J. Vane опубликовал статью, где описал механизм действия АСК, который состоит в зависимости от дозы подавлении синтеза простагландинов [6]. Наконец, «кардиологическая история» АСК началась в 1974 г., когда были опубликованы результаты первого относительно небольшого рандомизированного клинического исследования (РКИ) по оценке эффективности приема АСК с целью вторичной профилактики у пациентов, перенесших острый ИМ. В ходе выполнения такого предварительного РКИ были получены данные об отчетливой тенденции к снижению риска смерти в группе приема

АСК по сравнению с группой плацебо через 6 и 12 мес. На 12 и 25% соответственно [7]. Очевидно, что требовалось подтверждение полученным данным в ходе выполнения крупных РКИ и метаанализов РКИ.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКИХ ДОЗ АСК С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ССЗ

В последующем были получены убедительные подтверждения эффективности приема АСК с целью вторичной профилактики осложнений ССЗ, которые были суммарно отражены в результатах метаанализа 16 РКИ по оценке эффектов приема АСК с целью вторичной профилактики, и в которые были включены 17 тыс. пациентов [8]. По сравнению с приемом плацебо прием АСК в целом приводил к статистически значимому снижению частоты развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний (с 8,2%/год в группах плацебо до 6,7%/год в группах АСК; $p < 0,0001$) в отсутствие статистически значимого увеличения риска развития геморрагического инсульта, но обуславливал снижение частоты развития любого инсульта (с 2,54%/год в группах плацебо до 2,08%/год в группах АСК; $p = 0,002$), а также снижение риска осложнений коронарной болезни сердца (с 5,3% в группах плацебо до 4,3% в группах АСК; $p < 0,0001$). В то же время результаты метаанализа 6 РКИ по оценке эффектов приема АСК с целью первичной профилактики осложнений ССЗ, в которые были включены 95 тыс. участников, имевших низкий рассчитанный риск развития осложнений ССЗ, указывали лишь на умеренное (хотя и статистически значимое) абсолютное снижение частоты развития осложнений сосудистых заболеваний за счет приема АСК (с 0,57%/год в группах плацебо до 0,51%/год в группах АСК; $p = 0,0001$), в основном за счет снижения

частоты развития несмертельного ИМ (с 0,23%/год в группах плацебо до 0,18%/год в группах АСК; $p < 0,0001$). Однако такой небольшой положительный эффект сопровождался статистически значимым увеличением риска развития тяжелых кровотечений из ЖКТ и внечерепных кровоизлияний (в группах АСК и группах плацебо такая частота достигала 0,10 и 0,07%/год соответственно; $p < 0,0001$).

Таким образом, на основании данных метаанализа, которые приведены ранее, а также результатов нескольких крупных РКИ, завершенных в последние годы, применение АСК с целью первичной профилактики стало более ограниченным.

В 2022 г. американские эксперты, повторно проанализировав имеющуюся доказательную информацию, пришли к выводу о том, что с умеренной определенностью можно говорить о том, что применение АСК с целью профилактики осложнений ССЗ имеет небольшие суммарные преимущества у лиц в возрасте от 40 до 59 лет с рассчитанным риском развития таких осложнений 10% и более в течение 10 лет [9]¹. В то же время, по мнению экспертов, также с умеренной определенностью можно утверждать, что применение АСК у лиц 60 лет и старше не имеет клинических преимуществ. Поскольку на индивидуальном уровне результаты расчета риска развития осложнений ССЗ недостаточно точны, при решении вопроса о применении АСК с целью первичной профилактики считается обоснованным использовать рассчитанный риск осложнений ССЗ лишь в качестве исходной информации при обсуждении вопроса о возможности назначения АСК. Подразумевается, что начало приема АСК может иметь более отчетливые преимущества при более высоком

¹ Показания для применения препаратов АСК могут отличаться в разных странах.

рассчитанном риске развития осложнений ССЗ (например, превышающим 15 или 20% в течение 10 лет).

Кроме того, в дополнение к возрасту и рассчитанному риску осложнений ССЗ решение о назначении АСК с целью первичной профилактики должно быть совместным и приниматься после предоставления пациенту данных о возможных преимуществах и рисках, связанных с приемом АСК [9]. Некоторые эксперты выделяют клинические ситуации, которые занимают промежуточное положение между первичной и вторичной профилактикой («primary prevention and a half»), к которым относят случаи субклинического атеросклероза. Нельзя, однако, не отметить, что, несмотря на мнение экспертов, в США частота приема АСК с целью первичной профилактики в группе лиц 70 лет и старше достигает около 45% [10].

Наконец, следует учитывать, что, помимо самостоятельной роли применения АСК прежде всего с целью вторичной профилактики осложнений ССЗ, АСК играет важную роль в такой профилактике в качестве компонента комбинированной антитромботической терапии. На сегодняшний день имеется доказательная информация, которая свидетельствует об эффективности использования подобной терапии, которая включает ингибитор P2Y₁₂ или низкую дозу ингибитора Ха-фактора ривароксабана.

Таким образом, использование лекарственных форм АСК, применение которых обеспечивает высокую биодоступность и предсказуемость ответной реакции на терапию, представляется важным.

БИОДОСТУПНОСТЬ АСК КАК ОДИН ИЗ ГЛАВНЫХ КРИТЕРИЕВ ВЫБОРА АСК

Недавно в ходе проведенного вебинара под председательством известного эксперта, профессора М. Gibson, посвященного

различным аспектам применения АСК с целью профилактики осложнений ССЗ [11], обсуждались вопросы оптимизации терапии. В качестве одного из важных подходов указывалось на необходимость использования лекарственных форм АСК с высокой и предсказуемой биодоступностью, а также биодоступностью, эквивалентной препаратам с немедленным высвобождением действующего вещества, т. е. простым формам АСК [11]. Кроме того, отмечалось, что при выборе лекарственной формы АСК рекомендуется учитывать преимущества тех из них, которые оказывают менее выраженное токсическое влияние на ЖКТ.

В настоящее время продолжается разработка новых лекарственных форм АСК, которые имеют очень высокую биодоступность, что может иметь значение в некоторых клинических ситуациях, в частности при остром ИМ. Ранее было установлено, что продолжительность периода до подавления тромбоксана В₂ (TxV₂) на 50% после проглатывания разжеванной таблетки АСК достигало 12 мин. Считается, что достижение более быстрого фармакодинамического эффекта было бы желательно в ранней фазе эволюции тромба у пациентов с ИМ или ишемическим инсультом. С целью увеличения скорости подавления функции тромбоцитов за счет АСК был разработан препарат, состоящий из наночастиц АСК, который применяется в виде сухого порошка, доставляемого с помощью ингалятора. Использование ингаляционной формы ацетилсалициловой кислоты (ИФ-АСК) обеспечивает доставку АСК в организм, минуя ЖКТ, и позволяет избежать метаболизма препарата в печени, а также быстрее достичь определенной концентрации в малом круге кровообращения. Ингалятор имеет небольшие размеры и сходен по размеру с ингаляторами, которые используют для лечения заболеваний легких.

Для оценки эффектов такого препарата было выполнено открытое и нерандомизированное исследование I фазы [12]. В ходе выполнения исследования сравнивали эффекты применения ИФ-АСК по 50 мг ($n = 6$) или по 100 мг ($n = 5$) с эффектами применения ФР-АСК по 162 мг ($n = 6$) у здоровых добровольцев с нормальной функцией легких. Результаты исследования свидетельствовали о полном подавлении АТ, вызванной арахидоновой кислотой, в обеих группах применения обеих доз ИФ-АСК, которое достигалось в течение 2 мин, в то время как в группе ФР-АСК такой эффект достигался в течение 30 мин. Результаты предварительного исследования позволяют предположить, что ингаляции АСК с помощью новой системы доставки лекарств обеспечат сокращение периода до достижения высокой экспозиции препарата и более выраженное подавление агрегации тромбоцитов по сравнению с формами препарата, при которых его разжевывают или проглатывают раствор.

Тем не менее очевидно, что больший практический интерес представляют данные о биодоступности лекарственных форм АСК, которые в настоящее время широко используют в клинической практике, т. е. кишечнорастворимые формы АСК (КР-АСК) и желудочнорастворимые формы (ЖР-АСК), включая буферные формы (БФ-АСК). Далее остановимся на имеющейся доказательной информации о биодоступности именно таких лекарственных форм АСК.

ИСТОЧНИКИ СОМНЕНИЙ В ДОСТАТОЧНОЙ БИОДОСТУПНОСТИ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ АСК

Одним из первых исследований, результаты которого стали основанием для сомнений в приемлемой биодоступности КР-АСК, стало одноцентровое перекрестное исследование по сравнительной оценке фармакологических

эффектов разных лекарственных форм АСК, включая КР-АСК и ЖР-АСК, с оценкой связи таких эффектов с отсутствием ответной реакции на терапию [13]. В исследование было включено 40 пациентов с СД 2-го типа, которых рандомизированно распределяли в группу начального приема АСК по 325 мг/сут в виде одной из трех лекарственных форм: ЖР-АСК, АСК с модифицированным за счет липидной основы высвобождением действующего вещества и КР-АСК. Начало антиагрегантного действия АСК оценивали по скорости и выраженности подавления образования ТхВ2 в крови. Отсутствие ответной реакции на прием АСК считали в тех случаях, когда остаточный уровень ТхВ2 превышал пороговый уровень, при котором может быть повышен риск тромбоза (подавление образования ТхВ2 менее 99% или его концентрация более 3,1 нг/мл) в течение 72 ч после приема препарата в течение 3 дней. Далее приведены результаты той части исследования, которые касаются сравнения эффектов приема ЖР-АСК и КР-АСК. Частота отсутствия ответной реакции на прием препарата в группе ЖР-АСК и группе КР-АСК составляла 15,8 и 52,8% соответственно ($p < 0,001$). В группе КР-АСК у 56% пациентов концентрация ТхВ2 превышала пороговый уровень более 3,1 нг/мл, в то время как в группе ЖР-АСК такой уровень отмечен лишь у 18% участников ТхВ2 ($p < 0,0001$). Более частое отсутствие ответной реакции в группе КР-АСК, по сравнению с группой ЖР-АСК, сопровождалось существенно меньшей экспозицией препарата ($C_{\text{макс}}$ и AUC в группе КР-АСК были меньше по сравнению с группой ЖР-АСК на 63 и 77% соответственно). Кроме того, в группе КР-АСК отмечалась существенная межиндивидуальная вариабельность ответной реакции на прием исследуемого препарата. На основании полученных данных авторы исследования сделали вывод о том, что у большей доли пациентов, принимавших

КР-АСК, не удалось достичь полного подавления образования ТхВ2 вследствие неполной абсорбции, так что сниженная биодоступность может обуславливать недостаточную ответную реакцию на терапию.

Сходные данные были получены и в ходе выполнения РКИ по сравнительной оценке разных лекарственных форм АСК, включая 3 препарата КР-АСК 75 мг и растворимую форму АСК 75 мг, в которое был включен 71 здоровый доброволец [14]. Важно отметить, что продолжительность приема АСК в таком исследовании достигала 14 дней. Результаты исследования свидетельствовали о том, что неэффективность применения АСК (подавление образования ТхВ2 менее чем на 95%) отмечалась у 14 участников, но ни в одном случае не отмечено отсутствия реакции при использовании растворимой формы АСК. Следует отметить, что по данным логистического регрессионного анализа масса тела 80 кг и более была связана с увеличением вероятности отсутствия ответной реакции на прием КР-АСК. На основании полученных данных авторы сделали вывод о более высокой эффективности «простой формы» АСК, которая обеспечивает преимущественное всасывание в желудке, по сравнению с КР-АСК. По мнению авторов, менее высокая биодоступность КР-АСК и недостаточная абсорбция в тонком кишечнике в условиях более высокой pH могут обуславливать недостаточное подавление агрегации тромбоцитов [14].

Следует немного подробнее остановиться на возможном взаимодействии между более высокой массой тела и клинической эффективностью КР-АСК. Так, в ходе выполнения крупного РКИ ARRIVE по оценке эффективности приема КР-АСК по 100 мг/сут с целью первичной профилактики осложнений ССЗ не удалось подтвердить гипотезу о снижении риска развития клинических исходов,

включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты развития ИМ, нестабильной стенокардии, инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения за счет использования исследуемого препарата по сравнению с плацебо (отношение риска 0,96 при 95% ДИ от 0,81 до 1,13; $p = 0,6038$) [15]. Однако частота развития тяжелых кровотечений из ЖКТ (хотя в основном слабовыраженных) увеличивалась статистически значимо более чем в 2 раза при приеме КР-АСК по сравнению с плацебо (отношение риска 2,11 при 95% ДИ от 1,36 до 3,28; $p = 0,0007$). Трактовать результаты исследования ARRIVE трудно в связи с тем, что почти 40% пациентов досрочно прекратили прием исследуемых препаратов, а также в связи с тем, что реальный риск развития осложнений ССЗ оказался ниже рассчитанного при включении. Однако можно предположить, что отчасти такие результаты могли быть обусловлены достаточно большой массой тела участников. Так, медиана массы тела в группе КР-АСК достигала 82 (межквартильный диапазон – МКД от 35 до 163), а средний индекс массы тела $28,3 \pm 4,3$ кг/м². В связи с этим следует напомнить результаты метаанализа, которые практически одновременно с опубликованием исследования ARRIVE были представлены в журнале Lancet [16]. Результаты метаанализа индивидуальных данных о 117 279 участниках 10 РКИ по оценке эффективности применения низких доз АСК (100 мг/сут и менее) и более высоких доз АСК (300–325 мг/сут или 500 мг/сут и более) свидетельствовали о том, что применение низких доз АСК (т. е. 75–100 мг/сут), в т. ч. КР-АСК было эффективно по сравнению с плацебо для профилактики осложнений сосудистых заболеваний только у пациентов с массой тела менее 70 кг, но не имело преимуществ у 80% мужчин и почти у 50% женщин с массой тела 70 кг или более; у пациентов

с массой тела 70 кг и более эффективными для профилактики таких осложнений были только более высокие дозы АСК.

Таким образом, можно предположить, что при применении КР-АСК взаимодействие с массой тела могло становиться еще более клинически значимым, ограничивая эффективность исследуемого препарата. Поэтому можно считать обоснованной рекомендацию европейских экспертов использовать АСК без кишечнорастворимой оболочки у пациентов с массой тела более 120 кг или индексом массы тела 35 кг/м² и более для того, чтобы предотвратить последствия снижения биодоступности АСК и недостаточной ответной реакции на терапию [17].

В некоторых случаях недостаточно высокая абсорбция АСК может иметь наиболее выраженные отрицательные последствия. В течение 6 ч после выполнения коронарного шунтирования с целью увеличения вероятности проходимости коронарных шунтов рекомендуется прием АСК с последующим неопределенно длительным применением [18]. В связи с этим представляют интерес результаты исследования по оценке абсорбции ЖР-АСК (по 75 мг 1 раз в день) после коронарного шунтирования [19]. В исследование было включено 53 пациента, у которых образцы крови брали за 1 день до операции, а затем в 1-й и 2-й после операции. Концентрацию АСК оценивали с помощью жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, а агрегацию тромбоцитов – с использованием анализатора VerifyNow. Результаты исследования свидетельствовали о статистически значимом уменьшении концентрации АСК в крови в 1-й и 2-й день после операции ($p < 0,0001$). В подгруппе пациентов ($n = 10$) при более частой оценке уровня АСК в крови было отмечено существенное замедление увеличения концентрации АСК через 2, 3 и 4 ч после приема АСК, которое

сохранялось в течение 2 дней после операции. Можно предполагать, что в случае приема КР-АСК абсорбция была бы еще меньше.

Результаты недавно выполненного исследования, в котором у здоровых добровольцев в возрасте от 37 до 63 лет оценивали метаболизм КР-АСК и ЖР-АСК с помощью жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, свидетельствовали о выраженной вариабельности фармакокинетических показателей КР-АСК [20]. После приема КР-АСК продолжительность периода до достижения максимальной концентрации препарата в крови ($t_{\text{макс}}$) находилась в диапазоне между 3 и 6 ч, для ЖР-АСК $t_{\text{макс}}$ находилась в диапазоне между 0,5 и 1,0 ч. При приеме КР-АСК отмечалась более высокая межиндивидуальная вариабельность абсорбции, а у одного участника после приема КР-АСК отсрочка абсорбции достигала 8 ч. Площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) была меньше после приема КР-АСК (725,5 нг.ч/мл; МКД от 89,8 до 1222 нг.ч/мл) по сравнению с таковой после приема ЖР-АСК (823,1 нг.ч/мл; МКД от 624 до 1196 нг.ч/мл).

Учитывая указанные ограничения биодоступности КР-АСК, представляет интерес вопрос о том, можно ли в целом повысить эффективность АСК за счет увеличения дозы препарата, кратности приема или использования хронофармакологических подходов. Далее остановимся на результатах РКИ, в которых изучались или продолжают изучаться указанные аспекты применения АСК.

СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА УТОЧНЕНИЕ ТАКТИКИ ПРИМЕНЕНИЯ АСК С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ССЗ

В ходе выполнения открытого прагматического РКИ ADAPTABLE была предпринята попытка сравнить клиническую эффективность

применения двух доз АСК по 81 мг/сут и 325 мг/сут у пациентов с хроническим течением ССЗ, обусловленного атеросклерозом [21]. Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий между группой приема АСК по 81 мг/сут и группой приема АСК по 325 мг/сут по частоте развития клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель общей смертности, частоты госпитализаций по поводу ИМ или инсульта (отношение риска 1,02 при 95% ДИ от 0,91 до 1,14), а также и по частоте госпитализаций по поводу тяжелых кровотечений (отношение риска 1,18 при 95% ДИ от 0,79 до 1,77). Однако трактовать полученные в РКИ ADAPTABLE результаты трудно, т. к. в ходе выполнения открытого исследования 41,6% пациентов в группе АСК по 325 мг самостоятельно переходили на прием АСК по 81 мг/сут. Как бы там ни было, полученные данные не изменили тактики применения низких доз АСК (от 75 до 100 мг) с целью профилактики развития осложнений ССЗ.

В ходе выполнения продолжающегося открытого РКИ ANDAMAN (Aspirin Twice a Day in Patients With Diabetes and Acute Coronary Syndrome) проверяют гипотезу о более высокой эффективности приема 2 раза в сутки по сравнению с его приемом 1 раз в сутки с целью вторичной профилактики развития осложнений ССЗ у пациентов с СД, которые перенесли острый коронарный синдром².

Наконец, в ходе выполнения продолжающегося открытого РКИ CARING (Chronotherapy With Low-dose Aspirin for Primary Prevention) сравнивают эффективность применения АСК при приеме после пробуждения или перед сном у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или СД 2-го типа по влиянию на профилактику развития осложнений ССЗ или осложнений болезни почек³.

² <https://clinicaltrials.gov>.

³ Там же.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИЕМА АСК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА

С целью уменьшения повреждающего действия АСК на слизистую желудка были созданы специальные лекарственные формы препарата. При производстве КР-АСК обычно используют целлюлозу или силикон с целью предотвращения разрушения таблетки в желудке, что обуславливает гидрофильность препарата и его растворение в 12-перстной кишке и тонком кишечнике, т. е. в более щелочной среде, когда pH достигает 7,0 [22].

Кроме того, для защиты слизистой желудка используют т. н. БФ-АСК, содержащие гидроксид магния, карбонат кальция или карбонат магния, которые уменьшают концентрацию ионов водорода в ЖКТ. Это приводит к увеличению растворимости липофильных препаратов АСК в желудке, что, в свою очередь, обуславливает увеличение абсорбции и способствует сокращению времени контакта АСК со слизистой желудка и, следовательно, снижению раздражения слизистой АСК [23]. В нашей стране наиболее часто в качестве БФ-АСК используют оригинальный препарат Кардиомагнил, который содержит 75 или 150 мг АСК и 15,2 и 30,39 мг магния гидроксида соответственно.

Применение таких модифицированных лекарственных форм АСК у отдельных пациентов позволяет уменьшить дискомфорт, связанный с раздражением желудка [24, 25].

Более того, в ходе выполнения метаанализа 6 РКИ, включавших 15 621 участников, были получены данные о том, что в большинстве исследований прием КР-АСК не оказывал защитного влияния на ЖКТ [26].

Было показано, что использование таких форм может не снижать риска кровотечений из ЖКТ. Также было установлено, что сопутствующее применение ингибитора протонного насоса омепразола позволяло

существенно уменьшить частоту повреждения слизистой желудка по сравнению с изолированным приемом КР-АСК. Результаты метаанализа также свидетельствовали о том, что даже кратковременный прием КР-АСК приводит к отчетливому повреждению слизистой тонкого кишечника [26].

Остановимся подробнее на данных о том, что прием КР-АСК может приводить к существенному повреждению слизистой кишечника. Предположение о повреждающем влиянии КР-АСК на слизистую тонкого кишечника вначале было высказано на основании результатов экспериментального исследования на животных с введением АСК в 12-перстную кишку [27]. Практически одновременно такие данные были подтверждены во время клинических исследований.

В ходе выполнения ретроспективного обсервационного исследования оценивали связь между применением КР-АСК и БФ-АСК в течение более 3 мес. и частотой поражения слизистой оболочки тонкого кишечника [28]. В исследование были включены данные о 70 пациентах, у которых была выполнена капсульная эндоскопия для оценки частоты развития скрытых кровотечений из ЖКТ. В исследовании оценивали число небольших повреждений кишечника и выраженность воспалительных изменений тонкого кишечника по шкале Lewis. Результаты анализа свидетельствовали о статистически значимо большем числе эрозий и язв в тонком кишечнике при использовании КР-АСК по сравнению с БФ-АСК ($p = 0,017$ и $0,037$ соответственно). Медиана оценки по шкале Lewis, которая отражает частоту воспалительных изменений слизистой тонкого кишечника, была статистически значимо выше в группе КР-АСК по сравнению с группой БФ-АСК ($p = 0,035$). Таким образом,

полученные данные позволяют предположить, что прием БФ-АСК оказывает менее выраженное отрицательное влияние на слизистую оболочку тонкого кишечника по сравнению с приемом КР-АСК.

Безопасность приема КР-АСК и БФ-АСК сравнивали в ходе выполнения достаточно крупного когортного исследования [25]. 701 пациент принимал АСК: КР-АСК и БФ-АСК – 434 пациента и 267 пациентов соответственно. Медиана продолжительности наблюдения за ними достигала 1778 ± 747 дней. Прием КР-АСК и БФ-АСК сопровождался сходной частотой любых клинически явных кровотечений из ЖКТ (такая частота составляла 3,9 и 3,7% соответственно; $p = 0,92$). Однако в группе КР-АСК отмечалась отчетливая тенденция к увеличению частоты снижения уровня гемоглобина в крови, которое, предположительно, было обусловлено кровотечением из тонкого кишечника (такая частота составляла 2,0 и 0,3% соответственно; $p = 0,06$ для логрангового критерия). Таким образом, несмотря на сходную в целом частоту развития явных кровотечений из ЖКТ, при применении КР-АСК была выше вероятность снижения гемоглобина, обусловленного кровопотерей из тонкого кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, по мнению многих экспертов, высокая биодоступность становится одним из главных критериев выбора лекарственной формы АСК. Накоплено довольно много данных о том, что прием ЖР-АСК, включая БФ-АСК, сопровождается большей биодоступностью по сравнению с КР-АСК. Кроме того, имеющиеся данные позволяют предположить, что КР-АСК не приводит к существенному уменьшению выраженности повреждения слизистой желудка, но может увеличивать частоту повреждения

слизистой тонкого кишечника, т. е. отдела ЖКТ, возможность исследования которого в условиях клинической практики ограничена. Таким образом, использование БФ-АСК можно считать предпочтительной тактикой, т. к. такая форма обеспечивает высокую

биодоступность и предсказуемую ответную реакцию, а также менее высокий риск поражения тонкого кишечника.

Поступила / Received 02.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 16.05.2022
Принята в печать / Accepted 17.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
2. Katsoularis I., Fonseca-Rodríguez O., Farrington P., Lindmark K., Fors Connolly A.M. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet.* 2021;398(10300):599–607. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00896-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00896-5).
3. Xie Y., Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):311–321. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00044-4).
4. Sidney S., Lee C., Liu J., Khan S.S., Lloyd-Jones D.M., Rana J.S. Age-Adjusted Mortality Rates and Age and Risk-Associated Contributions to Change in Heart Disease and Stroke Mortality, 2011-2019 and 2019-2020. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e223872. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.3872>.
5. Montinari M.R., Minelli S., De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary. *Vascul Pharmacol.* 2019;113:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.008>.
6. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971;231(25):232–235. <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>.
7. Elwood P.C., Cochrane A.L., Burr M.L., Sweetnam P.M., Williams G., Welsby E. et al. A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br Med J.* 1974;1(5905):436–440. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5905.436>.
8. Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1).
9. Davidson K.W., Barry M.J., Mangione C.M., Cabana M., Chelmsow D., Coker T.R. et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2022;327(16):1577–1584. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4983>.
10. Boakye E., Uddin S.M.I., Obisesan O.H., Osei A.D., Dzaye O., Sharma G. et al. Aspirin for cardiovascular disease prevention among adults in the United States: Trends, prevalence, and participant characteristics associated with use. *Am J Prev Cardiol.* 2021;8:100256. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100256>.
11. O'Donoghue M.L., Navar A.M., Gulati M., Cannon C., Angiolillo D.J., Gibson M. *Should You Stop (or Start) Aspirin? Ask Your Doctor – Clarifying the Continued Role of Aspirin in Secondary Prevention: A Town Hall.* 2021. Available at: <https://clinicaltrialresults.org/should-you-stop-or-start-aspirin-ask-your-doctor/>.
12. Gurbel P.A., Bliden K.P., Chaudhary R., Tantry U.S. First In-Human Experience With Inhaled Acetylsalicylic Acid for Immediate Platelet Inhibition: Comparison With Chewed and Swallowed Acetylsalicylic Acid. *Circulation.* 2020;142(13):1305–1307. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047477>.
13. Bhatt D.L., Grosse T., Dong J.F., Logan D., Jeske W., Angiolillo D.J. et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(6):603–612. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.050>.
14. Cox D., Maree A.O., Dooley M., Conroy R., Byrne M.F., Fitzgerald D.J. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke.* 2006;37(8):2153–2158. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000231683.43347.ec>.
15. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B. et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10152):1036–1046. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X).
16. Rothwell P.M., Cook N.R., Gaziano J.M., Price J.F., Belch J.F.F., Roncaglioni M.C. et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2018;392(10145):387–399. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31133-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31133-4).

17. Rocca B., Fox K.A.A., Ajjan R.A., Andreotti F., Baigent C., Collet J.P. et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2018;39(19):1672–1686f. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy066>.
18. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M. et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(3):e4–e17. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001039>.
19. Hattesen A.L., Modrau I.S., Nielsen D.V., Hvas A.M. The absorption of aspirin is reduced after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(3):1059–1068. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.088>.
20. Dei Cas M., Rizzo J., Scavone M., Femia E., Podda G.M., Bossi E. et al. In-vitro and in-vivo metabolism of different aspirin formulations studied by a validated liquid chromatography tandem mass spectrometry method. *Sci Rep.* 2021;11(1):10370. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89671-w>.
21. Jones W.S., Mulder H., Wruck L.M., Pencina M.J., Kripalani S., Muñoz D. et al. Comparative Effectiveness of Aspirin Dosing in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(21):1981–1990. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102137>.
22. Angiolillo D.J., Prats J., Deliargyris E.N., Schneider D.J., Scheiman J., Kimmelstiel C., et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of a Novel Phospholipid Aspirin Formulation. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(4):465–479. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01090-2>.
23. Lanza F.L., Royer G.L. Jr., Nelson R.S. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med.* 1980;303(3):136–138. <https://doi.org/10.1056/NEJM198007173030305>.
24. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M., Sheehan J., Koff R.S., Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet.* 1996;348(9039):1413–1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)01254-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)01254-8).
25. Hirata Y., Kataoka H., Shimura T., Mizushima T., Mizoshita T., Tanida S. et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(7–8):803–809. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.568522>.
26. Kadir H.M., Sisay E.A., Abiye A.A. Enteric-Coated Aspirin and the Risk of Gastrointestinal Side Effects: A Systematic Review. *Int J Gen Med.* 2021;14:4757–4763. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S326929>.
27. Lichtenberger L.M., Phan T., Okabe S. Aspirin's ability to induce intestinal injury in rats is dependent on bile and can be reversed if pre-associated with phosphatidylcholine. *J Physiol Pharmacol.* 2011;62(4):491–496. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22100851>.
28. Endo H., Sakai E., Higurashi T., Yamada E., Ohkubo H., Iida H. et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis.* 2012;44(10):833–838. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.05.016>.

Информация об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Researcher ID: AAN-4179-2021; sgilarevsky@rambler.ru

Голшмид Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; golshmid@yandex.ru

Бенделиани Нана Георгиевна, д.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения, Институт коронарной и сосудистой хирургии; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8, корп. 7; n.bendo@mail.ru

Кузьмина Ирина Михайловна, к.м.н., заведующая научным отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская площадь, д. 3, стр. 21; kuzmina.sklif@gmail.com

Information about the authors:

Sergey R. Gilyarevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Researcher ID: AAN-4179-2021; sgilarevsky@rambler.ru

Maria V. Golshmid, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; golshmid@yandex.ru

Nana G. Bendeliani, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of Scientific Advisory Department, Institute of Coronary and Vascular Surgery; 8, Bldg. 7, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia; n.bendo@mail.ru

Irina M. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Emergency Cardiology, Research Institute of Emergency Medical Care named after N.V. Sklifosovsky; 3, Bldg. 21, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; kuzmina.sklif@gmail.com



Современные возможности и перспективы в оценке антикоагулянтного эффекта прямых оральных антикоагулянтов

А.И. Миронова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5788-5880>, adiy-sun@mail.ru

Е.С. Кропачева, <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>, katekrab@list.ru

А.Б. Добровольский, <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>, abdobrovolsky@inbox.ru

Е.В. Титаева, <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>, evlti@mail.ru

Е.П. Панченко, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Резюме

В настоящее время при назначении антикоагулянтной терапии больным фибрилляцией предсердий следует отдавать предпочтение прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК) в связи с их более низким, чем у варфарина, потенциалом взаимодействий и риском кровотечений. Однако в отсутствие стандартизированных лабораторных тестов и специфического антидота (кроме дабигатрана) назначение и контроль терапии ПОАК остаются проблемой для врачей и пациентов. Настоящий обзор посвящен проблемам оценки лабораторной активности ПОАК, показаний и перспектив ее использования. Рутинные коагуляционные тесты, включая определение активированного частичного тромбопластинного времени, протромбинового и тромбинового времени при терапии ПОАК не рекомендованы. В настоящий момент существуют специфические коагуляционные тесты (определение анти-Ха фактора активности для аписабана/ривароксабана и разведенное тромбиновое время для дабигатрана), которые позволяют судить о присутствии препарата в крови. В соответствии с современными рекомендациями данные тесты следует использовать только для оценки концентрации антикоагулянта, но не для корректировки доз и принятия решения о времени отмены ПОАК перед инвазивным вмешательством. Тем не менее наиболее актуальным является вопрос определения концентрации ПОАК при проведении инвазивных вмешательств, потребность в которых только увеличивается с возрастом. Также возможными дополнительными факторами, которые могут изменять биодоступность и фармакокинетику ПОАК и приниматься во внимание при оценке лабораторной активности, являются хроническая болезнь почек, печеночная недостаточность, низкая или избыточная масса тела. Применение специфических коагуляционных тестов среди особой категории больных, подвергаемых плановым и срочным операциям (с хронической болезнью почек, низкой или избыточной массой тела, почечной недостаточностью), является перспективным.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, коагуляционные тесты, оценка лабораторной активности ПОАК, инвазивные вмешательства, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Миронова А.И., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П. Современные возможности и перспективы в оценке антикоагулянтного эффекта прямых оральных антикоагулянтов. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):20–28. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-20-28>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern possibilities and prospects in evaluating the anticoagulant effect of direct oral anticoagulants

Aleksandra I. Mironova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5788-5880>, adiy-sun@mail.ru

Ekaterina S. Kropacheva, <https://orcid.org/0000-0002-3092-8593>, katekrab@list.ru

Anatoly B. Dobrovolsky, <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>, abdobrovolsky@inbox.ru

Elena V. Titaeva, <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>, evlti@mail.ru

Elizaveta P. Panchenko, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Currently, direct oral anticoagulants (DOACs) should be preferred when prescribing anticoagulant therapy to atrial fibrillation patients because of their lower potential for interactions and risk of bleeding than warfarin. However, in the absence of standardized laboratory tests and a specific antidote (except dabigatran), prescribing and monitoring DOAC therapy remains a challenge for

clinicians and patients. The present review focuses on the problems of DOAC laboratory evaluation, indications, and prospects for its use. Routine coagulation tests including activated partial thromboplastin time, prothrombin time and thrombin time are not recommended for DOAC therapy. Currently, there are specific coagulation tests (anti-Xa activity factor determination for apixaban/rivaroxaban and diluted thrombin time for dabigatran) that allow judging the presence of the drug in the blood. According to current recommendations, these tests should be used only to assess anticoagulant concentrations and not to adjust doses and decide on the timing of withdrawal before invasive intervention. Nevertheless, the issue of determining DOAC concentration during invasive interventions, the need for which only increases with age, is most relevant. Also a possible additional factor that may alter the bioavailability and pharmacokinetics of DOAC and be taken into account in the evaluation of laboratory activity is the presence of chronic renal disease, hepatic insufficiency, low or excess body weight. The use of specific coagulation tests for patients undergoing elective and urgent surgery among special categories of patients (with chronic kidney disease, low or excess body weight, renal failure) is promising.

Keywords: direct oral anticoagulants, coagulation tests, evaluation of DOAC laboratory activity, invasive interventions, chronic kidney disease

For citation: Mironova A.I., Kropacheva E.S., Dobrovolsky A.B., Titaeva E.V., Panchenko E.P. Modern possibilities and prospects in evaluating the anticoagulant effect of direct oral anticoagulants. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-20-28>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Назначение пероральной антикоагулянтной терапии – краеугольный камень в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий (ФП). В настоящее время при назначении антикоагулянтов рекомендуется отдавать предпочтение прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК) в связи с их достоинствами – лучшим профилем безопасности, фиксированной дозировкой, меньшим количеством пищевых взаимодействий. Несомненными достоинствами ПОАК также являются быстрое начало, прогнозируемое окончание их действия и отсутствие необходимости в рутинном лабораторном мониторинге. Как правило, антикоагулянты назначаются на неопределенно долгий срок, в связи с чем высока вероятность возникновения клинических ситуаций, при которых встает вопрос о прекращении антикоагулянтного эффекта препарата. Частота развития как ФП, так и сопутствующих заболеваний, требующих оперативного вмешательства, увеличивается с возрастом, а технологии, позволяющие проводить инвазивные вмешательства лицам пожилого возраста,

совершенствуются. Остается ряд невыясненных вопросов, касающихся оценки эффекта ПОАК среди пожилых больных ФП, требующей оперативного вмешательства.

Целью настоящего обзора является освещение проблемы оценки лабораторной активности ПОАК, показаний и перспектив ее использования.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПРЯМЫМИ ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ НА КОАГУЛЯЦИОННЫЕ ТЕСТЫ

Рутинные коагуляционные тесты не обеспечивают точной оценки антикоагулянтного эффекта ПОАК, однако могут меняться под действием ПОАК [1–3].

Протромбиновое время (ПВ) может увеличиваться под влиянием ингибитора IIa фактора – дабигатрана. Нормальный показатель активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) исключает очень высокие уровни при подозрении на передозировку дабигатраном, однако не исключает терапевтический уровень препарата в плазме. Тромбиновое время (ТВ) в стандартном варианте выполнения теста обладает слишком высокой чувствительностью и даже при

ТАБЛИЦА. Ожидаемый уровень прямых оральных антикоагулянтов в плазме у больных фибрилляцией предсердий (разведенное тромбиновое время, экариновый тест для дабигатрана; анти-Ха активность для апиксабана, ривароксабана и эдоксабана)

TABLE. Expected plasma levels of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation (diluted thrombin time, ecarin test for dabigatran; anti-Xa activity for apixaban, rivaroxaban, and edoxaban)

Показатель	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
Ожидаемый диапазон в плазме на пике концентрации для стандартной дозы (нг/мл)	64–443	69–321	91–321	184–343
Ожидаемый диапазон в плазме перед приемом очередной дозы (trough) для стандартной дозы (нг/мл)	31–225	34–230	31–230	12–137

субтерапевтических концентрациях дабигатрана может быть значительно удлинено. Поэтому для определения терапевтических концентраций дабигатрана используется модифицированный вариант теста – разведенное ТВ, в котором исследуемая плазма разводится в 10 раз плазмой, не содержащей антикоагулянт [4–6].

ПВ может отражать антикоагулянтный эффект (в разной степени для разных препаратов) ингибиторов Ха фактора. Нормальный показатель ПВ исключает очень высокие уровни при подозрении на передозировку ривароксабана, но не исключает терапевтический уровень препарата в плазме и не пригоден для оценки уровня апиксабана. На ТВ ингибиторы фактора Ха не влияют, а тест АЧТВ менее чувствителен к ним, чем ПВ [7–9].

Важно отметить, что рутинные коагуляционные тесты могут изменяться не только под действием ПОАК, но и по целому ряду других причин, особенно в условиях развития кровотечения и коагулопатии потребления.

Точная оценка антикоагулянтного эффекта ПОАК осуществляется с помощью использования специальных тестов: определения анти-Ха активности для апиксабана/ривароксабана, разведенного ТВ и экаринового теста для дабигатрана.

Отсутствие анти-Ха активности в образцах крови исключает клинически значимые

уровни лекарств. Разведенное ТВ и экариновый тест демонстрируют прямую зависимость с концентрациями дабигатрана и подходят для его количественной оценки. При интерпретации анализа необходимо знать время последнего приема ПОАК относительно времени взятия крови. Максимум концентрации ПОАК наблюдается примерно через 2–3 ч (± 1 ч) после приема препарата. Основным практическим ограничением применения специфических антикоагуляционных тестов является широкий разброс получаемых значений, обусловленный коротким периодом полужизни и индивидуальными особенностями фармакокинетики. Обзор ожидаемых концентраций на пике концентрации и перед приемом очередной дозы представлен в *таблице*.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТАТОЧНОГО АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ЭФФЕКТА ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Нет исследований, в которых было бы показано, что измерение содержания ПОАК в плазме или стандартизация дозы на основе лабораторных тестов уменьшают риск кровотечений и тромбозов.

Тем не менее существует ряд ситуаций, когда лабораторный контроль необходим

для уточнения уровня коагуляции. Потенциальными показаниями для такого тестирования являются чрезвычайные ситуации (травма, потребность в экстренном оперативном пособии), плановое хирургическое и инвазивное вмешательство, развитие большого кровотечения, передозировка препаратом, развитие острой печеночной недостаточности, потребность в тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте.

Ежегодно одному из десяти пациентов, получающих ПОАК, требуется проведение плановой инвазивной процедуры. Время отмены ПОАК, как правило, рассчитывается индивидуально, исходя из риска кровотечения, связанного с процедурой, функции почек и используемого препарата.

При этом важно понимать, что рекомендательными документами определено минимальное время перерыва в приеме ПОАК, которое может индивидуально изменяться в зависимости от дополнительных факторов риска, перечень которых является предметом дискуссии. Процедуры с низким риском кровотечения безопасно проводить без временной отмены или после 24-часового прекращения приема ПОАК. Вопрос об отмене ПОАК за 24 ч до процедуры с низким риском кровотечений необходимо рассмотреть при наличии следующих факторов, повышающих плазменные уровни ПОАК: пожилой и старческий возраст, масса тела менее 50 кг, снижение функции почек.

Процедуры с высоким риском кровотечения требуют временной отмены ПОАК как минимум за 48 ч для обеспечения минимального антикоагулянтного эффекта во время операции. Для таких процедур продолжительность отмены ПОАК, предложенная в текущих рекомендациях, основана на фармакокинетических свойствах препарата и определяется периодом его полувыведения, который зависит от функции почек.

Крупнейшее на сегодняшний день исследование PAUSE [10], посвященное общей проблеме периоперационного ведения больных, получающих ПОАК, представляет собой проспективное когортное исследование, включившее 3007 пациентов. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 72,5 года, и примерно 1/3 пациентов была подвергнута вмешательству с высоким риском кровотечения. Данное исследование показало, что отмена антикоагулянтной терапии за 48 ч до процедуры с высоким риском кровотечений является безопасной.

Оценивая признаки остаточного антикоагулянтного эффекта при отмене ПОАК за 36 ч, стоит отметить, что у трети больных сохранялись терапевтические концентрации ПОАК. У подавляющего большинства пациентов с отменой ПОАК в течение 48 ч их концентрация во время операции была минимальной или не определялась. Однако, как демонстрируют результаты исследования, реальное время отмены ПОАК до вмешательства с высоким риском кровотечений было более 48 ч и составило от 63 до 110 ч, что в первую очередь отражает обеспокоенность врачей в отношении возможности развития кровотечений и приводит к удлинению времени периоперационной отмены антикоагулянта.

Доля больных, у которых определялась остаточная концентрация ПОАК (≥ 30 нг/мл) при длительности отмены более чем 48 ч, составил 10,0% для апиксабана, 6,3% для дабигатрана и 18,0% для ривароксабана. Факторами, по мнению авторов, определяющими более длительное сохранение препарата в крови, показали себя возраст, снижение функции почек и печени, а также наличие сердечной недостаточности.

Исследование концентрации ривароксабана, дабигатрана и апиксабана (CORIDA) [11] было проведено для решения вопроса

оптимальной продолжительности отмены ПОАК для обеспечения минимального антикоагулянтного эффекта во время плановой инвазивной процедуры. В это исследование было включено 422 пациента, имевшие показания к терапии ПОАК (в 95% случаев в связи с ФП и высоким риском тромбоэмболических осложнений). У 1/4 пациентов в анамнезе был инсульт, а у 14% пациентов клиренс креатинина был ниже 50 мл/мин. В этом исследовании оценивались: тип и дозировка ПОАК, длительность отмены, использование терапии моста, определение остаточной концентрации непосредственно перед процедурой. Продолжительность отмены ПОАК рассчитывалась как точное время от последнего приема препарата до инвазивной процедуры. Средняя продолжительность отмены ПОАК составила 66 ч (в диапазоне от 1 до 218 ч). Терапия моста использовалась среди 35% больных. Концентрации ПОАК, измеренные непосредственно до инвазивной процедуры, варьировали от ≤ 30 до 527 нг/мл; 77% измерений были ≤ 30 нг/мл, и 86% измерений были ≤ 50 нг/мл.

В качестве безопасной концентрации ПОАК использовалось значение 30 нг/мл, предложенное ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) и GHP (French Working Group on Perioperative Haemostasis) для операций с высоким риском кровотечения. В случаях, когда концентрация антикоагулянта была больше, использовались антидоты (идаруцизумаб для дабигатрана). Данное исследование продемонстрировало, что отмена ПОАК сроком 25–48 ч приводила к концентрации ПОАК > 30 нг/мл в 38% случаев, а в 7% измерений концентрация ПОАК оставалась > 100 нг/мл. При сроке отмены 49–72 ч только у 5% пациентов концентрация ПОАК была > 30 нг/мл и ни у одного > 50 нг/мл. Умеренная почечная

недостаточность, особенно у пациентов, получавших дабигатран, сопутствующая антиаритмическая терапия (амиодароном, верапамилом либо дилтиаземом) у пациентов, получавших апиксабан и ривароксабан, а также применение терапии моста явились независимыми предикторами более высоких остаточных концентраций ПОАК.

Это исследование на основании проведенного ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) показало, что оптимальным для снижения концентрации ПОАК ≤ 30 нг/мл со специфичностью 91% (95% доверительный интервал (ДИ): 85–97) и чувствительностью 68% (95% ДИ: 63–73) было время отмены ПОАК, равное 54 ч.

Исследование [12], включившее 478 больных, получающих ПОАК и подвергнутых плановым сердечно-сосудистым операциям высокого риска, на основании оценки остаточной концентрации ПОАК также продемонстрировало безопасность более долгой отмены препаратов. Концентрация ниже 30 нг/мл у 85% больных была достигнута после 4 дней отмены. У оставшихся 15% пациентов с уровнем ПОАК в плазме крови > 30 нг/мл операция откладывалась до тех пор, пока уровень в плазме не становился ниже порогового. Такой подход показал сопоставимый профиль безопасности у больных, получавших ПОАК, с пациентами, не получавшими антикоагулянтную терапию, однако необходимо принимать во внимание, что частота инсульта в течение 30 дней наблюдения при таком подходе составила 2,87%.

В исследовании [13] изучалась безопасность применения дабигатрана перед плановыми вмешательствами. В исследование было включено 118 пациентов, подвергнутых процедуре с низким риском кровотечений и 63 – с высоким. Последнюю дозу дабигатрана назначали по крайней мере

за 24 ч до процедуры с низким риском кровотечения и по крайней мере за 48 ч до процедуры с высоким риском кровотечения. У пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) 30–50 мл/мин сроки отмены были продлены на 1 день для процедур с низким риском кровотечения и 2 дня – с высоким. Средний уровень дабигатрана составлял 13,2 нг/мл (ИКР 6,0–27,2 нг/мл). Такой подход продемонстрировал, что подавляющее большинство больных имело перед вмешательством допустимый уровень дабигатрана, но из-за небольшого объема выборки авторы не смогли выявить корреляцию между развитием кровотечений и уровнем дабигатрана.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА БИОДОСТУПНОСТЬ И ФАРМАКОКИНЕТИКУ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Несмотря на то что в отличие от варфарина межиндивидуальное разнообразие ответа на ПОАК не характерно, нельзя полностью исключить влияние соматических факторов на их фармакокинетику. Расширение объема инвазивной помощи больным ФП, число и возраст которых постоянно возрастает, создает предпосылки поиска клинических факторов, наличие которых у больного может потребовать удлинения времени отмены ПОАК перед инвазивными вмешательствами, так как рутинный подход не будет столь безопасен.

Один из самых очевидных факторов – нарушение функции почек. Все доступные ПОАК частично выводятся почками: дабигатран обладает самой высокой степенью почечной экскрецией – почти 80% активного метаболита выводятся таким образом, 35% у ривароксабана и 25% у апиксабана также выводятся через почки [14].

По данным субанализа исследования RE-LY [15], функция почек (КлКр) была ключевым фактором, определяющим концентрацию дабигатрана в плазме; умеренная почечная недостаточность (КлКр 30–50 мл/мин) была связана с повышением уровня дабигатрана в 2,29 раза в сравнении с нормальной функцией почек (КлКр > 80 мл/мин). А исследование [16] показало, что среди больных, получавших апиксабан, тяжелая почечная недостаточность приводила к более высокой экспозиции препарата.

Уже упоминавшиеся исследования PAUSE и CORIDA [10, 11] также продемонстрировали влияние сниженной функции почек на остаточную концентрацию ПОАК.

Влияние возраста на фармакокинетику дабигатрана связано как со снижением функции почек, так и с проявлениями старческой астении. Субанализ исследования RE-LY [15] показал увеличение концентрации дабигатрана на 68% среди пациентов старше 75 лет по сравнению с более молодыми больными. Подобное наблюдение было сделано в небольшом исследовании [17], изучавшем уровни ПОАК на пике концентрации и перед приемом очередной дозы, включило в себя 40 больных, получающих дабигатран, и 40 больных, получавших ривароксабан. Было обнаружено, что возраст оказывает значительное влияние на фармакокинетику дабигатрана независимо от функции почек, тогда как на терапию ривароксабаном влияния обнаружено не было. Уже упоминавшееся исследование [16] подобной корреляции для апиксабана не выявило.

Низкая масса тела может увеличить действие любого ПОАК и, как следствие, повышать риск кровотечения, что нашло свое отражение в исследовании RE-LY [18] с дабигатраном и как стандартный критерий снижения дозы апиксабана. Достоверных

данных о влиянии ривароксабана на безопасность среди больных со сниженной массой тела нет.

Печеночная элиминация апиксабана, ривароксабана, эдоксабана и дабигатрана составляет 75, 65, 50 и 20% соответственно [19]. Небольшие исследования показали противоречивые результаты влияния цирроза печени на экспозицию ривароксабана [9, 20–22]. Тем не менее наибольшее ограничение в назначении ПОАК больным с проявлениями печеночной недостаточности имеются именно при назначении ривароксабана: он противопоказан при стадии В и С по классификации Чайлд – Пью [23]. Для апиксабана и дабигатрана ограничением является стадия С [24, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С одной стороны, ПОАК удобнее, так как имеют ряд преимуществ перед антагонистами витамина К, но в отличие от последних для них нет точного лабораторного теста, подтверждающего наличие антикоагулянтной активности, что особенно важно при проведении хирургических вмешательств с высоким риском кровотечений, а также для больных, имеющих повышенный клинический геморрагический риск.

Существующие на сегодня методы лабораторного контроля антикоагулянтного эффекта ПОАК позволяют констатировать лишь наличие опасных концентраций препаратов, которые делают невозможным введение тромболитиков при остром ишемическом инсульте или инфаркте миокарда, а также создают трудности в проведении экстренных хирургических вмешательств.

Хотя исследование PAUSE показало, что использование стандартного протокола временной отмены ПОАК связано с низкой частотой кровотечений, тем не менее для пациентов, подвергающихся вмешательству с высоким риском кровотечений, существует потребность в лабораторных методах, позволяющих более точно оценить антикоагулянтную активность. Это особенно важно для старых и пожилых пациентов, страдающих хронической болезнью почек или имеющих низкую или избыточную массу тела, а также больных активным раком. Поэтому применение более точных лабораторных тестов для данной категории больных представляется перспективным.

Поступила / Received 28.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.05.2022

Принята в печать / Accepted 14.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Schulman S., Crowther M.A. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*. 2012;119(13):3016–3023. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-378950>.
- Garcia D., Barrett Y.C., Ramacciotti E., Weitz J.I. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2013;11(2):245–252. <https://doi.org/10.1111/jth.12096>.
- Castellone D.D., van Cott E.M. Laboratory monitoring of new anticoagulants. *Am J Hematol*. 2010;85(3):185–187. <https://doi.org/10.1002/ajh.21607>.
- Van Ryn J., Stangier J., Haertter S., Liesenfeld K.H., Wienen W., Feuring M., Clemens A. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103(6):1116–1127. <https://doi.org/10.1160/TH09-11-0758>.
- Hapgood G., Butler J., Malan E., Chunilal S., Tran H. The effect of dabigatran on the activated partial thromboplastin time and thrombin time as determined by the Hemoclot thrombin inhibitor assay in patient plasma samples. *Thromb Haemost*. 2013;110(2):308–315. <https://doi.org/10.1160/TH13-04-0301>.

6. Douxfils J., Tamigniau A., Chatelain B., Chatelain C., Wallemacq P., Dogné J.M., Mullier F. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 2013;110(4):723–731. <https://doi.org/10.1160/TH13-04-0274>.
7. Tripodi A. Which test to use to measure the anticoagulant effect of rivaroxaban: the prothrombin time test. *J Thromb Haemost.* 2013;11(4):576–578. <https://doi.org/10.1111/jth.12166>.
8. Samama M.M. Which test to use to measure the anticoagulant effect of rivaroxaban: the anti-factor Xa assay. *J Thromb Haemost.* 2013;11(4):579–580. <https://doi.org/10.1111/jth.12165>.
9. Douxfils J., Chatelain C., Chatelain B., Dogné J.M., Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost.* 2013;110(2):283–294. <https://doi.org/10.1160/TH12-12-0898>.
10. Shaw J.R., Li N., Vanassche T., Coppens M., Spyropoulos A.C., Syed S. et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. *Blood Adv.* 2020;4(15):3520–3527. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002335>.
11. Godier A., Dincq A.S., Martin A.C., Radu A., Leblanc I., Antona M. et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J.* 2017;38(31):2431–2439. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx403>.
12. Fox V., Kleikamp A., Ditttrich M., Zittermann A., Flieder T., Knabbe C. et al. Direct oral anticoagulants and cardiac surgery: A descriptive study of preoperative management and postoperative outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161(5):1864–1874.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.11.119>.
13. Douketis J.D., Wang G., Chan N., Eikelboom J.W., Syed S., Barty R. et al. Effect of standardized perioperative dabigatran interruption on the residual anticoagulation effect at the time of surgery or procedure. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):89–97. <https://doi.org/10.1111/jth.13178>.
14. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation.* 2011;123(13):1436–1450. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.004424>.
15. Reilly P.A., Lehr T., Haertter S., Connolly S.J., Yusuf S., Eikelboom J.W. et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):321–328. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.104>.
16. Cirincione B., Kowalski K., Nielsen J., Roy A., Thanneer N., Byon W. et al. Population Pharmacokinetics of Apixaban in Subjects With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2018;7(11):728–738. <https://doi.org/10.1002/psp4.12347>.
17. Schellings M.W., Boonen K., Schmitz E.M., Jonkers F., van den Heuvel D.J., Besselaar A. et al. Determination of dabigatran and rivaroxaban by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and coagulation assays after major orthopaedic surgery. *Thromb Res.* 2016;139:128–134. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.01.012>.
18. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
19. Qamar A., Vaduganathan M., Greenberger N.J., Giugliano R.P. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2162–2175. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.023>.
20. Kubitz D., Roth A., Becka M., Alatrach A., Halabi A., Hinrichsen H., Mueck W. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(1):89–98. <https://doi.org/10.1111/bcp.12054>.
21. Martinez M., Tandra A., Vuppalaanchi R. Treatment of acute portal vein thrombosis by nontraditional anticoagulation. *Hepatology.* 2014;60(1):425–426. <https://doi.org/10.1002/hep.26998>.
22. Potze W., Arshad F., Adelmeijer J., Blokzijl H., van den Berg A.P., Meijers J.C. et al. Differential in vitro inhibition of thrombin generation by anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e88390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088390>.
23. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
24. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
25. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.

Информация об авторах:

Миронова Александра Игоревна, аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; adiy-sun@mail.ru

Кропачева Екатерина Станиславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; katekrab@list.ru

Добровольский Анатолий Борисович, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; Scopus ID: 57208095773; Researcher ID: AAN-1918-2020; abdobrovolsky@inbox.ru

Титаева Елена Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; Scopus ID: 6701595355; Researcher ID: AAN-1972-2020; evlti@mail.ru

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandra I. Mironova, Postgraduate Student, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; adiy-sun@mail.ru

Ekaterina S. Kropacheva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; katekrab@list.ru

Anatoly B. Dobrovolsky, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; Scopus ID: 57208095773; Researcher ID: AAN-1918-2020; abdobrovolsky@inbox.ru

Elena V. Titaeva, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; Scopus ID: 6701595355; Researcher ID: AAN-1972-2020; evlti@mail.ru

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru



Современный взгляд на антитромбоцитарную терапию у пациентов с острым коронарным синдромом: место клопидогрела

О.О. Шахматова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4616-1892>, olga.shahmatova@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Резюме

Клопидогрел является наиболее изученным блокатором рецепторов P2Y₁₂ и по-прежнему не имеет альтернативы у целого ряда категорий пациентов с ОКС, у которых тикагрелор или прасугрел не изучались, либо их применение сопряжено с неприемлемо высоким риском кровотечений. Обзор посвящен подробному рассмотрению этих клинических ситуаций как в свете доказательной базы преимуществ клопидогрела, так и практических аспектов его применения. Клопидогрел остается препаратом выбора у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым проводится тромболитиз, реализуется фармакоинвазивная стратегия, реперфузионная терапия не проводится совсем. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST клопидогрел предпочтителен при высоком риске кровотечений. В статье более подробно рассмотрены некоторые частные случаи высокого риска кровотечений у пациентов с ОКС, в которых целесообразно использовать клопидогрел: сопутствующий прием пероральных антикоагулянтов, активный рак, хроническая болезнь почек IV–V стадий. Обсуждены относительно новые данные об особенностях антиагрегантной терапии ОКС у представителей монголоидной расы, что актуально для Российской Федерации. В реальной клинической практике клопидогрел достаточно часто используется по причине непереносимости, наличия противопоказаний или недоступности более мощных блокаторов рецепторов P2Y₁₂. Экономическая доступность, хорошая переносимость, большая безопасность (в т. ч. в отношении развития рецидивирующих малых «наодоедливых» кровотечений), однократный прием клопидогрела и наличие фиксированных комбинаций с ацетилсалициловой кислотой обуславливают лучшие показатели приверженности к лечению этим препаратом, чем у более мощных блокаторов рецепторов P2Y₁₂, что в условиях реальной практики может давать более оптимальный итоговый результат лечения. В статье рассматриваются подходы к вынужденной деэскалации антитромбоцитарной терапии – переходу с более мощного блокатора рецепторов P2Y₁₂ на клопидогрел. Также представлены данные по изучению рутинной деэскалации по завершении острого периода ОКС, как эмпирической, так и контролируемой функциональными или генетическими тестами, характеризующими эффективность клопидогрела. Хотя в настоящее время рутинная деэскалация не рекомендована, проведенные рандомизированные исследования говорят о перспективности такой стратегии лечения, направленной на предотвращение геморрагических осложнений и снижение затрат на ведение пациентов с ОКС.

Ключевые слова: клопидогрел, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, деэскалация, кровотечения, фармакогенетика

Для цитирования: Шахматова О.О. Современный взгляд на антитромбоцитарную терапию у пациентов с острым коронарным синдромом: место клопидогрела. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):30–45. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-30-45>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Current views on antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients: the place of clopidogrel

Olga O. Shakhmatova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4616-1892>, olga.shahmatova@gmail.com

National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Clopidogrel is the most studied P2Y₁₂ receptor blocker and still has no alternative in a number of categories of ACS patients in whom ticagrelor or prasugrel have not been studied or their use is associated with an unacceptably high risk of bleeding. The review is devoted to a detailed consideration of these clinical situations, both in the light of the evidence base for the benefits of clopidogrel and the practical aspects of its use. Clopidogrel remains the drug of choice in ST-segment elevation ACS patients undergoing thrombolysis, pharmacoinvasive strategy is implemented, and reperfusion therapy is not used at all. In patients with ACS without ST-segment elevation, clopidogrel is preferable in high risk of bleeding. The article discusses in more detail some particular cases of high bleeding risk in ACS

patients, in which it is advisable to use clopidogrel: concomitant use of oral anticoagulants, active cancer, chronic kidney disease stages IV-V. Relatively new data on the peculiarities of ACS antiplatelet therapy in the mongoloid race are discussed, which is relevant to the Russian Federation. In real clinical practice, clopidogrel is often used because of intolerance, contraindications or unavailability of more powerful P2Y₁₂ receptor blockers. Affordability, good tolerability, greater safety (including in relation to the development of recurrent minor "annoying" bleedings), single dose clopidogrel and availability of fixed combinations with acetylsalicylic acid result in better adherence to treatment with this drug than with more powerful P2Y₁₂ receptor blockers, which in real-world settings may provide a more optimal treatment outcome. The article discusses approaches to forced de-escalation of antiplatelet therapy - switching from a more potent P2Y₁₂ receptor blocker to clopidogrel. Data is also presented on the study of routine de-escalation at the end of the acute ACS period, both empirical and controlled by functional or genetic tests characterizing the efficacy of clopidogrel. Although routine de-escalation is not currently recommended, randomized trials suggest that this treatment strategy is promising for preventing hemorrhagic complications and reducing the cost of managing patients with ACS.

Keywords: clopidogrel, myocardial infarction, acute coronary syndrome, de-escalation, bleeding, pharmacogenetics

For citation: Shakhmatova O.O. Current views on antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients: the place of clopidogrel. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):30–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-30-45>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ключевых звеньев патогенеза острого коронарного синдрома (ОКС) является активация тромбоцитов различными агонистами (тромбин, коллаген, АДФ и др.) в месте повреждения сосудистой стенки. Происходит стимуляция их протромботических функциональных реакций, таких как адгезия тромбоцитов и образование тромбоцитарных агрегатов, экзоцитоз внутриклеточных гранул, появление на поверхности тромбоцитов фосфатидилсерина и последующая активация каскада коагуляции [1]. Подавление протромботических функций тромбоцитов лежит в основе лечения ОКС. Максимального эффекта можно достигнуть при комбинации антиагрегантов с разным механизмом действия, блокирующим разные пути активации тромбоцитов, – ацетилсалициловой кислоты и блокаторов рецепторов P2Y₁₂.

Клопидогрел стал первым блокатором рецепторов P2Y₁₂, доказавшим свою эффективность у пациентов с ОКС как без подъема сегмента ST (исследование CURE) [2], так и у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым проводился тромболизис, либо реперфузионная терапия не проводилась вовсе по каким-либо причинам (исследования

CLARITY-TIMI 28 [3] и COMMIT [4]). Поскольку к моменту проведения исследований на выборке пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST уже было доказано, что стентирование требует двойной антитромбоцитарной терапии [5], пациенты, которым выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), не включались в исследование COMMIT, а в рамках исследования CLARITY-TIMI 28 такие пациенты получали клопидогрел в открытом режиме.

Несколько позже в практику ведения пациентов с ОКС вошли более сильные блокаторы рецепторов P2Y₁₂ – тикагрелор и прасугрел. По данным рандомизированных исследований PLATO и TRITON-TIMI 38, прием этих препаратов при сопоставлении с клопидогрелом снижал частоту тромбоцических осложнений (инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти) ценой увеличения риска больших кровотечений [6, 7].

Далеко не всегда применение наиболее сильных блокаторов рецепторов P2Y₁₂ является оптимальной стратегией. Клопидогрел остается препаратом выбора у целого ряда категорий пациентов с ОКС, у которых более мощные блокаторы рецепторов P2Y₁₂ не изучались, ассоциируются с неприемлемо

высоким риском кровотечений, либо пациенты отказываются от их применения в силу развития побочных эффектов и экономических причин. Отдельного внимания заслуживает т. н. «стратегия деэскалации» антиагрегантной терапии, в рамках которой после первичного периода терапии тикагрелором или прасугрелом пациент переводится на прием клопидогрела. Все эти клинические ситуации будут подробно освещены ниже.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ P2Y12. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ ТИКАГРЕЛОРА И ПРАСУГРЕЛА

Многочисленные исследования реальной клинической практики демонстрируют весьма противоречивые результаты в отношении сравнительной эффективности и безопасности клопидогрела и более мощных блокаторов рецепторов P2Y12 [8, 9]. Часть из них не подтверждает преимуществ тикагрелора и прасугрела в отношении ишемических событий в рутинной практике. Самым простым объяснением этому феномену является меньшая приверженность к лечению более мощными препаратами в сравнении с клопидогрелом вне клинических испытаний вследствие более высокой стоимости, побочных эффектов, двукратного приема в случае тикагрелора. Так, по данным исследования POPularAGE [10], в течение 12 мес. после ОКС 47% пациентов старше 70 лет, принимавших тикагрелор, прекратили его прием (препарат был отменен или заменен на другое лекарство). Для сравнения: аналогичные показатели для клопидогрела составили 22%. В итоге частота ишемических осложнений между группами достоверно не различалась, а риск кровотечений все равно был выше в группе тикагрелора. Из 238 пациентов, прекративших прием тикагрелора, 35 сделали это

в связи с потребностью в приеме антикоагулянтов, 38 – в связи с перенесенным кровотечением, 40 – в связи с одышкой.

Частота развития одышки на фоне приема тикагрелора очень варьирует, достигая в условиях реальной клинической практики 38,6% [11]. Одышка является специфичным для тикагрелора побочным эффектом, который может быть весьма выраженным и приводить к отмене препарата со всеми потенциальными рисками прекращения антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС. Чаше одышка бывает не очень тяжелой и не требует отмены препарата: так, согласно данным исследования PLATO, одышка была причиной прекращения приема тикагрелора лишь у 1% пациентов. Но есть и другие результаты: в исследовании ONSET/OFFSET прекратить прием тикагрелора вынуждены были 21,4% пациентов с одышкой [12].

Еще одним немаловажным ограничением к применению тикагрелора и прасугрела является их более высокая, в сравнении с клопидогрелом, стоимость. В рандомизированном исследовании PRAGUE-18 в течение года после ОКСбпST перешли на клопидогрел по экономическим соображениям 34,1% пациентов, получавших прасугрел, и 44,4% пациентов, получавших тикагрелор [13]. Медиана времени до смены препаратов составила 8 дней. Переход на клопидогрел по экономическим соображениям ассоциировался не только со снижением риска кровотечений, но и с уменьшением частоты больших сердечно-сосудистых событий (следует отметить, что эти пациенты изначально характеризовались меньшим риском ишемических осложнений). К сожалению, в условиях реальной клинической практики до 50% пациентов с ОКС, преждевременно отменивших мощный блокатор рецепторов P2Y12, не получают какой-либо замены [14].

В подобной ситуации итоговый результат лечения на фоне более мощной, но чаще отменяемой терапии может не иметь преимуществ перед препаратом, к которому пациенты оказываются более привержены. Дополнительным преимуществом клопидогрела с точки зрения приверженности к лечению может быть наличие фиксированных комбинаций этого препарата с ацетилсалициловой кислотой.

Для прасугрела, помимо экономических, существует еще целый ряд медицинских ограничений. Абсолютным противопоказанием является инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе. С осторожностью в сниженной дозе 5 мг прасугрел используется у пациентов старше 75 лет или с массой тела менее 60 кг: суммарная клиническая эффективность прасугрела у лиц этих категорий не превышает таковую для клопидогрела за счет увеличения риска кровотечений [15–18]. Перечисленные ограничения не являются редкостью. Так, частота ишемического инсульта в анамнезе у пациентов с ОКС, по данным Федерального регистра ОКС за 2019 г., составила 6,8% [19]. Согласно регистру РЕКОРД-3, в возрастной категории старше 75 лет в РФ находится 24% пациентов с ОКС [20].

ПАЦИЕНТЫ С ОКС С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, У КОТОРЫХ ПРОВОДИЛСЯ ТРОМБОЛИЗИС, ЛИБО РЕПЕРFUЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ НЕ ОСУЩЕСТВЛЯЛСЯ

У прасугрела и тикагрелора есть и еще одно ограничение: в отличие от клопидогрела они изучены не у всех категорий пациентов с ОКС. Так, в исследование с прасугрелом TRITON-TIMI 38 [7] включались только пациенты, которым выполнялось ЧКВ; важным критерием исключения был прием клопидогрела до рандомизации (в т. ч. на догоспитальном этапе). Тикагрелор

изучен лучше: его применение оценивалось как при первичном ЧКВ, так и у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, получающих консервативную терапию [6]. У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым не проводилась реперфузионная терапия, а также в качестве антиагрегантного сопровождения тромболитической терапии (ТЛТ) изучен только клопидогрел.

Доказательную базу применения клопидогрела у пациентов, получающих тромболитическую терапию, составляют результаты исследований CLARITY-TIMI 28 и COMMIT CCS2 [3, 4]: назначение клопидогрела в комбинации с аспирином ассоциируется с существенным снижением частоты ишемических осложнений и смертности в сравнении с плацебо.

При проведении тромболиза пациентам младше 75 лет клопидогрел назначается в нагрузочной дозе 300 мг, у лиц 75 лет и старше лечение начинается сразу с суточной дозы 75 мг. Препарат должен быть назначен до или во время тромболиза. Догоспитальное назначение препарата целесообразно в случае проведения догоспитального тромболиза [16, 18].

Безопасность перехода с клопидогрела на тикагрелор в течение суток после ТЛТ у пациентов моложе 75 лет оценивалась в открытом рандомизированном исследовании TREAT [21]. Большинство пациентов (89,4%) обеих групп до рандомизации получили клопидогрел, в основном в нагрузочной дозе 300 мг. Медиана времени от ТЛТ до рандомизации составила 11,4 ч. В группе клопидогрела при проведении последующего ЧКВ допускалось дополнительное назначение нагрузочной дозы 300 мг на усмотрение лечащего врача, а также в соответствии с локальной практикой. В течение последующих 12 мес. наблюдения терапия тикагрелором не увеличивала число кровотечений.

Исследование не было достаточно мощным, чтобы оценивать ишемические осложнения, однако следует отметить, что каких-либо преимуществ по частоте ишемических осложнений тикагрелор не продемонстрировал. Возможности применения тикагрелора в качестве альтернативы клопидогрелу после ТЛТ у пациентов младше 75 лет присвоен экспертами американских профессиональных сообществ класс рекомендаций IIb [22]; в рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО) по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST кардиограммы 2020 г. такая опция обсуждается лишь в качестве комментария [18].

Клопидогрел применялся также в большинстве исследований, оценивающих эффективность и безопасность фармакоинвазивной стратегии (ЧКВ после тромблизиса), поэтому именно он является препаратом выбора в данной клинической ситуации [16, 18, 23, 24]. В упомянутом выше исследовании TREAT [21] фармакоинвазивная стратегия использовалась у 56,8% пациентов. Анализа в подгруппах в данном исследовании не проводилось, но, как уже было сказано выше, во всем исследовании тикагрелор не продемонстрировал преимуществ в сравнении с клопидогрелом. Выбор нагрузочной дозы клопидогрела у пациентов, которым планируется ЧКВ после ТЛТ, должен быть индивидуализирован. Допустимо применение 600 мг, но у пациентов старших возрастных категорий, либо при высоком риске кровотечений следует использовать 300 мг [18, 22].

Применение клопидогрела у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, получающих только консервативную терапию, основывается на результатах исследования COMMIT [4], в котором у половины пациентов реперфузионная терапия не проводилась. Анализ в подгруппах показал, что применение клопидогрела в сравнении с плацебо

у таких пациентов снижает частоту смерти, повторного ИМ и инсульта. К сожалению, реперфузионная терапия при ИМ с подъемом сегмента ST не проводится достаточно часто преимущественно вследствие поздней диагностики, реже – вследствие наличия противопоказаний. Так, по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома за 2019 г. [19], включившего 9 237 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST из 32 регионов РФ, реперфузионная терапия не проводилась у 24,2% пациентов, тромблизис и фармакоинвазивное лечение применялись у 29,5% пациентов. Таким образом, исходя из данных реальной клинической практики, клопидогрел является препаратом выбора не менее чем у половины пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в РФ.

ПАЦИЕНТЫ С ОКС БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST С ВЫСОКИМ И ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ РИСКОМ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Самыми частыми и клинически значимыми побочными эффектами антиагрегантной терапии являются кровотечения, число которых с внедрением в клиническую практику более «мощных» блокаторов рецепторов P2Y₁₂ (prasugrela и ticagrelora) увеличилось [25]. Помимо непосредственных и очевидных последствий в виде кровопотери, большие кровотечения увеличивают риск ишемических осложнений, в т. ч. за счет отмены антитромботической терапии, в итоге приводя к существенному увеличению смертности [26, 27]. Повторяющиеся малые кровотечения могут неблагоприятно сказываться на приверженности к лечению антиагрегантами. Именно поэтому современная концепция лечения ОКС предполагает индивидуальный подход к назначению антитромботических препаратов исходя из соотношения рисков ишемических и геморрагических осложнений у каждого конкретного пациента.

Поскольку клопидогрел последовательно демонстрировал наиболее благоприятный профиль безопасности из всех блокаторов рецепторов P2Y₁₂ в рандомизированных исследованиях, метаанализах [26] и исследованиях реальной клинической практики [28], именно этот препарат рекомендуют выбирать эксперты Европейского общества кардиологов (ЕОК) у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и высоким риском кровотечений [15]. В рекомендациях 2020 г. предложен четкий алгоритм выбора режима антиагрегантной терапии в зависимости от риска кровотечений. Пациентам с низким риском кровотечений следует предпочесть комбинацию прасугрела или тикагрелора с аспирином сроком на 12 мес. (при отсутствии противопоказаний к назначению этих препаратов).

Пациентам с высоким риском кровотечений рекомендовано использовать комбинацию клопидогрела и аспирина в течение 3 (до 6) мес. с дальнейшим переходом на монотерапию аспирином. Риск кровотечения может быть оценен, например, с использованием шкалы PRECISE-DAPT [29] либо критериев высокого риска кровотечений Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) [30]. На популяции российских пациентов с ОКС была разработана и валидирована шкала оценки риска кровотечений при ОКС ОРАКУЛ [31].

Наконец, по мнению экспертов ЕОК, пациентам с очень высоким риском кровотечений целесообразно назначить клопидогрел и аспирин сроком на 1 мес. с последующим переходом на монотерапию клопидогрелом. Критериями очень высокого риска кровотечений являются перенесенное в течение предшествующего месяца клинически значимое кровотечение, а также необходимость проведения безотлагательного хирургического вмешательства.

В рекомендациях РКО по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST также указывается, что прасугрел или тикагрелор предпочтительнее клопидогрела при условии отсутствия высокого риска кровотечений [15].

ПОТРЕБНОСТЬ В ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Клопидогрел является ингибитором P2Y₁₂ с оптимальным профилем эффективности и безопасности у пациентов данной категории. В первую очередь речь идет о пациентах с сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП). Современная парадигма назначения антитромботической терапии пациентам с ОКС/ЧКВ и ФП основывается на том, что антиагрегантной терапии (даже двойной) недостаточно для профилактики кардиоэмболических осложнений ФП, а антикоагулянта недостаточно для профилактики тромбоза стента. Соответственно, у таких пациентов возникает потребность в многокомпонентной терапии, включающей как антикоагулянт, так и 1–2 антиагреганта.

Длительная тройная терапия ассоциируется с неприемлемо высоким риском кровотечений, что инспирировало проведение рандомизированных исследований [32–35], сравнивавших двойную терапию прямым оральным антикоагулянтом в комбинации с ингибитором P2Y₁₂ (аспирин использовался только перипроцедурно), с длительной тройной терапией (антикоагулянт + ингибитор P2Y₁₂ + аспирин). Выбор ингибитора P2Y₁₂ оставался на усмотрение лечащих врачей. Поскольку примерно половина пациентов, включенных в данное исследование, страдала ОКС, в ряде случаев врачи выбирали не клопидогрел, а тикагрелор или прасугрел. В исследовании RE-DUAL PCI [32] тикагрелор назначался у 12% пациентов в рамках ДАТ, у 8% – в рамках ТАТ, прасугрел не назначался; в исследовании

PIONEER AF-PCI [33] тикагрелор получали 4% участников, прасугрел – 1%, в исследовании ENTRAST-AF PCI [34] тикагрелор назначался в 7% случаев, прасугрел – менее 1% и, наконец, в исследовании AUGUSTUS [35] 6% участников получали тикагрелор, 1% – прасугрел. Соответственно, подавляющее число пациентов получали клопидогрел, что делает комбинацию «ПОАК/варфарин + клопидогрел» наиболее изученным вариантом антитромботической терапии при ОКС и ФП.

Анализ в подгруппах исследования RE-DUAL PCI [36] показал, что частота больших и клинически значимых кровотечений составила 26,3% у принимавших тикагрелор и 20,1% у принимавших клопидогрел (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,05–1,72). Метаанализ всех четырех перечисленных выше исследований [37] показал, что выбор более сильного ингибитора P2Y₁₂ (тикагрелора или прасугрела) в сравнении с клопидогрелом ассоциируется с увеличением риска больших и клинически значимых кровотечений на треть без каких-либо преимуществ по большим ишемическим осложнениям. Крупное наблюдательное исследование TRANSLATE ACS показало, что применение прасугрела в комбинации с антикоагулянтом ассоциируется с большим риском кровотечений в сравнении с клопидогрелом как в составе тройной, так и двойной антитромботической терапии (соответственно, 39,0% vs 24,4%, $p = 0,003$ и 26,7% vs 19,7%, p не представлено). Частота больших ишемических осложнений у принимавших прасугрел и клопидогрел не различалась [38]. Именно поэтому на данном этапе возможность применения тикагрелора и прасугрела в комбинации с пероральными антикоагулянтами имеет невысокий класс рекомендаций – IIb, а в составе тройной терапии не рекомендована совсем (класс рекомендаций III) [15–18]. Если у пациента

с ОКС, исходно получающего тикагрелор или прасугрел, возникает потребность в назначении АКГ (например, развивается первый в жизни пароксизм ФП в постинфарктном периоде), в большинстве случаев необходимо перевести его на клопидогрел.

У пациентов с ФП и ОКС *без подъема сегмента ST, получающих консервативное лечение*, следует сразу назначать двойную антитромботическую терапию (один антиагрегант и ПОАК) сроком до 12 мес. [15, 17]. Результаты исследования AUGUSTUS [35], в котором 23% пациентов с ОКС получали консервативное лечение, говорят о том, что возможным вариантом такого лечения с доказанной эффективностью и безопасностью может быть комбинация клопидогрела и апиксабана по меньшей мере на 6 мес.

Специальных исследований у пациентов с другими показаниями к длительной терапии пероральными антикоагулянтами, такими как венозная тромбоэмболия, механические протезы клапанов сердца, тромбоз левого желудочка, не проводилось. На перечисленные клинические ситуации экстраполируются результаты исследований у пациентов с фибрилляцией предсердий. Эксперты Европейского общества кардиологов полагают, что у пациентов с механическими протезами клапанов и ОКС, получающими варфарин, и характеризующимися высоким риском кровотечений, возможно сразу назначить двойную терапию с клопидогрелом без использования аспирина (класс рекомендаций IIa), даже в случае проведения ЧКВ [39].

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С ОКС И ВЫСОКИМ РИСКОМ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Ниже мы рассмотрим несколько частных случаев высокого риска кровотечений у пациентов с ОКС, когда клопидогрел может являться предпочтительной опцией.

Активный рак

Онкологические заболевания сами по себе и проводимая химиолучевая терапия ассоциируются с увеличением риска развития тромботических осложнений, в т. ч. ОКС. С другой стороны, у пациентов с активным раком повышен риск кровотечений, высока вероятность развития анемии и тромбоцитопении (за счет самой болезни и противоопухолевой терапии), что существенно усложняет лечение и вторичную профилактику ОКС. Ассоциация неотложной сердечно-сосудистой помощи (ACVC) и совет Европейского общества кардиологии по кардиоонкологии выпустили консенсусный документ, освещающий, помимо прочего, подходы к лечению ОКС у этой непростой категории пациентов [40]. Согласно этому документу, антитромбоцитарная терапия при ОКС требует индивидуального подхода в зависимости от типа и стадии рака, проведения химиотерапии, а также наличия и выраженности анемии и тромбоцитопении. Рак, выявленный менее 12 мес. назад, рассматривается как один из критериев высокого риска кровотечений у пациентов после ЧКВ согласно критериям ARC-HBR. Для таких пациентов, а также для пациентов, получающих химиотерапию независимо от давности выявления опухоли, препаратами первой линии являются аспирин (300/75–100 мг) и клопидогрел (300–600/75 мг). Следует избегать назначения тикагрелора и прасугрела у таких пациентов (за исключением случаев тромбоза стента на фоне терапии клопидогрелом в анамнезе). В случае высокого риска кровотечений продолжительность ДАТ может быть снижена до 3 мес. Назначение клопидогрела возможно при количестве тромбоцитов более 30 тыс/мкл, аспирин – более 10 тыс/мкл. Достаточным для проведения ЧКВ при ОКС является количество тромбоцитов более 30 тыс/мкл. Если возникает

потребность в проведении хирургического вмешательства, клопидогрел отменяют по общим правилам.

Если пациент перенес онкологическое заболевание более года назад, антитромбоцитарная терапия при ОКС проводится по общим правилам.

Хроническая болезнь почек

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) ОКС развивается чаще в сравнении с лицами с сохранной почечной функцией. После перенесенного инфаркта миокарда ХБП является значимым фактором риска как повторных ишемических осложнений, так и кровотечений, причем чем хуже почечная функция, тем выше риск. Такая ситуация создает определенные трудности в выборе оптимальной антитромботической терапии при ОКС. С одной стороны, чем хуже почечная функция, тем выше реактивность тромбоцитов у принимающих клопидогрел пациентов и тем больше риск ишемических осложнений, что должно давать преимущества мощным блокаторам P2Y₁₂. С другой стороны, у пациентов с выраженной ХБП существенно повышается риск кровотечений, что может нивелировать преимущества по тромбозам. В регистрационные исследования с тикагрелором и прасугрелом не включались пациенты с ХБП 5-й стадии, пациенты 4-й стадии были представлены достаточно слабо, поэтому данные об оптимальной антиагрегантной терапии у этих пациентов весьма ограничены. Субанализы рандомизированных исследований и проведенные в дальнейшем исследования реальной клинической практики показали, что у пациентов с ХБП 3 (рСКФ 30–59 мл/мин) тикагрелор и прасугрел сохраняют свои преимущества по ишемическим осложнениям, а вот для ХБП 4–5 (рСКФ менее 30 мл/мин) все не так однозначно.

Анализ данных Бременского регистра пациентов с ИМпST показал, что за период с 2006 по 2019 г. у пациентов с ХБП (рСКФ менее 60 мл/мин) существенно увеличилась доля используемых прасугрела и тикагрелора. Эта тенденция ассоциировалась со снижением риска ишемических осложнений, но отчетливой тенденцией к увеличению риска кровотечений после выписки, что реализовалось в отсутствие снижения общей смертности [41]. В крупном когортном исследовании SWEDENHEART, включившем 45 тыс. пациентов с ИМ, было показано, что у пациентов с ХБП 4–5 тикагрелор в сравнении с клопидогрелом достоверно не снижал риск ишемических осложнений, увеличивая риск повторных госпитализаций в связи с кровотечениями на 79%; не было даже тенденции к снижению смертности у получающих тикагрелор пациентов [42]. В когорте пациентов с ОКС из Восточной Азии было показано, что у пациентов с терминальной ХБП применение тикагрелора в сравнении с клопидогрелом может увеличивать общую смертность за счет кровотечений [43]. Наконец, системный обзор и метаанализ 12 исследований показал, что у пациентов с ОКС и ХБП 4–5-й стадий применение стандартной терапии клопидогрелом и аспирином ассоциируется с достоверно более низкой частотой кровотечений (на 30%), чем более интенсивные режимы антитромбоцитарной терапии. Существенная доля пациентов, перенесших кровотечения на фоне более интенсивной терапии, были переведены на терапию клопидогрелом. Авторы делают заключение, что у таких пациентов клопидогрел может быть предпочтительной опцией [44].

Вопрос оптимальной антиагрегантной терапии у пациентов с выраженной почечной дисфункцией требует дополнительного изучения. Формально действующие клинические рекомендации по лечению ОКС

напрямую не говорят о каких-либо модификациях стандартного подхода к лечению ОКС у пациентов с ХБП. Однако согласно критериям ABC-HBR, ХБП 4–5-й стадии является большим фактором риска кровотечений, ХБП 3 – малым фактором риска, а, как мы уже писали выше, высокий риск кровотечений у пациентов с ОКСбпST является основанием для выбора клопидогрела.

Также профессиональные сообщества не рекомендуют использовать тикагрелор и прасугрел у пациентов с терминальной ХБП [15]. Коррекции доз блокаторов рецепторов P2Y₁₂ в зависимости от функции почек не требуется [15].

Монголоидная раса

В близких по дизайну к PLATO исследованиях PHILO и TICAKOREA, проведенных в Восточной Азии, населенной представителями монголоидной расы, тикагрелор не продемонстрировал каких-либо преимуществ по ишемическим осложнениям, а частота больших и фатальных кровотечений была ниже у принимавших клопидогрел в исследовании TICAKOREA; аналогичная тенденция отмечалась в исследовании PHILO [45, 46]. В этих популяциях было выполнено множество наблюдательных исследований, большинство из которых также продемонстрировало отсутствие преимуществ тикагрелора и прасугрела [47]. Указанные различия могут быть обусловлены особенностями фармакокинетики и фармакогеномики у пациентов из популяций, отличных от европейской и североамериканской. Описан т. н. «восточно-азиатский парадокс», характеризующийся иным паттерном ишемических и геморрагических осложнений у пациентов, принимающих антитромботические препараты (меньше пользы с точки зрения предотвращения тромбозов и больше кровотечений

в сравнении с европеоидами). Очевидно, что экстраполировать результаты исследований, выполненных преимущественно в Европе и Северной Америке, на российскую популяцию следует с определенной осторожностью, поскольку для каждой этнической группы существуют генетические особенности, касающиеся в т. ч. эффектов ингибиторов P2Y₁₂. Так, например, носительство аллельных вариантов генов, кодирующих образование CYP2C19* с ослабленной функцией, ассоциирующейся с меньшей активностью клопидогрела, встречается примерно у 20–30% лиц европеоидной расы [48, 49], в то время как среди монголоидов такие полиморфные маркеры обнаруживается в 40–50% случаев [50]. В Российской Федерации доля населения, относящегося к различным типам монголоидной расы и к смешанным формам между монголоидной и европеоидной расой, составляет около 9%. Если в европейской части территории России подавляющая часть населения относится к европеоидной расе, то в азиатской части страны доля представителей монголоидной расы значительно возрастает. Если учитывать мигрантов, абсолютное число жителей с монголоидными корнями будет весьма высоко, что нельзя не учитывать, выбирая оптимальную антитромботическую терапию для конкретного пациента.

Экстренное коронарное шунтирование

Порядка 12% пациентов с ОКС имеют показания к экстренной операции коронарного шунтирования (КШ). Формально, КШ может быть выполнено лишь через 5 сут. после отмены клопидогрела, однако крупный метаанализ показал, что выполнение КШ по экстренным показаниям у пациентов с ОКС на фоне терапии клопидогрелом не увеличивает риск ишемических осложнений и реопераций [51]. Для сравнения: проведение

КШ на фоне прасугрела ассоциируется с драматическим приростом числа больших кровотечений относительно проведения операции у принимающих клопидогрел – 18,8 vs 2,7%, $P = 0,003$ [52].

ДЕЭСКАЛАЦИЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

Деэскалация антитромбоцитарной терапии предполагает замену наиболее сильных блокаторов рецепторов P2Y₁₂ прасугрела и тикагрелора, назначенных в полной дозе, на клопидогрел или прасугрел/тикагрелор в сниженной дозе. Такой подход изначально был инспирирован реальной клинической практикой, а нерандомизированными исследованиями, и был связан преимущественно с двумя причинами – высоким риском кровотечений на фоне полной антиагрегантной терапии после ОКС, а также стоимостью прасугрела и тикагрелора. В качестве теоретического обоснования плановой деэскалации как стратегии снижения риска кровотечений рассматривается то обстоятельство, что наибольшую пользу от назначения более сильных блокаторов рецепторов P2Y₁₂ пациент с ОКС получает в течение первого месяца терапии (а особенно первой недели), когда риск ишемических осложнений, в т. ч. тромбоза стента, максимальный. Предполагается, что по истечении этого периода времени кровотечения могут в большей степени влиять на суммарный прогноз пациента.

В настоящее время существуют два подхода к деэскалации – эмпирический и контролируемый, когда смена лекарственных препаратов осуществляется только у пациентов с достаточной эффективностью клопидогрела, подтвержденной оценкой агрегационной активности тромбоцитов или фармакогенетическим тестированием с выявлением носительства полиморфизмов гена CYP2C19.

Суммарная клиническая эффективность обоих подходов была подтверждена в рамках рандомизированных исследований. Эмпирическая плановая деэскалация через 30 сут. после ОКС ассоциировалась с существенным снижением суммарной частоты ишемических и геморрагических осложнений, преимущественно за счет кровотечений, в исследованиях TOPIC [53] и TALOS-AMI [54]. Контролируемая деэскалация с оценкой остаточной реактивности тромбоцитов (исследование TROPICAL-ACS [55]) или фармакогенетическим тестированием (исследование POPular Genetics [56]) в более ранний период (в среднем неделя от манифестации ОКС) продемонстрировала близкие результаты: суммарная клиническая эффективность (тромбозы + кровотечения) между группами не различалась, число кровотечений было достоверно ниже (POPular Genetics) либо отмечалась тенденция к их снижению (TROPICAL-ACS). Наконец, было выполнено уже несколько метаанализов рандомизированных исследований, также продемонстрировавших снижение частоты комбинированной конечной точки, объединяющей основные ишемические и геморрагические осложнения, уменьшение числа кровотечений без увеличения риска ишемических осложнений [57–59].

Следует отметить, что в действующих клинических рекомендациях стратегия деэскалации рассматривается с большой осторожностью, класс рекомендаций для подобных мероприятий пока оценивается экспертами Европейского кардиологического общества как IIb [15, 16]. Экспертами РКО в качестве возможных оснований для деэскалации рассматривается целый ряд клинических ситуаций [17], из которых наиболее оправданными представляются следующие: возникновение показаний к длительному лечению антикоагулянтами; клинически

значимые кровотечения (в т. ч. повторные), причину которых невозможно выявить или устранить; небольшие повторяющиеся кровотечения, источник которых устранить не удастся, сказывающиеся на приверженности к лечению; ограниченная доступность прасугрела или тикагрелора, не позволяющая обеспечить их регулярный прием. Если деэскалация антиагрегантной терапии действительно необходима, предпочтительнее проводить ее по истечении первого месяца после ОКС. Если деэскалация проводится в течение 30 сут. после ОКС, прием клопидогрела следует начинать с насыщающей дозы 600 мг через сутки после последнего приема прасугрела или тикагрелора. Если прошло более месяца с момента манифестации ОКС, переход с прасугрела можно осуществлять сразу с поддерживающей дозы 75 мг, с тикагрелора – с насыщающей дозы 600 мг. При переходе на клопидогрел в связи с кровотечением следует рассмотреть возможность начала терапии без нагрузочной дозы независимо от срока с момента ОКС.

ПРИМЕНЕНИЕ КЛОПИДОГРЕЛА В КОМБИНАЦИИ С АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ И НИЗКОЙ ДОЗОЙ РИВАРОКСАБАНА

В исследовании ATLAS ACS 2–TIMI 51 [60] добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки к комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ОКС сроком на 12 мес. снижало частоту комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта. Кроме того, отмечалось снижение сердечно-сосудистой и общей смертности, частоты тромбоза стента. К сожалению, подобное усиление терапии ассоциировалось с трехкратным повышением частоты больших кровотечений и двухкратным – внутричерепных кровоизлияний, поэтому

такой вариант терапии может быть рассмотрен у пациентов с низким риском геморрагических и высоким риском ишемических осложнений, не переносивших в прошлом инсульт или ТИА. Еще одним условием является отсутствие показаний к приему более высоких доз антикоагулянтов. Ривароксабан может быть добавлен к двойной антиагрегантной терапии клопидогрелом и аспирином после прекращения парентерального введения антикоагулянтов. Данный подход не изучался у пациентов, получающих тикагрелор или прасугрел.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клопидогрел является наиболее изученным блокатором рецепторов P2Y₁₂ и по-прежнему не имеет альтернативы у целого ряда категорий пациентов с ОКС, у которых тикагрелор или прасугрел не изучались, либо их применение сопряжено с неприемлемо высоким

риском кровотечений. Накапливаются данные о том, что клопидогрел может стать альтернативой тикагрелору/прасугрелу и у многих других пациентов с ОКС после завершения острого периода заболевания, по крайней мере в случае достаточного антиагрегантного эффекта клопидогрела, доказанного лабораторно. Потенциально такой подход может не только существенно снизить затраты на лечение пациентов с ОКС, но и избежать части кровотечений без прироста ишемических осложнений. Тем не менее следует помнить, что стратегия рутинной дезэскалации антитромбоцитарной терапии при ОКС на сегодня является изучаемым методом лечения и пока не рекомендуется к использованию вне клинических исследований.

Поступила / Received 20.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 11.05.2022

Принята в печать / Accepted 11.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Monroe D.M., Hoffman M., Roberts H.R. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(9):1381–1389. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000031340.68494.34>.
2. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K. et al. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>.
3. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., López-Sendón 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050522>.
4. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P., Xie J.X., Pan H.C., Peto R. et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67660-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67660-X).
5. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J., Bertrand M.E., 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05701-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05701-4).
6. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C. et al. PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>.

7. 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(20):2001–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>.
8. You S.C., Rho Y., Bikdeli B., Kim J., Siapos A., Weaver J. et al. Association of Ticagrelor vs Clopidogrel With Net Adverse Clinical Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2020;324(16):1640–1650. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16167>.
9. Sun M., Cui W., Li L. Comparison of Clinical Outcomes Between Ticagrelor and Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome: A Comprehensive Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:818215. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.818215>.
10. Gimbel M., Qaderdan K., Willemsen L., Hermanides R., Bergmeijer T., de Vrey E. et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;395(10233):1374–1381. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30325-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30325-1).
11. Parodi G., Storey R.F. Dyspnoea management in acute coronary syndrome patients treated with ticagrelor. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(6):555–560. <https://doi.org/10.1177/2048872614554108>.
12. Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K., Tantry U.S., Gesheff T., Wei C. et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/ OFFSET study. *Circulation*. 2009;120(25):2577–2585. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550>.
13. Motovska Z., Hlinomaz O., Kala P., Hromadka M., Knot J., Varvarovsky I. et al. 1-year outcomes of patients undergoing primary angioplasty for myocardial infarction treated with prasugrel versus ticagrelor. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(4):371–381. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.008>.
14. Zeymer U., Cully M., Hochadel M. Adherence to dual antiplatelet therapy with ticagrelor in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention in real life. Results of the REAL-TICA registry. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4(4):205–210. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pyy018>.
15. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020;ehaa575. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
16. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
17. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;(4):4449. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishnikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;(4):4449. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
18. Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;(11):4103. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>.
Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;(11):4103. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>.
19. Сагайдак О.В., Ощепкова Е.В., Попова Ю.В., Посненкова О.М., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Чазова И.Е. Анализ оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в 2019 году (по данным федерального регистра острого коронарного синдрома). *Кардиологический вестник*. 2020;(3):37–45. Режим доступа: https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovestnik_3_2020.pdf.
Sagaydak O.V., Oshchepkova E.V., Popova Yu.V., Posnenkova O.M., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Chazova I.E. Treatment of patients with acute coronary syndrome in 2019 (data from federal registry of acute coronary syndrome). *Russian Cardiology Bulletin*. 2020;(3):37–45. (In Russ.) Available at: https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovestnik_3_2020.pdf.
20. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома РЕКОРД-3. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;(4):16–24. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.4.16-24>.

- Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Registry of acute coronary syndromes "RECORD-3". characteristics of patients and treatment during initial hospitalization. *Kardiologiya*. 2016;(4):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.4.16-24>.
21. Berwanger O., Lopes R.D., Moia D.D., Fonseca F.A., Jiang L., Goodman S.G. et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With STEMI Treated With Fibrinolysis: TREAT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2819–2828. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.011>.
 22. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M. et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e18–e114. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001038>.
 23. Fernández-Avilés F., Alonso J.J., Peña G., Blanco J., Alonso-Briales J., López-Mesa J. et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2007;28(8):949–960. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl461>.
 24. Cantor W.J., Fitchett D., Borgundvaag B., Ducas J., Heffernan M., Cohen E.A. et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2705–2718. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808276>.
 25. Gèneureux P., Giustino G., Witzenbichler B., Weisz G., Stuckey T.D., Rinaldi M.J. et al. Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1036–1045. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1323>.
 26. Ducrocq G., Schulte P.J., Becker R.C., Cannon C.P., Harrington R.A., Held C. et al. Association of spontaneous and procedure-related bleeds with short-and longterm mortality after acute coronary syndromes: an analysis from the PLATO trial. *EuroIntervention*. 2015;11(7):737–745. https://doi.org/10.4244/EIJY14M09_11.
 27. Шахматова О.О., Комаров А.Л., Коробкова В.В., Яровая Е.Б., Андреевская М.В., Шулепова А.Г., Панченко Е.П. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА). *Терапевтический архив*. 2020;(9):30–38. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000699>.
Shakhmatova O.O., Komarov A.L., Korobkova V.V., Yarovaia E.B., Andreevskaya M.V., Shuleshova A.G., Panchenko E.P. Upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease (registry of antithrombotic therapy "REGATTA" results). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;(9):30–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000699>.
 28. Sun M., Cui W., Li L. Comparison of Clinical Outcomes Between Ticagrelor and Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome: A Comprehensive Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:818215. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.818215>.
 29. Costa F., van Klaveren D., James S., Heg D., Räber L., Feres F. et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5).
 30. Urban P., Mehran R., Collieran R., Angiolillo D.J., Byrne R.A., Capodanno D. et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J*. 2019;40(31):2632–2653. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz372>.
 31. Минушкина Л.О., Эрлих А.Д., Бразник В.А., Затеишчиков Д.А. Внешняя валидация шкалы риска кровотечений ОРАКУЛ с помощью базы данных регистра РЕКОРД 3. *Кардиология*. 2019;(12):5–10. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.12.n677>.
Minushkina L.O., Erlikh A.D., Brazhnik V.A., Zateyshchikov D.A. External validation of the ORACLE bleeding risk score using the database of the RECORD 3 registry. *Kardiologiya*. 2019;(12):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.12.n677>.
 32. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>.
 33. 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. *Engl J Med*. 2016;375(25):2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>.

34. Vranckx P., Valgimigli M., Eckardt L., Tijssen J., Lewalter T., Gargiulo G. et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1335–1343. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31872-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0).
35. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>.
36. Oldgren J., Steg P.G., Hohnloser S.H., Lip G.Y.H., Kimura T., Nordaby M. et al. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. *Eur Heart J*. 2019;40(19):1553–1562. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz059>.
37. Casula M., Fortuni F., Ferlini M., Fabris F., Oltrona Visconti L., Leonardi S. Meta-Analysis Comparing Potent Oral P2Y12 Inhibitors versus Clopidogrel in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(2):231–240. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00436-8>.
38. Jackson L.R. 2nd, Ju C., Zettler M., Messenger J.C., Cohen D.J., Stone G.W. et al. Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Receiving an Oral Anticoagulant and Dual Antiplatelet Therapy: A Comparison of Clopidogrel Versus Prasugrel From the TRANSLATE-ACS Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(14):1880–1889. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.08.018>.
39. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2022;ehac051. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac051>.
40. Gevaert S.A., Halvorsen S., Sinnaeve P.R., Sambola A., Gulati G., Lancellotti P. et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology-Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(8):947–959. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab056>.
41. Schmucker J., Fach A., Osteresch R., Mata Marin L.A., Retzlaff T., Rühle S. et al. Temporal trends in treatment strategies and clinical outcomes among patients with advanced chronic kidney disease and ST-elevation myocardial infarctions: results from the Bremen STEMI registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02573-1>.
42. Edfors R., Sahlén A., Szummer K., Renlund H., Evans M., Carrero J.J. et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel after acute myocardial infarction stratified by renal function. *Heart*. 2018;104(19):1575–1582. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312436>.
43. Roh J.W., Lee S.J., Kim B.K., Hong S.J., Kim H.Y., Ahn C.M. et al. Ticagrelor vs. Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome Patients With Chronic Kidney Disease After New-Generation Drug-Eluting Stent Implantation. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:707722. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.707722>.
44. Park S., Choi Y.J., Kang J.E., Kim M.G., Jung Geum M., Kim S.D. et al. P2Y12 Antiplatelet Choice for Patients with Chronic Kidney Disease and Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021;11(3):222. <https://doi.org/10.3390/jpm11030222>.
45. Goto S., Huang C.H., Park S.J., Emanuelsson H., Kimura T. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome. *Circ J*. 2015;79(11):2452–2460. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0112>.
46. Park D.W., Kwon O., Jang J.S., Yun S.C., Park H., Kang D.Y. et al. TICA KOREA Investigators. Clinically Significant Bleeding With Ticagrelor Versus Clopidogrel in Korean Patients With Acute Coronary Syndromes Intended for Invasive Management: a Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019;140(23):1865–1877. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041766>.
47. Numasawa Y., Sawano M., Fukuoka R., Ejiri K., Kuno T., Shoji S., Kohsaka S. Antithrombotic Strategy for Patients with Acute Coronary Syndrome: A Perspective from East Asia. *J Clin Med*. 2020;9(6):1963. <https://doi.org/10.3390/jcm9061963>.
48. Mirzaev K.B., Rytkin E., Ryzhikova K.A., Grishina E.A., Sozaeva Z.A., Fedorinov D.S. et al. The ABCB1, CYP2C19, CYP3A5 and CYP4F2 genetic polymorphisms and platelet reactivity in the early phases of acute coronary syndromes. *Drug Metab Pers Ther*. 2018;33(3):109–118. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2018-0006>.
49. Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А., Донников А.Е., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС, получающих клопидогрел: функция тромбоцитов или генетические исследования? *Доктор.Ру*. 2012;(6):11–19. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18302256>.

- Komarov A.L., Shakhmatova O.O., Ilyushchenko T.A., Donnikov A.E., Dobrovolsky A.B., Panchenko E.P. Assessing risk of cardiovascular events in clopidogrel-treated patients with stable CHD: platelet function or genetic testing? *Doktor.Ru*. 2012;(6):11–19. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18302256>.
50. Man M., Farmen M., Dumauld C., Teng C.H., Moser B., Irie S. et al. Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East Asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(8):929–940. <https://doi.org/10.1177/0091270009355161>.
 51. Nijjer S.S., Watson G., Athanasiou T., Malik I.S. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. *Eur Heart J*. 2011;32(23):2970–2988. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr151>.
 52. Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E., Murphy S.A., Gibson C.M., McCabe C.H., Antman E.M. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723–731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60441-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60441-4).
 53. 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;38:3070–3078. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx175>.
 54. Kim C.J., Park M.W., Kim M.C., Choo E.H., Hwang B.H., Lee K.Y. et al. Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1305–1316. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01445-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01445-8).
 55. Sibbing D., Aradi D., Jacobshagen C., Gross L., Trenk D., Geisler T. et al. A randomized 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. <https://doi.org/10.1160/TH16-07-0557>.
 56. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907096>.
 57. Shehata J., Abdelazeem B., Abbas K., El-Shahat N.A., Baral N., Adhikari G. et al. De-escalation from prasugrel or ticagrelor to clopidogrel in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2022;22(3):287–298. <https://doi.org/10.1007/s40256-021-00504-7>.
 58. Bai N., Ma Y., Niu Y., Zhong P.Y., Shang Y.S., Wang Z.L. Efficacy and safety of de-escalation of antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001274>.
 59. Shoji S., Kuno T., Fujisaki T., Takagi H., Briasoulis A., Deharo P. et al. De-Escalation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(8):763–777. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.012>.
 60. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112277>.

Информация об авторе:

Шахматова Ольга Олеговна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; olga.shahmatova@gmail.com

Information about the author:

Olga O. Shakhmatova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; olga.shahmatova@gmail.com



Парентеральные антикоагулянты в лечении острого коронарного синдрома: что говорят современные клинические рекомендации

И.С. Явелов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>, yavelov@yahoo.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Парентеральное введение высоких (лечебных) доз антикоагулянтов – обязательный компонент первоначального лечения острого коронарного синдрома (ОКС), если к ним нет противопоказаний. При ОКС возможны внутривенное введение нефракционированного гепарина, применение низкомолекулярного гепарина эноксапарина, селективного антагониста активированного X фактора свертывания крови фондапаринукса натрия и прямого антагониста тромбина бивалирудина. В обзоре представлены современные подходы к выбору препаратов и особенностям использования парентеральных антикоагулянтов в зависимости от варианта ОКС (с наличием или отсутствием стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ), подходов к реваскуляризации миокарда, предшествующего приема пероральных антикоагулянтов, функции почек, риска возникновения серьезных кровотечений, представленные в текущих версиях рекомендаций Европейского кардиологического общества и Российского общества кардиологов, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации. Показано, что, согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований и мнению экспертного сообщества, для многих сценариев лечения ОКС (тромболитическая терапия стрептокиназой или отсутствие реперфузионной терапии при ОКС со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ, ОКС без стойких подъемов сегмента ST) оптимальным подходом представляется парентеральное введение фондапаринукса натрия. К исключениям относят первичное чрескожное коронарное вмешательство и очень раннее инвазивное лечение ОКС без стойких подъемов сегмента ST, однако начатое лечение фондапаринуксом натрия не препятствует реализации этих подходов. Дополнительные преимущества фондапаринукса натрия – отсутствие необходимости контроля состояния свертывающей системы крови, фиксированная доза, а также возможность использования у больных с выраженной тромбоцитопенией. Если предполагается краткосрочное использование парентерального антикоагулянта (при раннем инвазивном лечении ОКС), есть противопоказания или ограничения к использованию фондапаринукса натрия и эноксапарина натрия, средством выбора для большинства случаев становится внутривенное введение нефракционированного гепарина.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, парентеральные антикоагулянты, фондапаринукс, эноксапарин, нефракционированный гепарин, бивалирудин

Для цитирования: Явелов И.С. Парентеральные антикоагулянты в лечении острого коронарного синдрома: что говорят современные клинические рекомендации. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):46–58. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-46-58>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Parenteral anticoagulants in the treatment of acute coronary syndrome: what modern clinical guidelines say

Igor S. Yavelov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>, yavelov@yahoo.com

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Parenteral administration of high (therapeutic) doses of anticoagulants is a mandatory component of the initial treatment of acute coronary syndrome (ACS) unless contraindicated. In ACS, intravenous administration of unfractionated heparin, the use of low molecular weight heparin enoxaparin, selective antagonist of activated X clotting factor fondaparinux sodium and direct thrombin antagonist bivalirudin are possible. The review presents current approaches to the choice of drugs and the specifics of parenteral anticoagulant use depending on ACS variant (with or without persistent ST-segment elevations on ECG), approaches to myocardial revascularization, previous use of oral anticoagulants, renal function, risk of major bleeding, presented in current versions of European Society of Cardiology and Russian Society of Cardiology guidelines, approved by the Russian Ministry of Health. It is shown that, according to the results

of randomized controlled trials and expert opinion, for most ACS treatment scenarios (streptokinase thrombolytic therapy or no reperfusion therapy in ACS with persistent ST elevation on ECG, ACS without persistent ST elevation) the optimal approach is parenteral administration of sodium fondaparinux. Exceptions include primary percutaneous coronary intervention and very early invasive treatment of ACS without persistent ST-segment elevation, but initial treatment with sodium fondaparinux does not prevent these approaches. Additional advantages of sodium fondaparinux are the absence of the need to monitor the coagulation system, a fixed dose, as well as the possibility of use in patients with significant thrombocytopenia. If short-term use of parenteral anticoagulant is expected (in early invasive treatment of ACS), there are contraindications or limitations to the use of sodium fondaparinux and sodium enoxaparin, the means of choice for most cases is intravenous administration of unfractionated heparin.

Keywords: acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, parenteral anticoagulants, fondaparinux, enoxaparin, unfractionated heparin, bivalirudin

For citation: Yavelov I.S. Parenteral anticoagulants in the treatment of acute coronary syndrome: what modern clinical guidelines say. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):46–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-46-58>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Наряду с двойной антитромбоцитарной терапией парентеральное введение высоких (лечебных) доз антикоагулянтов – обязательный компонент первоначального лечения острого коронарного синдрома (ОКС), если к ним нет противопоказаний [1–5].

При ОКС используются внутривенное введение болюсов нефракционированного гепарина (НФГ) под контролем активированного времени свертывания крови или низкомолекулярного гепарина эноксапарина натрия (при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ)), внутривенная инфузия НФГ под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, подкожные инъекции фондапаринукса натрия или эноксапарина, а также внутривенная инфузия бивалирудина (при ЧКВ).

Выбор препарата и особенности использования парентеральных антикоагулянтов зависят от варианта ОКС (с наличием или отсутствием стойких подъемов сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ)), сроков выполнения коронарной ангиографии с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда (в большинстве случаев – ЧКВ), предшествующего приема пероральных антикоагулянтов, функции почек, а также риска возникновения серьезных кровотечений.

В данном сообщении будут рассмотрены подходы к применению парентеральных антикоагулянтов при ОКС, представленные в текущих версиях рекомендаций Европейского кардиологического общества и Российского общества кардиологов, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации [1–5].

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ

Начинать парентеральное введение антикоагулянта рекомендуется, когда установлен диагноз ОКС. Это предполагает, что при подозрении на ОКС, пока не закончен этап дифференциальной диагностики, не следует спешить с началом использования парентерального антикоагулянта, поскольку в ближайшее время могут быть выявлены противопоказания к препаратам этой группы (продолжающееся внутреннее кровотечение, расслоение аорты) и другие заболевания, при которых нет показаний для применения антикоагулянтов (несердечная причина возникновения симптомов, миокардит и др.). Убедительные свидетельства пользы от начала парентерального введения антикоагулянтов на догоспитальном этапе отсутствуют, и в абсолютном большинстве случаев разумно отложить начало их применения

до поступления в стационар (за исключением случаев, когда выполняется тромболитическая терапия).

В целом существует два сценария начала парентерального введения антикоагулянтов у больного с ОКС. При первом коронарная ангиография выполняется вскоре после госпитализации: первичное ЧКВ при ОКС со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ (ОКСпST), ранний инвазивный подход к лечению ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST). В этих случаях парентеральное введение антикоагулянта обычно начинают в ангиографической лаборатории и после успешного ЧКВ уже не продолжают. При втором сценарии коронарная ангиография выполняется через некоторое время после госпитализации или ОКС лечат неинвазивно. Тогда у больных с несомненным ОКС при отсутствии противопоказаний начинают парентеральное введение антикоагулянта, а ЧКВ (если будет принято решение о его выполнении) осуществляют на фоне уже начатого лечения антикоагулянтом. При таком подходе обсуждается целесообразность дополнительного внутривенного введения антикоагулянта во время процедуры (обычно внутривенных болюсов НФГ под контролем активированного времени свертывания крови у больных, которым уже проводится внутривенная инфузия НФГ или выполнено введение фондапаринукса, а также дополнительного внутривенного введения эноксапарина, если после последней подкожной инъекции прошло от 8 до 12 ч).

Длительность парентерального введения антикоагулянтов при ОКС зависит от особенностей лечения ОКС и при неинвазивном лечении заболевания должна продолжаться вплоть до 8 суток или более ранней выписки, а у больных с высоким риском тяжелых кровотечений – 24–48 ч после тромботической

терапии или хотя бы 48 ч при ОКСбпST. В случаях, когда в эти сроки выполняется ЧКВ, принято прекращать парентеральное введение антикоагулянта по окончании процедуры, если к препаратам этой группы нет дополнительных показаний (фибрилляция/трепетание предсердий, механические протезы клапанов сердца, тромб в полости левого желудочка, тромбоз глубоких вен / тромбоэмболия легочных артерий для продолжения использования лечебных доз, необходимость профилактики тромбоза глубоких вен / тромбоэмболия легочных артерий с высоким риском подобных осложнений). Таким образом, при выполнении ЧКВ вскоре после госпитализации больной с ОКС может получать парентеральный антикоагулянт только во время вмешательства.

В случаях, когда ОКС возникает у больных, продолжающих принимать варфарин, и значение МНО (международное нормализованное отношение) составляет не ниже 2, его прием целесообразно продолжить и отказаться от парентерального введения антикоагулянтов. Это связано с длительным сроком прекращения эффекта варфарина после его отмены. В настоящее время очевидно, что ЧКВ можно выполнять при значениях МНО $\geq 2,5$ без дополнительного парентерального введения антикоагулянта.

Достаточного опыта начала лечения ОКС с использованием прямых пероральных антикоагулянтов нет. Поэтому предлагают перейти на парентеральное введение антикоагулянта, что разумно сделать в срок приема очередной дозы прямого перорального антикоагулянта. При необходимости срочно выполнить коронарную ангиографию и ЧКВ во время вмешательства считают необходимым вводить внутривенно стандартные дозы НФГ или бивалирудина. Очевидно, что после ЧКВ, когда обычно парентеральные

антикоагулянты отменяют, можно продолжить плановый прием прямого перорального антикоагулянта.

При выборе антикоагулянта следует учитывать, что фондапаринукс противопоказан при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) 20 мл/мин/1,73 м², эноксапарин не рекомендуется при рСКФ ниже 20 мл/мин/1,73 м², бивалирудин – ниже 30 мл/мин/1,73 м². Соответственно, при выраженном нарушении функции почек единственной опцией остается внутривенное введение НФГ.

Следует также учитывать длительность сохранения эффекта после отмены препарата: несколько десятков минут у бивалирудина, 4–6 ч у НФГ, более 12 ч у эноксапарина, более суток у фондапаринукса. Эта особенность важна, в частности, для случаев, когда вскоре после коронарной ангиографии планируется выполнить операцию коронарного шунтирования (предпочтительным здесь представляется внутривенная инфузия НФГ).

Среди других клинически важных особенностей парентеральных антикоагулянтов – риск усугубления тромбоцитопении, а также (намного реже) возникновения иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином (имеется у НФГ и эноксапарина, отсутствует у бивалирудина и фондапаринукса). Соответственно, у больных с исходно невысокой концентрацией тромбоцитов в крови, дальнейшее снижение которой нежелательно, или при отсутствии возможности контролировать уровень тромбоцитов в крови предпочтительно применение бивалирудина (при ЧКВ) или фондапаринукса (у более широкого контингента больных с ОКС).

С практической точки зрения важно, что при внутривенной инфузии НФГ необходим контроль активированного частичного тромбопластинового времени, для правильного выбора дозы эноксапарина необходимо

знать массу тела больного и рСКФ, в то время как фондапаринукс используется однократно в сутки в фиксированной дозе и без лабораторного мониторинга состояния системы гемостаза, что фактически исключает ошибки в его дозировании.

С учетом совокупности накопленных фактов в настоящее время переход с эноксапарина на внутривенное введение НФГ (включая дополнительное введение НФГ во время ЧКВ) и наоборот запрещены, что связано с риском снижения эффективности лечения и (или) частоты кровотечений. Подобное ограничение не распространяется на фондапаринукс: опыт дополнительного введения высоких доз НФГ во время ЧКВ указывает на достаточную безопасность такого сочетания парентеральных антикоагулянтов.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ СО СТОЙКИМИ ПОДЪЕМАМИ СЕГМЕНТА ST НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ

Основные подходы к применению парентеральных антикоагулянтов при ОКСпST, сформулированные в текущих версиях рекомендаций Европейского кардиологического общества и Российского общества кардиологов, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации, представлены в *табл. 1* [1, 2].

Первичное чрескожное коронарное вмешательство. Во время первичного ЧКВ рекомендуется предпочесть внутривенные болюсы НФГ или эноксапарина. Внутривенное введение бивалирудина затратнее и требует продолжения внутривенной инфузии по крайней мере 4 ч после процедуры. При этом надежды на меньшую частоту кровотечений при применении бивалирудина во время и после ЧКВ в сравнении с НФГ у больных с ОКС не подтверждаются [6, 7].

ТАБЛИЦА 1. Парентеральные антикоагулянты при остром коронарном синдроме со стойкими подъемами сегмента ST на электрокардиограмме: современные рекомендации TABLE 1. Parenteral anticoagulants for acute coronary syndrome with persistent ST-segment elevation on ECG: current recommendations		
Рекомендации Европейского кардиологического общества (2018) [1]	Класс/степень доказанности	Рекомендации Российского кардиологического общества, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации (2020) [2]
Первичное чрескоронарное вмешательство		
Антикоагулянты рекомендуются для всех больных в дополнение к антитромбоцитарной терапии во время первичного ЧКВ	I C	Для снижения рисков смерти и (или) рецидива ИМ всем пациентам при отсутствии противопоказаний рекомендовано применение парентерально вводимого антикоагулянта, начатое перед реперфузионным вмешательством или как минимум во время него
Рекомендуется рутинное использование НФГ	I C	При первичном ЧКВ для снижения риска тромботических осложнений и крупных ишемических событий рекомендуется использование НФГ в виде внутривенного болюса
У больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в качестве антикоагулянта во время первичного ЧКВ рекомендуется бивалирудин	I C	
Следует рассмотреть рутинное внутривенное введение эноксапарина	IIa A	При первичном ЧКВ для снижения риска тромботических осложнений и крупных ишемических событий рекомендуется внутривенное введение эноксапарина
Следует рассмотреть рутинное внутривенное введение бивалирудина	IIa A	При первичном ЧКВ для снижения риска тромботических осложнений и крупных ишемических событий рекомендуется внутривенное введение бивалирудина ¹
Фондапаринукс не рекомендуется для первичного ЧКВ	III B	В случае выполнения первичного ЧКВ у пациента, получившего до него фондапаринукс натрия, для снижения риска тромботических осложнений ЧКВ в связи с процедурой рекомендуется вводить стандартный болюс НФГ (не рекомендуется выполнять ЧКВ на фоне антикоагуляции только фондапаринуксом натрия)
Рутинное применение антикоагулянтов после первичного ЧКВ не показано, кроме случаев, когда есть отдельные показания к применению высоких доз антикоагулянтов (например, из-за наличия фибрилляции предсердий, механического протеза клапана сердца или тромба в левом желудочке) или профилактических доз антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов/тромботических осложнений у больных с prolonged постельным режимом	Не указано	Из-за неоправданного увеличения риска кровотечений продолжение антикоагуляции после успешного ЧКВ не рекомендуется, если только нет других оснований для лечебной (фибрилляция предсердий, тромбоз полости левого желудочка, венозный тромбоз или тромбоз/эмболия легочной артерии) или профилактической (тяжелая сердечная недостаточность, ограниченная подвижность пациента) антикоагуляции
Фибринолитическая терапия (включая фармако-инвазивный подход)		
У больных, которые лечатся тромболитиками, рекомендуются антикоагулянты до реваккуляризации (если она выполняется) или в период госпитализации вплоть до 8 суток	I A	Парентеральное введение антикоагулянтов для снижения риска тромботических осложнений рекомендуется продолжать максимально до 8 суток (или до выписки, если она произойдет раньше этого срока) или до успешного завершения ЧКВ, если нет иных показаний к продолженной антикоагулянтной терапии

ТАБЛИЦА 1. Парентеральные антикоагулянты при остром коронарном синдроме со стойкими подъемами сегмента ST на электрокардиограмме: современные рекомендации (окончание)
TABLE 1. Parenteral anticoagulants for acute coronary syndrome with persistent ST-segment elevation on ECG: current recommendations (ending)

Рекомендации Европейского кардиологического общества (2018) [1]	Класс/степень доказанности	Рекомендации Российского кардиологического общества, утвержденные Министрством здравоохранения Российской Федерации (2020) [2]	Класс/степень доказанности
Может использоваться эноксапарин внутривенно с последующими подкожными инъекциями (предпочтительнее НФГ)	I A	Для снижения суммарного риска смерти или рецидива ИМ эноксапарин рекомендуется как антикоагулянт первого выбора (по результатам сравнения с НФГ)	I A
Может использоваться НФГ в виде болюса, подобранного с учетом массы тела, с последующей внутривенной инфузией	I B	Внутривенная инфузия НФГ в сопровождении тромболитической терапии рекомендуется для поддержки реперфузии (снижения риска тромботических осложнений) в случаях, когда фондапаринукс натрия и эноксапарин противопоказаны (в частности, из-за выраженной почечной недостаточности)	IIa C
При лечении стрептококковой феморальной ангиопатии фондапаринукс внутривенно с последующими подкожными инъекциями через 24 ч	IIa B	Для снижения суммарного риска (смерть и рецидив ИМ) рекомендуется ингибитор Х фактора свертывания крови фондапаринукс натрия ²	IIa B
		Если ЧКВ выполняется на фоне начатой внутривенной инфузии НФГ, во время процедуры для поддержания должного уровня антикоагуляции рекомендуется использовать дополнительное внутривенное введение болюсов НФГ под контролем активированного времени свертывания крови	IIa B
		Если пациент получал эноксапарин до ЧКВ (в связи с тромболитической терапией), для снижения риска ишемических и геморрагических осложнений процедуру рекомендуется выполнять на фоне его продолжающегося применения	IIa B
Отсутствие реперфузионной терапии			
Антикоагулянты, предпочтительно фондапаринукс, показаны до реваскуляризации миокарда (если она выполняется) или до выписки из стационара	Не указано	Для снижения риска тромботических осложнений фондапаринукс натрия рекомендуется в качестве антикоагулянта для сопровождения тромболитической терапии с использованием стрептокиназы и у пациентов, не получивших реперфузионную терапию	IIa B

Примечания. ¹ В метаанализе сравнительных исследований НФГ и бивалирудина при первичном ЧКВ не выявлено преимуществ последнего на уровне смертности (что в основном и стало основанием для приоритетного размещения НФГ в списке антикоагулянтов, используемых при этом методе реперфузии). Применение бивалирудина в этих сравнениях сопровождалось более высокой частотой тромбоза стентов и меньшей частотой кровотечений. Бивалирудин является препаратом выбора у пациентов с наличием или угрозой развития тромбоцитопении и при высоком риске кровотечения.

² Превосходство фондапаринукса натрия над НФГ**/плацебо в сложном исследовании OASIS-6 получено в основном в подгруппе пациентов, получавших стрептокиназу, где фондапаринукс натрия в большинстве случаев сравнивался с плацебо. Но и у пациентов, получивших другие, в том числе фибрин-специфичные, тромболитики, он был как минимум не хуже. Не следует забывать, что фондапаринукс натрия – средство выбора при наличии легкой и умеренной тромбоцитопении или при угрозе развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. ИМ – инфаркт миокарда, НФГ – нефракционированный гепарин, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

В настоящее время основной аргумент в пользу выбора бивалирудина – иммунная тромбоцитопения, вызванная гепарином, когда препараты этой группы противопоказаны.

Фондапаринукс в качестве антикоагулянта, необходимого при проведении ЧКВ, не рассматривается. Согласно результатам крупного рандомизированного контролируемого исследования OASIS-6, в подгруппе больных с первичным ЧКВ у рандомизированных к лечению фондапаринуксом по сравнению с НФГ было больше случаев тромбоза катетера, а также всех серьезных осложнений ЧКВ в совокупности (тромбоз сосуда или катетера, феномен по reflow, диссекция или перфорация коронарной артерии) [8]. Однако эти различия отсутствовали в случаях, когда во время процедуры в дополнение к фондапаринуксу врачи вводили НФГ. Соответственно, если по каким-то причинам больному с ОКСпСТ ввели фондапаринукс, не следует отказываться от первичного ЧКВ, но во время вмешательства необходимо вводить стандартные для этой ситуации дозы НФГ.

Тромболитическая терапия. Стандартное дополнение к тромболитической терапии – парентеральное введение гепарина. По данным крупного рандомизированного контролируемого исследования ExTRACT-TIMI 25, длительное (вплоть до 8 суток или выписки в более ранние сроки заболевания) применение эноксапарина в сравнении с 48-часовой инфузией НФГ обеспечивало более низкую совокупную частоту смерти и несмертельного рецидива инфаркта миокарда (ИМ) в ближайшие 30 суток в основном за счет более редкого развития несмертельного рецидива ИМ [9]. Кроме того, в группе эноксапарина достоверно реже возникала потребность в неотложной реваскуляризации миокарда из-за возобновившейся ишемии. При этом польза была больше риска,

связанного с увеличением частоты серьезных кровотечений. Соответственно, именно такой подход рекомендуется в случаях, когда нет выраженного нарушения функции почек и высокого риска кровотечений, оправдывающего сокращение сроков антикоагулянтной терапии. Эноксапарин был изучен и в рамках фармако-инвазивного подхода, хотя, как представляется, НФГ тоже выглядит привлекательно, когда ЧКВ планируется вскоре после введения фибринолитика, и после ЧКВ парентеральный антикоагулянт будет отменен [10].

Согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования OASIS-6, у больных, получивших нефибрин-специфичные фибринолитики (в основном стрептокиназу), длительное (вплоть до 8 суток или выписки в более ранние сроки заболевания) введение фондапаринукса по эффективности (сумма случаев смерти или ИМ за 30 суток) превосходило группу контроля (в 96,4% случаев плацебо) [8]. При этом крупных кровотечений в группе фондапаринукса оказалось даже меньше, чем в группе плацебо. Фибрин-специфичные фибринолитики в этом исследовании использовались у 875 больных, и продленное введение фондапаринукса здесь сопоставляли преимущественно с 24–48-часовой инфузией НФГ. Применение фондапаринукса не уменьшало сумму случаев смерти и ИМ, хотя тенденция к его преимуществу по безопасности сохранялась. Соответственно, продленное введение фондапаринукса с точки зрения безопасности выглядит привлекательнее эноксапарина при использовании стрептокиназы. Очевидно также, что при лечении фибрин-специфичными фибринолитиками нет оснований отказываться от продленного использования фондапаринукса, особенно у больных с исходной тромбоцитопенией, когда дальнейшее снижение количества

тромбоцитов в крови нежелательно, при невозможности контролировать содержание тромбоцитов в крови, а также при риске иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином [2]. В случаях, когда на фоне начатого лечения фондапаринуксом возникает необходимость в ЧКВ, результаты исследования OASIS-6 указывают, что процедуру можно безопасно выполнить на фоне дополнительного внутривенного болюсного введения стандартных доз НФГ. Фондапаринукс в целом не предназначен для использования в рамках фармако-инвазивного подхода к реперфузионной терапии у больных с ОКСбпСТ, однако очевидно, что его использование не является препятствием к раннему выполнению ЧКВ после тромболитической терапии.

Отсутствие реперфузионной терапии.

В настоящее время продленное парентеральное введение антикоагулянта у больных с ОКСбпСТ, оставшихся без реперфузионного лечения, наиболее хорошо изучено с использованием фондапаринукса.

При анализе подгруппы больных, не получавших реперфузионного лечения, в крупном контролируемом исследовании OASIS-6 подкожные инъекции фондапаринукса до 8 суток или более ранней выписки обеспечивали снижение суммы смерти и рецидивов ИМ [11]. Снижение риска этих событий было заметным уже к 3-м суткам и сохранялось через 30 суток и 6 мес. без существенного роста частоты крупных кровотечений. Положительный эффект применения фондапаринукса отмечался при сравнении как с плацебо, так и с краткосрочной (24–48-часовой) инфузией НФГ, вне зависимости от использования монотерапии антиагрегантом или сочетания ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом, а также использования блокатора гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ СТОЙКИХ ПОДЪЕМОВ СЕКМЕНТА ST НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ

Основные подходы к применению парентеральных антикоагулянтов при ОКСбпСТ, сформулированные в текущих версиях рекомендаций Европейского кардиологического общества и Российского общества кардиологов, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации, представлены в табл. 2 и 3 [3–5].

В крупном рандомизированном контролируемом исследовании OASIS-5 продленное введение фондапаринукса (вплоть до 8 суток или выписки в более ранние сроки заболевания) сопоставлялось с подкожными инъекциями эноксапарина в течение 2–8 суток (до клинической стабилизации состояния больного) [12]. Сумма случаев смерти, ИМ или рефрактерной ишемии миокарда в группах фондапаринукса и эноксапарина через 9 суток, 30 суток и 6 мес. достоверно не различались, что указывает на равную эффективность сопоставлявшихся подходов. При этом частота крупных кровотечений оказалась существенно меньшей в группе фондапаринукса, и это различие было заметным уже с первых суток после начала лечения. Результаты эффективности и безопасности фондапаринукса и эноксапарина были сопоставимы у мужчин и женщин, больных моложе 65 лет и более старшего возраста, с различным клиренсом креатинина, при различной величине индекса риска GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), при реваскуляризации миокарда и консервативном ведении больных в период использования препаратов. Наряду с меньшей частотой кровотечений, начиная с 30-х суток наблюдения в группе фондапаринукса достоверно меньшим оказалось число умерших больных.

ТАБЛИЦА 2. Парентеральные антикоагулянты при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на электрокардиограмме: современные рекомендации
TABLE 2. Parenteral anticoagulants in acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation on ECG: current recommendations

Рекомендации Европейского кардиологического общества (2015) [3]	Класс/степень доказанности	Рекомендации Российского кардиологического общества, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации (июль 2020) [4]	Класс/степень доказанности
Парентеральные антикоагулянты рекомендуются со времени постановки диагноза в соответствии с ишемическим и геморрагическим рисками	I B	У пациентов с подтвержденным диагнозом рекомендуется парентеральное введение антикоагулянтов, если к ним нет противопоказаний	I A
Фондапаринукс (2,5 мг подкожно 1 раз в сутки) рекомендуется как имеющий наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности вне зависимости от стратегии лечения	I B	Вне зависимости от стратегии лечения рекомендуется фондапаринукс натрия (2,5 мг подкожно ежедневно) как имеющий наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности, если к нему нет противопоказаний	I B
Бивалирудин рекомендуется как альтернатива сочетанию НФГ и блокатора гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов во время ЧКВ	I A	Бивалирудин рекомендуется использовать в качестве альтернативы НФГ для антитромботической поддержки ЧКВ	IIb A
НФГ в виде внутривенного болюса рекомендуется у больных, подвергаемых ЧКВ, которые до этого не получали антикоагулянтов	I B	Внутривенное введение НФГ рекомендуется в случаях, когда фондапаринукс натрия и эноксапарин натрия противопоказаны (в частности, из-за выраженной почечной недостаточности), или во время ЧКВ у пациентов, которым до этого не вводились лечебные дозы антикоагулянтов, или при ЧКВ на фоне начатого лечения фондапаринуксом натрия	I B
У больных, получающих фондапаринукс и подвергаемых ЧКВ, во время процедуры рекомендуется однократный болюс НФГ	I B	Пациенту, получающему фондапаринукс натрия, во время ЧКВ следует внутривенно вводить НФГ – первоначальный болюс в дозе 85 МЕ/кг; необходимость повторных болюсов определяется величиной активированного времени свертывания крови	Не указано
Эноксапарин или НФГ рекомендуются, когда фондапаринукс недоступен	I B	Эноксапарин натрия вызывает больше кровотечений, чем фондапаринукс натрия, поэтому его рекомендуется использовать, когда фондапаринукс натрия недоступен	IIa B
Эноксапарин следует рассматривать как антикоагулянт для ЧКВ у больных, которые уже получают подкожные инъекции эноксапарина	IIa B	Если пациент получал эноксапарин натрия до ЧКВ, его следует продолжить и во время процедуры, чтобы исключить смену антикоагулянта во время вмешательства	IIaB
Дополнительные внутривенные болюсы НФГ под контролем активированного времени свертывания крови могут рассматриваться во время ЧКВ у больных, до этого получавших внутривенную инфузию НФГ	IIa B	При использовании НФГ во время ЧКВ рекомендуется ввести внутривенно болюсом 70–100 МЕ/кг; необходимость повторных болюсов определяется величиной активированного времени свертывания крови	Не указан

ТАБЛИЦА 2. Парентеральные антикоагулянты при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на электрокардиограмме: современные рекомендации (окончание)
TABLE 2. Parenteral anticoagulants in acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation on ECG: current recommendations

Рекомендации Европейского кардиологического общества (2015) [3]	Класс/степень доказанности	Рекомендации Российского кардиологического общества, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации (июль 2020) [4]	Класс/степень доказанности
После ЧКВ следует рассмотреть отмену антикоагулянтов, если к ним нет других показаний	IIa C	Парентеральное введение антикоагулянтов рекомендуется вплоть до 8 суток с более ранней отменой после успешного ЧКВ или при быстрой выписке, если нет иных показаний к продленной антикоагулянтной терапии	Не указан
Переход с НФГ на низкомолекулярный гепарин и наоборот не рекомендуется	III B	Переход с внутривенного введения НФГ на эноксапарин натрия и с эноксапарина натрия на внутривенное введение НФГ не рекомендуется, поскольку это повышает риск кровотечений	I B

Примечание. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, НФГ – нефракционированный гепарин.

ТАБЛИЦА 3. Парентеральные антикоагулянты при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ: современные рекомендации
TABLE 3. Parenteral anticoagulants in acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation on ECG: current recommendations

Рекомендации Европейского кардиологического общества (сентябрь 2020) [5]	Класс/степень доказанности
Применение антикоагулянтов до, во время и после чрескожных коронарных вмешательств	
Парентеральные антикоагулянты рекомендуются всем больным с добавлением к антитромбоцитарной терапии со времени постановки диагноза и особенно во время процедур реваскуляризации в соответствии с ишемическим и геморрагическим рисками	I A
Выбор антикоагулянта рекомендуется осуществлять в соответствии с рисками ишемии и кровотечений и в соответствии с профилем эффективности и безопасности выбираемого препарата	I C
НФГ в виде внутривенного болюса рекомендуется больным, подвергаемым ЧКВ, которые до этого не получали антикоагулянтов	I A
В случаях, когда проводится медикаментозное (неинвазивное) лечение, существуют организационные ограничения для транспортировки больного для ЧКВ в пределах требуемого временного диапазона, рекомендуется фондапаринукс, и в этих случаях во время ЧКВ рекомендуется один болюс НФГ	I B
Эноксапарин (внутривенно) следует рассматривать у больных, получавших до ЧКВ подкожные инъекции эноксапарина	IIa B
Немедленно после ЧКВ следует рассмотреть отмену парентеральных антикоагулянтов	IIa C
Бивалирудин может рассматриваться как альтернатива НФГ	IIb A
Переход с НФГ на низкомолекулярный гепарин и наоборот не рекомендуется	III B

Примечание. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, НФГ – нефракционированный гепарин.

При этом практически все различия в смертности в ближайшие 6 мес. (61 случай из 64) были обусловлены меньшим числом умерших от кровотечений – как крупных, так и менее существенных. Соответственно, при сопоставимой эффективности преимущество фондапаринукса по безопасности привело к лучшему итоговому результату – более низкой общей смертности.

При выполнении ЧКВ у получавших фондапаринукс отмечена более высокая, чем у получавших эноксапарин, частота тромбозов проводникового катетера. Это различие исчезло, когда в группе фондапаринукса стали дополнительно вводить внутривенный болюс НФГ. Оптимальная величина этого болюса была в дальнейшем уточнена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FUTURA/OASIS-8 [13]. Соответственно, так же как и при ОКСпСТ, результаты изучения фондапаринукса ОКСбпСТ указывают, что ЧКВ у больных, получающих подкожные инъекции фондапаринукса, можно безопасно выполнять на фоне дополнительного болюсного введения НФГ.

В итоге в рекомендациях Европейского кардиологического общества по лечению ОКСбпСТ, появившихся в 2015 г., и основанных на них рекомендациях Российского кардиологического общества, завершающихся к середине 2020 г., фондапаринукс рассматривался в качестве препарата выбора вне зависимости от стратегии лечения из-за наиболее благоприятного профиля эффективности и безопасности, если к нему нет противопоказаний [3, 4]. Чуть позже, в сентябре 2020 г., была обнародована обновленная версия рекомендаций Европейского кардиологического общества по лечению ОКСбпСТ [5]. В этом документе сделан акцент на раннем инвазивном лечении больных с высоким риском неблагоприятного течения заболевания, при котором коронарная ангиография

с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда во всех случаях должна выполняться в первые 24 ч после госпитализации. При таком подходе, когда во многих случаях инвазивное лечение будет начато вскоре после госпитализации, было предложено использовать внутривенный болюс НФГ у больных, которые подвергаются ЧКВ (очевидно, с учетом быстроты инвазивного лечения, без парентерального введения антикоагулянтов в ожидании коронарной ангиографии). Однако в случаях, когда проводится медикаментозное (неинвазивное) лечение, существуют организационные ограничения для транспортировки больного для ЧКВ в пределах требуемого временного диапазона, рекомендуется фондапаринукс, и в этих случаях во время ЧКВ рекомендуется один болюс НФГ [5]. Значит, это полностью соответствует приведенным выше данным о месте фондапаринукса в лечении ОКСбпСТ. Очевидно также, что если коронарная ангиография откладывается на несколько часов и принято решение о начале парентерального введения антикоагулянтов до инвазивного вмешательства, фондапаринукс сохраняет свои позиции как препарат первого ряда. Тем более что в исследовании OASIS-5 в группе фондапаринукса при сопоставимой эффективности было меньше кровотечений в ближайшие 9 суток, чем в группе эноксапарина, в том числе и среди больных, которым ЧКВ была выполнена в первые 24 ч после рандомизации [14].

Место бивалирудина при лечении ОКСбпСТ аналогично ОКСпСТ – как возможная альтернатива НФГ у отдельных категорий больных во время ЧКВ [6, 7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Парентеральное введение антикоагулянта – обязательный компонент первоначального лечения ОКС вне зависимости от выбранной

стратегии лечения. Выбор парентерального антикоагулянта и длительность его введения зависят от варианта ОКС, сроков выполнения коронарной ангиографии с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда, предшествующего приема пероральных антикоагулянтов, функции почек, а также риска возникновения серьезных кровотечений. Для многих сценариев лечения ОКС (тромболитическая терапия стрептокиназой или отсутствие реперфузионной

терапии при ОКСпST, ОКСбпST) оптимальным подходом представляется парентеральное введение фондапаринукса натрия. К исключениям относят очень раннее инвазивное лечение ОКСбпST, однако начатое лечение фондапаринуксом натрия реализации этих подходов не препятствует.

Поступила / Received 25.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2022

Принята в печать / Accepted 13.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
2. Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):251–310. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>.
Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):251–310. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>.
3. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.
4. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):149–202. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishnikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):149–202. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
5. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
6. Nührenberg T.G., Hochholzer W., Mashayekhi K., Ferenc M., Neumann F.J. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(9):807–815. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1251-1>.
7. Valgimigli M., Frigoli E., Leonardi S., Rothenbühler M., Gagnor A., Calabrò P. et al. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;373(11):997–1009. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507854>.
8. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., Afzal R., Pogue J., Granger C.B. et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295(13):1519–1530. <https://doi.org/10.1001/jama.295.13.joc60038>.

9. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H., Murphy S.A., Ruda M., Sadowski Z. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;354(14):1477–1488. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060898>.
10. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P., Wilcox R., Danays T., Lambert Y. et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013;368(15):1379–1387. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301092>.
11. Oldgren J., Wallentin L., Afzal R., Bassand J.P., Budaj A., Chrolavicius S. et al. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. *Eur Heart J.* 2008;29(3):315–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm578>.
12. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., Afzal R., Pogue J., Granger C.B. et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;354(14):1464–1476. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055443>.
13. Steg P.G., Jolly S.S., Mehta S.R., Afzal R., Xavier D., Rupprecht H.J. et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA.* 2010;304(12):1339–1349. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1320>.
14. Mehta S.R., Granger C.B., Eikelboom J.W., Bassand J.P., Wallentin L., Faxon D.P. et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(18):1742–1751. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.042>.

Информация об авторе:

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; профессор кафедры терапии и профилактической медицины факультета дополнительного профессионального образования, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; yavelov@yahoo.com

Information about the author:

Igor S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Department of Fundamental and Clinical Problems of Thrombosis in Non-communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Faculty of Additional Professional Education, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; yavelov@yahoo.com



Клинический случай / Clinical case

Опыт применения комбинированной антитромботической терапии у пациента с острым коронарным синдромом на фоне тяжелого течения коронавирусной инфекции

Д.А. Куренков[✉], dimm.79@mail.ruС.Р. Штин, sabinochka85@yandex.ruТ.Т. Туаева, tuaeva1993@mail.ruИ.А. Мачулина, Ir0@yandex.ru

Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина; 111399, Россия, Москва, Федеративный проспект, д. 17

Резюме

В работе представлен опыт лечения недостаточности кровообращения сегмента ST на фоне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), осложненной полисегментарной вирусной пневмонией и выраженными явлениями дыхательной недостаточности. Акцент сделан на применении антитромботической терапии после выполненного эндоваскулярного лечения. Пациенту 56 лет, проводилась респираторная поддержка (неинвазивная масочная искусственная вентиляция легких с последующим переходом на высокопоточную оксигенацию), в экстренном порядке выполнена диагностическая коронарография с последующим чрескожным коронарным вмешательством (баллонная ангиопластика и стентирование правой коронарной артерии и передней межжелудочковой артерии). Помимо этиопатогенетической терапии коронавирусной инфекции пациенту проведена комплексная антитромботическая терапия, включая ацетилсалициловую кислоту, прасугрел, антитела моноклональные FRaMon (однократно интраоперационно), эноксапарин натрия. На фоне лечения показатели гемодинамики стабилизированы, достигнута стойкая нормотермия, катаральных явлений нет, толерантность к физической нагрузке увеличилась. По данным УЗИ легких отмечены явления консолидации, значительное снижение уровня маркеров воспаления, явления недостаточности кровообращения компенсированы, ангинозные боли не рецидивировали. На 20-е сут. госпитализации пациент выписан под амбулаторное наблюдение. Использование мощных дезагрегантов, таких как прасугрел или тикагрелор, в сочетании с ингибиторами IIb/IIIa-рецепторов и продленной антикоагулянтной терапией потенциально может улучшать исход заболевания при развитии острого коронарного синдрома на фоне тяжелого течения коронавирусной инфекции. В представленном клиническом примере применение агрессивной тактики антитромботической терапии не привело к развитию значимых геморрагических или иных осложнений.

Ключевые слова: COVID-19, острый коронарный синдром, дезагрегант, прасугрел, тромбоз

Для цитирования: Куренков Д.А., Штин С.Р., Туаева Т.Т., Мачулина И.А. Опыт применения комбинированной антитромботической терапии у пациента с острым коронарным синдромом на фоне тяжелого течения коронавирусной инфекции. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):60–68. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-60-68>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with the use of combination antithrombotic therapy in a patient with acute coronary syndrome and underlying severe coronavirus infection

Dmitriy A. Kurenkov[✉], dimm.79@mail.ruSabina R. Shtin, sabinochka85@yandex.ruTeya T. Tuaeva, tuaeva1993@mail.ruIrina A. Machulina, Ir0@yandex.ru

Mukhina City Clinical Hospital; 17, Federativnyi Ave., Moscow, 111399, Russia

Abstract

The paper presents the experience of treating a patient with acute coronary syndrome without ST segment elevation and underlying severe novel coronavirus infection (COVID-19) complicated by polysegmental viral pneumonia and significant respiratory events. Emphasis has been placed on the use of antithrombotic therapy after endovascular treatment. A 56-year-old patient underwent respiratory support (non-invasive face mask ventilation followed by high-flow oxygenation), urgent diagnostic coronary angiography followed by percutaneous coronary intervention (balloon angioplasty and stenting of the right coronary artery and anterior interventricular artery).

In addition to the etiopathogenetic therapy for coronavirus infection, the patient received combination antithrombotic therapy, including acetylsalicylic acid, prasugrel, FRaMon monoclonal antibodies (single exposure, intraoperatively), sodium enoxaparin. The therapy resulted in normalization of hemodynamic parameters, stable normothermia, absence of catarrhal events, improvement of exercise tolerance. A chest ultrasound imaging showed consolidation events, inflammatory markers significantly decreased, circulatory deficiency events were compensated, anginal pains did not recur. On the 20th day of hospitalization, the patient was discharged home with outpatient follow-up. The use of potent antiplatelet agents such as prasugrel or ticagrelor combined with IIb/IIIa receptor inhibitors and prolonged anticoagulant therapy can potentially improve the outcome of the disease in acute coronary syndrome with underlying severe coronavirus infection. In the presented clinical example, the use of aggressive approaches to the antithrombotic therapy did not lead to the development of significant hemorrhagic or other complications.

Keywords: COVID-19, acute coronary syndrome, antiplatelet agent, prasugrel, thrombosis

For citation: Kurenkov D.A., Shtin S.R., Tuaeve T.T., Machulina I.A. Experience with the use of combination antithrombotic therapy in a patient with acute coronary syndrome and underlying severe coronavirus infection. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):60–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-60-68>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) явилась серьезным вызовом как для практикующих врачей, так и для систем здравоохранения во всем мире. Патофизиология течения данной инфекции подразумевает генерализованный воспалительный ответ, а также проявления гиперкоагуляции и нарушения микроциркуляторного русла с вовлечением различных органов и систем. Наиболее серьезным в прогностическом плане является включение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы (ССС) с непосредственным влиянием на процессы тромбообразования [1–3]. В сложившейся эпидемиологической ситуации в особую группу риска можно выделить пациентов с исходными сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца). Сочетание кардиальной патологии и COVID-19 является одним из наиболее значимых предикторов неблагоприятного прогноза течения патологического процесса [4]. У многих пациентов с предшествующими фоновыми заболеваниями ССС коронавирус вызывает прогрессирование заболевания и зачастую приводит к летальному исходу [5, 6]. На начальных стадиях заболевания характерно развитие

гиперкоагуляции без признаков потребления, что сопряжено с риском развития тромботических осложнений. Частота данных осложнений колеблется, по данным различных наблюдений, от 8 до 27%. Клинически они проявляются тромбоэмболией системы легочных артерий (ТЭЛА), тромбозами глубоких вен, нарушением мозгового кровообращения, острым коронарным синдромом (ОКС). Одним из наиболее клинически значимых вариантов подобных осложнений является развитие острого повреждения миокарда вследствие тромбоза коронарных артерий [7, 8].

В терапии ОКС не вызывает сомнения факт целесообразности назначения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), при этом тяжелое течение COVID-19 диктует необходимость назначения ДАТ в сочетании с антикоагулянтами [9, 10]. При необходимости назначения ингибитора P2Y₁₂, согласно рекомендациям по ведению пациентов с ОКС, препаратами выбора являются prasugrel или ticagrelor, а при отсутствии возможности их назначения – клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) в низких дозах [11–15]. Согласно рекомендациям по лечению пациентов с COVID-19, при тяжелом течении

заболевания и стационарном лечении назначение низкомолекулярных гепаринов/фондапаринукса натрия как минимум в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться до выписки [10].

Несмотря на потенциальные плюсы применения комбинированной антитромботической терапии (ДАТ + антикоагулянты), такой подход может быть существенно ограничен за счет переносимости сочетания данных препаратов и высокого риска геморрагических осложнений. Представляется актуальным рассмотрение особенностей ведения пациентов с ОКС на фоне COVID-19, в особенности в аспекте применения оптимальных схем антитромботической терапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Ч. поступил в клинику с направительным диагнозом «Коронавирусная инфекция, ОКС». Возраст 56 лет, рост 165 см, вес 78 кг. Из анамнеза жизни: наследственность неотягощена. Хронические заболевания: подагра, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, язвенная болезнь желудка вне обострения, мочекаменная болезнь. Инфаркт миокарда, артериальную гипертензию, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе отрицает. АД при самоконтроле 125–130/75 мм рт. ст. Не привит против новой коронавирусной инфекции.

Из анамнеза заболевания было известно, что пациент болен с 02.10.2021 г., когда появилась одышка при минимальной физической нагрузке, слабость, лихорадка до 40 °С. Через 3 дня, 05.10.21 г., вызвал терапевта, выявлен положительный тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) к РНК COVID-19. Проводилось лечение: азитромицин 500 мг 1 р/сут, левофлоксацин 500 мг 2 р/сут, апиксабан 2,5 мг 2 р/сут, фавипиравир 600 мг 2 р/сут,

парацетамол 500 мг 2 р/сут — без существенного эффекта. Через неделю от момента выявления положительного теста ПЦР на COVID-19, 12.10.2021 г., пациент доставлен во временный инфекционный госпиталь, где при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлена вирусная пневмония тяжелой степени, поражение 70% с обеих сторон (КТЗ), аортосклероз. Проведена терапия леволимабом 324 мг в/в однократно. Учитывая выраженные явления дыхательной недостаточности (ДН), пациенту начато проведение неинвазивной масочной искусственной вентиляции легких (НИВЛ): PSV; FIO₂ 70%; уровень давления поддержки 4 см; РЕЕР 8 см; МОД 8,2 л/мин; ЧДД 20 в минуту, дыхательный объем 430 мл.

На следующий день, 13.10.2022 г., пациент отметил эпизод болей за грудиной колющего характера с иррадиацией в область шеи и нижнюю челюсть. Болевой приступ был купирован введением наркотических анальгетиков. На ЭКГ выявлена отрицательная динамика в виде появления отрицательных зубцов Т в нижних отведениях. По данным ЭхоКГ — фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 43–45%, гипокинез базального и среднего сегментов боковой и задней стенок, ниже-перегородочного сегмента межжелудочковой перегородки (МЖП). Уровень тропонина 1,86 нг/мл (норма до 0,3 нг/мл). Состояние расценено как острый инфаркт миокарда, в связи с чем 13.10.2021 г. пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для кардиологических больных. Тромболитическая терапия не проводилась.

ЭКГ при поступлении — ритм синусовый с ЧСС 79 уд/мин. ЭОС отклонена влево. Отрицательные зубцы Т в III, aVF, депрессия сегмента ST до 1,5 мм в I, II, aVL, V3-V6. По сравнению с ЭКГ от 12.10.21 г.

отрицательный зубец Т в нижних отведениях. Уровень тропонина при поступлении 3,8 нг/мл.

С учетом клинической картины в ОРИТ был выставлен следующий диагноз:

Основное заболевание «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19», вирус идентифицирован от 05.10.2021 г.

Конкурирующий «ИБС: острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST от 12.10.2021 г.». Осложнения «ОСН Killip 2. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония». КТ-3 от 12.10.2021 г. ДН 2–3. НИВЛ с 12.10.2021 г.

Сопутствующие заболевания «Подагра. Язвенная болезнь желудка вне обострения. Гиперплазия предстательной железы».

Учитывая высокий риск (GRACE 175 баллов), клинику недостаточности кровообращения, а также сохраняющийся болевой синдром, принято решение о проведении экстренной коронароангиографии (КАГ) с решением вопроса о выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Пациент получил нагрузочную дозу АСК 500 мг на фоне продолженной терапии эноксапарином в дозировке 8 000 анти-Ха МЕ/0,8 мл 2 р/сут. 13.10.2021 г. в условиях в/в седации и продолженной НИВЛ через лицевую маску пациенту выполнена диагностическая КАГ правым лучевым доступом: передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) — выраженные диффузные изменения, стеноз в проксимальной трети (70%), стеноз в средней трети на двух уровнях (75 и 90%) с признаками нестабильности бляшки. Диагональная ветвь (ДВ) — диффузно изменена, стеноз в проксимальном отделе (70%). Огибающая ветвь (ОВ) диффузно изменена, стеноз в устье (50%). Кровоток дистальнее выявленных стенозов — TIMI 3. Ветвь тупого края (ВТК)-окклюзия в проксимальном отделе. Постокклюзионный сегмент

заполняется через внутрисистемные коллатерали. Правая коронарная артерия (ПКА) диффузно изменена, субокклюзия в средней трети (50%), кровоток дистальнее стеноза — TIMI 2. Тип кровоснабжения миокарда правый. Учитывая ангиографическую картину, принято решение о выполнении первичного ЧКВ (рис.). На операционном столе пациент получил нагрузочную дозу прасугрела в дозировке 60 мг.

Пациенту выполнена баллонная ангиопластика средней трети ПКА. Далее по проводнику в зону остаточного стеноза имплантирован стент Калипсо 3,5/23 мм. При контроле: угрожаемых диссекций не обнаружено, кровоток TIMI — 3. Следующим этапом селективно катетеризована ЛКА. При контрастировании выявлены признаки интракоронарного тромбообразования. С техническими трудностями выполнена баллонная ангиопластика в проксимальной и средней трети ПМЖВ. Получен хороший антеградный кровоток. в зону остаточного стеноза ПМЖВ имплантирован стент Калипсо 2,25/15 мм. При контроле: угрожаемых диссекций нет, резидуальный стеноз в средней трети 50%, кровоток TIMI — 3. Учитывая явления внутрикоронарного тромбоза и дистальной эмболии, интраоперационно принято решение

РИСУНОК. Ангиографическая картина левой коронарной артерии
FIGURE. An angiographic view of the left coronary artery



о введении антагонистов Пв/Ша-рецепторов. Внутривенно однократно введен блокатор Пв/Ша-рецепторов (F(ab')₂-фрагменты антител моноклональных FRaMon) в дозировке 25 мг.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. По данным ЭКГ отмечена закономерная динамика инфаркта миокарда. По данным контрольного ЭхоКГ после выполнения ЧКВ от 14.10.2021 г: глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена. ФВ 60%. Зон нарушения локальной сократимости миокарда не выявлено. Митральная регургитация 1-й ст. Трикуспидальная регургитация 1-й ст. Систолическое давление в легочной артерии 22 мм рт. ст.

ЭКГ в динамике от 14.10.2021 г.: ритм синусовый, ЧСС 75 в минуту. Углубление отрицательных зубцов Т в отв. III, AVF, улучшение кровоснабжения по передней стенке ЛЖ (таблица).

После выполнения ЧКВ боли ангинозного характера прекратились. Отмечен регресс явлений недостаточности кровообращения. Продолжена респираторная поддержка (НИВЛ через лицевую маску). Учитывая клинику цитокинового шторма и выраженные явления ДН, было принято решение о повторном проведении иммунобиологической терапии: 14.10.2021 г. пациенту в/в введен тоцилизумаб в дозировке 400 мг.

Медикаментозная терапия за время пребывания в стационаре: аторвастатин 40 мг

перорально 1 раз в сутки вечером (80 мг однократно при поступлении); прасугрел 10 мг перорально 1 раз в сутки (пациент младше 75 лет, масса тела более 60 кг, инсульты и транзиторные ишемические атаки в анамнезе отсутствуют), 19 дней, с 13.10.2021 по 31.10.2021 г. (60 мг однократно в день поступления); омепразол 40 мг в/в 1 раз в сутки, 18 дней, с 13.10.2021 по 30.10.2021 г.; метопролол 12,5 мг перорально 3 раза в сутки; эноксапарин кальция 8 000 анти-ХА МЕ подкожно 2 раза в сутки, 14 дней, с 14.10.2021 по 27.10.2021 г.; АСК 75 мг + магния гидроксид 15,2 мг, 1 таблетка перорально 1 раз в сутки утром, 17 дней, с 14.10.2021 по 30.10.2021 г.; дексаметазон 8 мг в/в 2 раза в сутки, 5 дней, с 14.10.2021 по 18.10.2021 г.; тоцилизумаб 400 мг внутривенно однократно; эналаприл 2,5 мг внутрь 2 раза в сутки.

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в общем состоянии пациента. 19.10.2021 г. прекращена НИВЛ, пациент переведен на высокопоточную оксигенацию (ВПО) аппаратом Airvo2 (исходные параметры FIO₂ 80%; объем ингаляции 45 л/мин). 21.10.2021 г. пациенту прекращена ВПО, респираторная компенсация достигнута на фоне низкпоточной оксигенации. По стабилизации состояния пациент 25.10.2021 г. переведен в кардиологическое отделение, там продолжена двойная антиагрегантная, антикоагулянтная, кардиопротективная, гастропротективная терапия.

ТАБЛИЦА. Лабораторные показатели
TABLE. Laboratory test results

Показатели	13.10	14.10	17.10	20.10	24.10	29.10
СРБ, мг/л	216	101	8,85	2,43	1,0	1,63
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	12,4	11,4	18,8	15,8	13,1	9,8
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	281	319	275	183	277	105
pO ₂ /FiO ₂	92	110	135	220	260	-

29.10.2021 г. выполнено холтеровское мониторирование ЭКГ: зарегистрирован синусовый ритм со средней ЧСС 78 уд/мин (минимальная ЧСС 55 уд/мин в 4:45, максимальная ЧСС 111 уд/мин в 13:49). Выявлены одиночные предсердные экстрасистолы (максимальное количество в час 2 с 10:00 до 11:00). Ишемически значимые смещения сегмента ST, изменения интервалов PQ и QT, эпизоды асистолии более 2,0 с, желудочковая аритмия не выявлены.

За время наблюдения на фоне лечения показатели гемодинамики в пределах целевых значений (тенденция к умеренной гипотонии), достигнута стойкая нормотермия, катаральных явлений нет, толерантность к нагрузке увеличилась, по данным УЗИ легких отмечены явления консолидации; значительное снижение уровня СРБ, явления НК компенсированы, ангинозные боли на режиме отделения не рецидивировали. 02.11.2021 г., на 20-е сут. госпитализации, пациент выписан под амбулаторное наблюдение врача поликлиники на дому.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез новой коронавирусной инфекции, его влияние на течение ишемической болезни сердца, а также влияние патологического процесса на неизменные коронарные сосуды остается не до конца изученным. На фоне течения COVID-19 отмечается развитие как атеротромботических инфарктов миокарда, так и некрозов миокарда 2-го типа. В первом случае тяжесть изменений миокарда напрямую связана с выраженностью гиперкоагуляции и поражения, обусловленной течением вирусной инфекции и иммунного ответа на нее. Помимо вовлечения магистральных сосудов, для COVID-19 характерно поражение мелких, дистальных ветвей коронарных артерий [2, 16]. Учитывая данный факт, на первый план выходит

адекватная антитромботическая терапия, т. к. одно лишь ЧКВ может не приводить к ожидаемому эффекту.

В представленном клиническом случае в качестве блокатора P2Y₁₂-рецепторов был выбран прасугрел. Эффективность прасугрела в терапии пациентов с ОКС доказана в ряде международных клинических исследований. Препарат значительно превосходит клопидогрел по дезагрегантной активности [17, 18]. Ряд исследований демонстрируют прямое сравнение мощных современных дезагрегантов — прасугрела и тикагрелора. В рандомизированном исследовании PRAGUE-18 (n = 1 230) у пациентов с острым инфарктом миокарда не было выявлено значимых различий между препаратами по критериям эффективности (смерть от сердечно-сосудистой причины, ИМ, инсульт) и безопасности (большие кровотечения) [19], при этом в открытом рандомизированном исследовании сравнения тикагрелора и прасугрела у пациентов с ОКС и ЧКВ ISAR-REACT-5 был получен результат, свидетельствующий о большей эффективности прасугрела при сопоставимом риске кровотечений [20]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества, пациенты с ОКС с подъемом ST в дополнение к АСК должны получить мощный ингибитор P2Y₁₂-рецепторов (тикагрелор или прасугрел), а если они недоступны или противопоказаны, то клопидогрел до или в крайнем случае во время ЧКВ, и лечение должно быть продолжено в течение 12 мес., если нет противопоказаний [11–14]. Пациенты с ОКС без подъема ST в дополнение к АСК должны получать ингибитор P2Y₁₂-рецепторов в течение не менее 12 мес., если нет противопоказаний или избыточного риска кровотечения. Это может быть прасугрел у пациентов, которые не получали ранее ингибитор P2Y₁₂ и которым выполняется ЧКВ, или тикагрелор,

независимо от планируемой стратегии лечения, или клопидогрел в том случае, когда прасугрел или тикагрелор недоступны или противопоказаны [14]. Условия COVID-19 не предполагают значительного изменения традиционной тактики в отношении ДАТ при ОКС. Вопрос о необходимости использования антикоагулянтов в лечебных или профилактических дозировках у госпитализированных пациентов на фоне ДАТ остается открытым и должен быть решен в индивидуальном порядке с учетом соотношения риска тромбоземболических осложнений и кровотечений [21, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование мощных дезагрегантных препаратов, таких как прасугрел или тикагрелор, в сочетании с ингибиторами Пв/IIIa-ре-

цепторов и продленной антикоагулянтной терапией потенциально может улучшать исход заболевания при развитии ОКС на фоне тяжелого течения коронавирусной инфекции при выборе инвазивной стратегии. В представленном клиническом примере применение агрессивной тактики дезагрегантной/антикоагулянтной терапии не привело к развитию значимых геморрагических или иных осложнений. В свою очередь, достижение адекватной реваскуляризации миокарда на фоне проведенной терапии привело к купированию клиники недостаточности кровообращения и позволило добиться отчетливой положительной динамики в течении заболевания.

Поступила / Received 12.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 26.04.2022

Принята в печать / Accepted 28.04.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu I., Liang W., Ou C., He J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
2. Сарычев П.В., Лаптиев Р.В., Шевченко И.И. Рентгенэндоваскулярное лечение острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у пациента с ишемическим инсультом и COVID-19 в условиях многопрофильного стационара. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2020;(63):17–25. Режим доступа: <http://ijic.ru/pdf/63ER.pdf>.
Sarychev P.V., Laptiev R.V., Shevchenko I.I. Endovascular management of acute coronary syndrome with ST-segment elevation in a patient with ischemic insulation and COVID-19 in a multidiscipline hospital (clinical case). *International Journal of Interventional Cardioangiology.* 2020;(63):17–25. (In Russ.) Available at: <http://ijic.ru/pdf/63ER.pdf>.
3. Nopp S., Moik F., Jilma B., Pabinger I., Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(7):1178–1191. <https://doi.org/10.1002/rth2.12439>.
4. Сергиенко И.В., Резинкина П.К. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Особенности терапии. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2021;2(43):5–23. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0001>.
Sergienko I.V., Rezinkina P.K. New coronavirus infection COVID-19 and cardiovascular diseases. Therapy features. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2021;2(43):5–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0001>.
5. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to Covid 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
6. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.

7. Rey J.R., Valero S.J., Pinedo D.P., Merino J., López-Sendón J., Caro-Codón J. COVID 19 y thrombosis simultanea en dos arterias coronarias. *Revista Rev Esp Cardiol*. 2020;73(8):676–678. <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2020.05.004>.
8. Соколова Н.А., Арефьев М.Н., Гришина И.С., Дорошенко Д.А., Клыков Л.Л., Лубоятникова Е.С. Особенности клиники, диагностики и лечения больных с сердечно-сосудистой патологией в условиях коронавирусной инфекции. В: Вечорко В.И. (ред.). *Диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Организация работы в условиях многопрофильного стационара*. М.: Практика; 2020. 400 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46280549>.
Sokolova N.A., Arefev M.N., Grishina I.S., Doroshenko D.A., Klykov L.L., Luboyatnikova E.S. Features of clinic presentation, diagnosis and treatment of patients with cardiovascular pathology in the presence of coronavirus infection. In: Vechorko V.I. (ed.). *Diagnosis and treatment of novel coronavirus infection. Organization of the operation of the multidisciplinary hospital*. Moscow: Praktika; 2020. 400 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46280549>.
9. Cuker A., Tseng E.K., Nieuwlaat R., Angchaisuksiri P., Blair C., Dane K. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021;5(3):872–888. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003763>.
10. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»*. Версия 15 (22.02.2022). М.; 2022. 244 с. Режим доступа: BMP_COVID-19_V15.pdf (minzdrav.gov.ru).
Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. *Interim guidelines: prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (22.02.2022)*. Moscow; 2022. 244 p. (In Russ.) Available at: BMP_COVID-19_V15.pdf (minzdrav.gov.ru).
11. Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44319224>.
Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44319224>.
12. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):149–202. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishnikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):149–202. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
13. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
14. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
15. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):129–148. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>.
Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boitsov S.A. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):129–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>.
16. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-19. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(1):3–8. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>.
Romanov B.K. Coronavirus disease COVID-2019. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):3–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>.

17. Angiolillo D.J., Badimon J.J., Saucedo J.F., Frelinger A.F., Michelson A.D., Jakubowski J.A. et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes MellitUS (OPTIMUS)-3 Trial. *Eur Heart J.* 2011;32(7):838–846. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq494>.
18. 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(20):2001–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>.
19. Motovska Z., Hlinomaz O., Miklik R., Hromadka M., Varvarovsky I., Dusek J. et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation.* 2016;134(21):1603–1612. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823>.
20. Schüpke S., Neumann F.J., Menichelli M., Mayer K., Bernlochner I., Wöhrle J. et al. Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1524–1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>.
21. Эрлих А.Д. Антикоагулянты и антиагреганты в эпоху COVID-19. *Атеротромбоз.* 2021;(1):58–66. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-58-66>.
Erlikh A.D. Anticoagulants and antiaggregants in the COVID-19 era. *Aterotrombosis.* 2021;(1):58–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-58-66>.
22. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Тарловская Е.И., Конради А.О., Панченко Е.П. и др. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19. *Кардиология.* 2020;60(6):4–14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1180>.
Shlyakhto Ye.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Tarlovskaya E.I., Konradi A.O., Panchenko E.P. et al. Use of Statins, Anticoagulants, Antiaggregants and Antiarrhythmic Drugs in Patients With COVID-19. The Agreed Experts' Position of Russian Society of Cardiology, Eurasian Association of Therapists, National Society on Atherothrombosis, Societies of Experts in Urgent Cardiology, Eurasian Arrhythmology Association. *Kardiologiya.* 2020;60(6):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1180>.

Информация об авторах:

Куренков Дмитрий Александрович, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина; 111399, Россия, Москва, Федеративный проспект, д. 17; dimm.79@mail.ru

Штин Сабина Рауфовна, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина; 111399, Россия, Москва, Федеративный проспект, д. 17; sabinochka85@yandex.ru

Туаева Тая Тенгизовна, врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина; 111399, Россия, Москва, Федеративный проспект, д. 17; tualeva1993@mail.ru

Мачулина Ирина Александровна, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии, Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина; 111399, Россия, Москва, Федеративный проспект, д. 17; IrO@yandex.ru

Information about the authors:

Dmitriy A. Kurenkov, Head of Cardiovascular Intensive Care Unit, Mukhina City Clinical Hospital; 17, Federativnyi Ave., Moscow, 111399, Russia; dimm.79@mail.ru

Sabina R. Shtin, Cand. Sci. (Med.), Intensivist, Cardiovascular Intensive Care Unit, Mukhina City Clinical Hospital; 17, Federativnyi Ave., Moscow, 111399, Russia; sabinochka85@yandex.ru

Teya T. Tualeva, Cardiologist, Cardiovascular Intensive Care Unit, Mukhina City Clinical Hospital; 17, Federativnyi Ave., Moscow, 111399, Russia; tualeva1993@mail.ru

Irina A. Machulina, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Resuscitation, Mukhina City Clinical Hospital; 17, Federativnyi Ave., Moscow, 111399, Russia; IrO@yandex.ru



Оригинальная статья / Original article

Выявление поражения коронарных артерий и тактика хирургического лечения у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей

В.С. Аракелян, <https://orcid.org/0000-0002-0284-6793>, valeryarakelyan@hotmail.comР.Н. Лысый[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6741-3879>, hlopik92@mail.ruА.С. Гаглоева, <https://orcid.org/0000-0002-4883-4106>, gagloeva.severus@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева; 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135

Резюме

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несомненно, является главным фактором, существенно утяжеляющим состояние больных с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) в периоперационном периоде.

Цель исследования. Установить целесообразность обязательного выполнения селективной полипозиционной коронарографии пациентам с ХИНК для определения этапности оперативного вмешательства и предотвращения кардиальных осложнений.

Материалы и методы. В исследование вошли 285 больных, проходивших лечение в отделении хирургии артериальной патологии НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева с диагнозом ХИНК. Пациенты были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 139 пациентов, поступивших в 2016 г., в контрольную – 146 пациентов, поступивших в 1989 г. В основной группе всем пациентам выполнялась коронарография. В контрольной группе коронарография выполнялась лишь больным с клинической картиной ИБС или асимптомным пациентам после положительных стресс-тестов.

Результаты и обсуждение. После анализа коронарограмм у пациентов основной группы из 139 пациентов вошедших в исследование у 124 (89,2%) было выявлено поражение как минимум 1 коронарной артерии (>50%), у 101 (72,7%) больного было выявлено поражение хотя бы 1 коронарной артерии (>70%). В основной группе кардиальные осложнения были отмечены у 6 (4,32%) больных, тогда как в контрольной группе они были выявлены у 21 (14,4%) чел. Данного рода осложнения явились следствием недооцененности состояния коронарного русла, основанного лишь на результатах стресс-тестов.

Заключение. Селективная полипозиционная коронарография является основным методом выявления асимптомной значимой ИБС у пациентов с ХИНК, что позволяет улучшить непосредственные результаты хирургического лечения за счет снижения частоты кардиальных осложнений.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца, коронарография, лечение, атеросклероз

Для цитирования: Аракелян В.С., Лысый Р.Н., Гаглоева А.С. Выявление поражения коронарных артерий и тактика хирургического лечения у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):70–82. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-70-82>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Identification of coronary artery lesions and tactics of surgical treatment in patients with chronic lower limb ischemia

Valeriy S. Arakelyan, <https://orcid.org/0000-0002-0284-6793>, valeryarakelyan@hotmail.comRoman N. Lysyy[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6741-3879>, hlopik92@mail.ruAlina S. Gagloeva, <https://orcid.org/0000-0002-4883-4106>, gagloeva.severus@mail.ru

Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 135, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121552, Russia

Abstract

Introduction. Ischemic heart disease is undoubtedly the main factor that significantly aggravates the condition of patients with chronic lowerlimb ischemia in the perioperative period.

Aim. To establish the expediency of mandatory performance of selective polypositional coronary angiography in patients with chronic ischemia of the lower extremities to determine the stages of surgical intervention and prevent cardiac complications.

Materials and methods. The study included 285 patients, treated to the Department of arterial pathology surgery of the Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery with a diagnosis of chronic lowerlimb ischemia. The patients were divided into 2 groups.

The main group included 139 patients admitted in 2016. The control group – 146 patients admitted in 1989. In the main group all patients underwent coronary angiography. In the control group coronary angiography was performed only in patients with a clinical picture of coronary artery disease or in asymptomatic patients after positive stress tests.

Results and discussion. After analysis of coronary angiograms in patients of the main group out of 139 patients included in the study, 124 (89.2%) had lesion of at least 1 coronary artery >50%; and in 101 (72.7%) patients, at least 1 coronary artery was affected >70%.

In the main group cardiac complications were noted in 6 (4.32%) patients, while in the control group they were detected in 21 (14.4%) cases. These complications appeared due to the underestimation of the state of the coronary bed, based only on the results of stress tests.

Conclusions. Selective polypositional coronary angiography is the main method for detecting asymptomatic significant coronary artery disease in patients with CLCI, which improves the immediate results of surgical treatment by reducing the incidence of cardiac complications.

Keywords: chronic lower limb ischemia, coronary heart disease, coronary angiography, treatment, atherosclerosis

For citation: Arakelyan V.S., Lysy R.N., Gagloeva A.S. Identification of coronary artery lesions and tactics of surgical treatment in patients with chronic lower limb ischemia. *Aterotromboz*. 2022;12(1):70–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-70-82>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Системный характер атеросклеротического поражения и наличие ишемической болезни сердца (ИБС) в качестве фонового заболевания у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) не подлежит отрицанию. ИБС, несомненно, является главным фактором, существенно утяжеляющим состояние больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей в периоперационном периоде. В рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2017 г. отмечено, что у пациентов с поражением периферического русла риск сопутствующей ИБС выше в 4 раза, чем у тех, кто не страдает данной патологией. Сопутствующая ИБС с клиникой стенокардии обнаруживается в 25–72% случаев [1]. Недиагностированные поражения венечных артерий приводят к послеоперационным осложнениям в виде острого инфаркта миокарда и повышают госпитальную летальность.

Ссылаясь на рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов от 2018 г., коронарография остается «золотым стандартом» диагностики поражений венечного русла [2]. Несмотря на высокую информативность данного метода исследования,

ангиографическая диагностика коронарных артерий не является методом выбора при диагностике ИБС у пациентов с ХИНК. Камнем преткновения в сложившейся ситуации является наиболее частое сочетание безболевого формы ишемии миокарда у данной категории больных.

Частота развития нежелательных осложнений кардиальных событий у пациентов с «немой» ишемией миокарда намного выше, чем у пациентов с симптомной ИБС¹. Причем по данным некоторых авторов у больных с атеросклерозом брюшной аорты и артерий нижних конечностей почти в 30–66,3% случаев отмечается именно асимптомное течение ИБС [3], тогда как выполнение коронарографии у пациентов с ХИНК рекомендуется только пациентам с клиникой стенокардии либо после положительных результатов стресс-тестов.

По сей день является дискуссионной проблема необходимости проведения коронарографии больным ХИНК. Несмотря

¹ Ларьков Р.Н. Диагностика и тактика хирургического лечения изолированных и сочетанных поражений внутренних сонных артерий: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.26. Москва; 2015. 359 с. Режим доступа: <http://www.dslib.net/xirurgia-serdca/diagnostika-i-taktika-hirurgicheskogo-lecheniya-izolirovannyh-i-sochetannyh-porazhenij.html>.

на многочисленные публикации как российских, так и зарубежных авторов, единого консенсуса в данном вопросе до сих пор нет.

Цель исследования – установить целесообразность обязательного выполнения селективной полипозиционной коронарографии пациентам с ХИНК для определения этапности оперативного вмешательства и предотвращения кардиальных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование было включено 285 пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей, которые были разделены на основную и контрольную группы. Основную группу составили 139 пациентов, находившихся в 2016 г. на стационарном лечении в отделении хирургии артериальной патологии в НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева: 123 (88,5%) мужчины и 16 (11,5%) женщин. Средний возраст больных составил $61,7 \pm 8,7$ года. Контрольную группу составили 146 пациентов с ХИНК, которые были прооперированы в том же отделении в 1989 г. Все обследованные пациенты были мужчины, средний возраст которых составил $51,9 \pm 8,2$ года. Выбор пациентов контрольной группы исходил из того, что проведение коронарографии в то время не являлось обязательным методом обследования пациентов с ХИНК с отсутствием кардиальных жалоб. Разумеется, в настоящее время дообследование пациентов с ХИНК в объеме коронарографии является привычным.

Однако вопросы по решению столь важной задачи лишь начинали зарождаться в 90-х годах XX в. В контрольной группе пациентов коронарография выполнялась только больным с клинической картиной ИБС или асимптомным пациентам после положительных стресс-тестов. Таким образом, пациенты обеих групп были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия проявлений ИБС (табл. 1).

Помимо жалоб на клаудикацию различной степени выраженности, в основной группе жалобы со стороны сердца имелись у 34 (24,5%) пациентов, тогда как у 105 (75,5%) пациентов отсутствовала клиника стенокардии. В контрольной группе клиническую картину стенокардии имели 63 (43,15%) пациента, у 83 (56,85%) пациентов проявлений стенокардии не отмечалось.

Исходя из того, что пациенты с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей могут не замечать болей в области сердца или могут не придавать им должного значения (вследствие чего у них довольно часто протекает незамеченным инфаркт миокарда, который диагностируется только при регистрации ЭКГ), наряду с ангиографией нижних конечностей всем больным основной группы была выполнена коронарография. По результатам коронарографии гемодинамически значимые поражения венечного русла (вовлеченность в атеросклеротический процесс >70%) были выявлены у 101 (72,7%) пациента, причем 69 (65,7%) пациентов относятся к асимптомным

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов
TABLE 1. Characteristics of the patients

Показатель		Основная группа, n = 139	Контрольная группа, n = 146
Распределение в зависимости от клиники ИБС	симптомные	34 (24,5%)	63 (43,15%)
	асимптомные	105 (75,5%)	83 (56,85%)

по ИБС. Итак, ссылаясь на данные ангиографического исследования, можно отметить, что несмотря на отсутствие клиники стенокардии в анамнезе по данным неинвазивных методов обследования, у пациентов с ХИНК вероятность сопутствующей «скрытой» ИБС является высокой.

В настоящее время широко используются функциональные пробы, с помощью которых имеется возможность определить степень пораженности и компенсаторные возможности сердечной мышцы. Исходя из этих положений и ссылаясь на многочисленные публикации о предпочтении стресс-ЭхоКГ коронарографии, было проведено сравнение результатов стресс-ЭхоКГ и коронарографии у асимптомных пациентов. В качестве препарата был выбран добутамин, т. к. стресс-ЭхоКГ с добутамином по данным клинических рекомендаций от 2013 г. является предпочтительным для оценки жизнеспособности сердечной мышцы. По данным клинических рекомендаций информативность добутаминового теста сопоставима с результатами велоэргометрии. В связи с наличием у исследуемых пациентов поражения периферического русла нижних конечностей с выраженной симптоматикой выполнение велоэргометрии у данных больных невозможно [4].

Из 105 асимптомных пациентов стресс-ЭхоКГ была выполнена 63 пациентам. Критерии исключения составили 6 чел., в анамнезе у которых имелись нарушения ритма сердца, влияющие на гемодинамику. В сравнение вошли пациенты, у которых на коронарографии были обнаружены стенозы больше 70%. Данная категория пациентов была отобрана в связи с наличием гемодинамически значимых стенозов, т. к. целью настоящего исследования является принятие решения об этапности хирургического лечения. В табл. 2 приведена

ТАБЛИЦА 2. Сравнительная характеристика групп
TABLE 2. Comparative analysis of the groups

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Уровень поражения дистального русла	n (%)	n (%)
Аорто-подвздошный сегмент	25 (17,99)	38 (26,03)
Бедренно-подколенный сегмент	49 (35,25)	41 (28,08)
Аорто-подвздошный и бедренно-подколенный сегменты	65 (46,76)	67 (45,89)
Тяжесть ХИНК по классификации Покровского-Фонтейна	n (%)	n (%)
II А степень	6 (4,32)	4 (2,7)
II Б степень	92 (66,19)	94 (64,4)
III степень	18 (12,95)	33 (22,6)
IV степень	23 (16,54)	15 (10,27)
Состояние миокарда по данным ЭхоКГ	n (%)	n (%)
ФВ <40%	4 (2,88)	9 (6,16)
ФВ 40–49%	17 (12,23)	32 (21,92)
ФВ 50–59%	62 (44,6)	57 (39,04)
ФВ >60%	56 (40,29)	48 (32,88)
КДО	130,2 ± 35,6	139,3 ± 32,1
КСО	58,3 ± 24,7	61,5 ± 19,7

характеристика пациентов основной и контрольной групп, где продемонстрирована их сопоставимость.

По данным сравнения 2 групп значимых различий выявлено не было. По уровню поражения дистального русла при сочетанном поражении аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегментов наблюдалось почти равное процентное соотношение в обеих группах: 65 (46,76%) в основной группе и 67 (45,89%) в контрольной. Количество больных в контрольной группе с поражением

аорто-подвздошного сегмента превалирует над количеством больных в основной группе: 38 (26,03%) чел. и 25 (17,99%) чел. соответственно. Относительно поражения бедренно-подколенного сегмента численность основной группы превышает численность контрольной группы: 49 (35,25%) чел. против 41 (28,08%) чел.

При распределении по классификации Покровского-Фонтейна тяжелая степень ХИНК была отмечена в основной группе в 23 (16,54%) случаях, что превалирует над пациентами контрольной группы, в которой она была выявлена у 15 (10,27%) пациентов. III степень тяжести была обнаружена у 18 (12,95%) чел. основной группы и у 33 (22,6%) чел. контрольной группы. При соотношении тяжести поражения II А и II Б степеней наблюдалось практически равное количество больных в обеих группах.

По данным ЭхоКГ ФВ <40% в основной группе было у 4 (2,88%) пациентов, в контрольной – у 9 (6,16%) пациентов. В контрольной группе отмечалось почти в 2 раза больше больных с удовлетворительной фракцией выброса (40–49%), чем у пациентов основной группы: 32 (21,92%) чел. против 17 (12,23%) чел. Численность пациентов с хорошей фракцией выброса (50–59%) в контрольной группе сопоставима с численностью пациентов в основной группе: 57 (39,04%) чел. и 62 (44,6%) чел. соответственно. Также отмечалось приблизительно равное процентное соотношение при фракции ФВ >60%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди вышеуказанных пациентов с асимптомной формой ИБС и выявленными значимыми поражениями коронарных артерий по данным коронарографии положительная стресс-проба определялась только в 30,2% случаев. Из-за отсутствия необходимости возникновения дополнительных приступов

стенокардии проведение нагрузочной пробы у симптомных по ИБС больных было сочтено нецелесообразным. Можно отметить, что насколько бы информативны не были результаты стресс-ЭхоКГ у пациентов с ХИНК, достоверность метода ставится под сомнение, вследствие чего он не может являться альтернативой коронарографии.

Полученные данные совпадают с результатами нескольких метаанализов. Так, согласно результатам исследований В.А. Сандрикова и др. (исследование проведено в 2007 г.) и А. Banerjee et al. (исследование проведено в 2012 г.) диагностическая ценность стресс-тестов необъективна. Она зависит от различных факторов, например, гендерных особенностей, возраста пациента, клинических параметров, вида стресс-теста, протокола [5, 6]. По данным других авторов клиническая оценка состояния больного может быть более рациональной. Это предположение обосновывается тем, что у пациентов с односторонним поражением коронарного русла, несмотря на наличие в некоторых ситуациях клиники стенокардии, стресс-тесты с постепенным повышением нагрузки часто не выявляют ишемию миокарда [7].

На основании результатов неинвазивных и инвазивных методов исследования для решения вопроса об этапности хирургического вмешательства требовался консилиум, состоящий из кардиолога, кардиохирурга, рентгенэндоваскулярного и сосудистого хирургов (табл. 3).

Таким образом, в группе симптомных пациентов выполнение реваскуляризации миокарда первым этапом было рекомендовано 26 (76,47%) пациентам. Трое больных отказались от вмешательства на коронарном русле. Во второй группе, несмотря на асимптомность течения ИБС, реваскуляризация миокарда первым этапом была показана

ТАБЛИЦА 3. Вид оперативного вмешательства, показанный первым этапом в основной группе пациентов
TABLE 3. Type of operative intervention indicated as the first stage in the treatment group

Вид	Симптомные пациенты, n = 34		Асимптомные пациенты, n = 105		p
	n	%	n	%	
Реваскуляризация миокарда	26	76,47	41	39,05	<0,001
Реваскуляризация нижних конечностей	8	23,53	64	60,95	<0,001
Неоперабельные:					
• по сердцу	2	5,88	3	2,86	0,488
• по н/к	–	–	3	2,86	0,795
• сочетанные	1	2,94	–	–	0,526

в 41 (39,05%) пациенту. В этой группе 2 больных от операции отказались. Одного пациента перевели в неврологическое отделение в связи с острым нарушением мозгового кровообращения.

Первоэтапное выполнение реваскуляризации нижних конечностей было определено 8 (23,53%) и 64 (60,95%) больным соответственно. Неоперабельных по сердцу пациентов в процентном соотношении было больше в первой группе: 2 (5,88%) чел. против 3 (2,86%) чел.

При проведении исследования был выполнен широкий спектр оперативных вмешательств, ориентированных на характер и уровень поражения периферических артерий нижних конечностей и состояние коронарного русла. При решении вопроса о тактике оперативного вмешательства был использован следующий подход: реваскуляризация нижних конечностей в зависимости от уровня атеросклеротического поражения была показана при наличии ишемии нижних конечностей III–IV ст. по классификации Фонтейна, при II Б стадии при условии отсутствия положительной динамики при медикаментозном лечении и прогрессировании клиники перемежающейся хромоты. Наличие у пациентов по данным

коронарографии гемодинамически значимых стенозов коронарного русла являлось показанием к первоэтапной реваскуляризации миокарда.

Согласно установленной оперативной тактике лечения больных ХИНК в данном исследовании отмечалась нулевая летальность от кардиальной патологии.

Согласно имеющимся данным ориентироваться на результаты стресс-тестов было нецелесообразно ввиду выявления у пациентов с отрицательными тестами гемодинамически значимых поражений коронарного русла. Данное обстоятельство свидетельствовало о необходимости выполнения коронарографии всем пациентам с ХИНК. В подтверждение данного заключения был проведен сравнительный анализ спектра выполненных операций и послеоперационных данных у пациентов основной и контрольной групп. Характер оперативных вмешательств отражен в табл. 4.

По данным табл. 4 открытая реваскуляризация артериального русла нижних конечностей в основной группе суммарно выполнена у 130 (93,53%) больных, а в контрольной группе – у 124 (84,93%) больных: аорто-бедренное бифуркационное шунтирование в основной группе было выполнено

ТАБЛИЦА 4. Сравнение спектра выполненных операций в основной и контрольной группах
TABLE 4. Comparison of the range of operative interventions performed in the treatment and control groups

Спектр вмешательств	Основная группа (n = 139), n (%)	Контрольная группа (n = 146), n (%)	p
Реваскуляризация миокарда: КШ стентирование	55 (39,57) 39 (28,06) 16 (11,51)	59 (40,41) 59 (40,41) –	0,8847 0,0273 0,0024
Реваскуляризация артерий н/к: • открытое вмешательство – АББШ (АБШ) – АББП – БПШ – пластика БА – экстраанатомическое шунтирование • эндоваскулярное лечение	130 (93,53) 56 (40,29) 10 (7,19) 44 (31,65) 15 (10,79) 5 (3,6) 12 (8,63)	124 (84,93) 60 (41,1) 11 (7,53) 29 (19,86) 14 (9,59) 10 (6,85) 18 (12,33)	0,0183 0,8897 0,9126 0,0226 0,7377 0,1452 0,3077

в 56 (40,29%) случаях, в контрольной – в 60 (41,1%) случаях, аорто-бедренное бифуркационное протезирование было выполнено у 10 (7,19%) и у 11 (7,53%) пациентов основной и контрольной групп соответственно. Бедренно-подколенное шунтирование было выполнено в 1-й группе у 44 (31,65%) чел., во 2-й – у 29 (19,86%) чел. 15 (10,79%) больным 1-й группы и 14 (9,59%) больным 2-й группе понадобилось выполнение пластики бедренной артерии. У 5 (3,6%) пациентов основной группы было выполнено экстраанатомическое шунтирование, в контрольной группе оно было выполнено 10 (6,85%) пациентам. Эндоваскулярное вмешательство было проведено 12 (8,63%) и 18 (12,33%) пациентам обеих групп соответственно.

Касательно реваскуляризации миокарда в основной группе было выполнено 55 (39,57%) процедур. Из них у 39 (28,06%) больных была выполнена операция коронарного шунтирования, а у 16 (11,51%) – стентирование коронарных артерий. В контрольной группе было выполнено 59 (40,41%) операций коронарного шунтирования, чрескожные коронарные вмешательства не осуществлялись. Большее количество вмешательств

на коронарных артериях в контрольной группе было обусловлено исходной тяжестью пациентов по кардиальной патологии: из 146 больных 63 чел. имели клинику стенокардии. В контрольной группе в периоперационном периоде отмечалось значительно большее количество осложнений, чем у больных основной группы (рисунок).

В основной группе был зарегистрирован 1 (0,72%) случай инфаркта миокарда, в 3 (2,16%) случаях были выявлены нарушения ритма сердца, в 2 (1,44%) – приступы нестабильной стенокардии и еще в 1 (0,72%) случае – острое нарушение мозгового кровообращения. В контрольной группе произошло 5 (3,42%) инфарктов миокарда, 11 (7,53%) случаев нестабильной стенокардии, у 2 (1,37%) пациентов возникло острое нарушение мозгового кровообращения, у 5 (3,42%) больных были отмечены нарушения ритма сердца. Периоперационные кардиальные осложнения за счет упущения в диагностике вовлеченности коронарного русла отмечались у 21 (14,4%) пациента контрольной группы, тогда как в основной группе – лишь у 6 (4,32%) больных. В основной группе отмечался 1 (0,72%) летальный исход, в контрольной

РИСУНОК. Сравнение периоперационных осложнений между основной и контрольной группами
FIGURE. Comparison of perioperative complications between the treatment and control groups

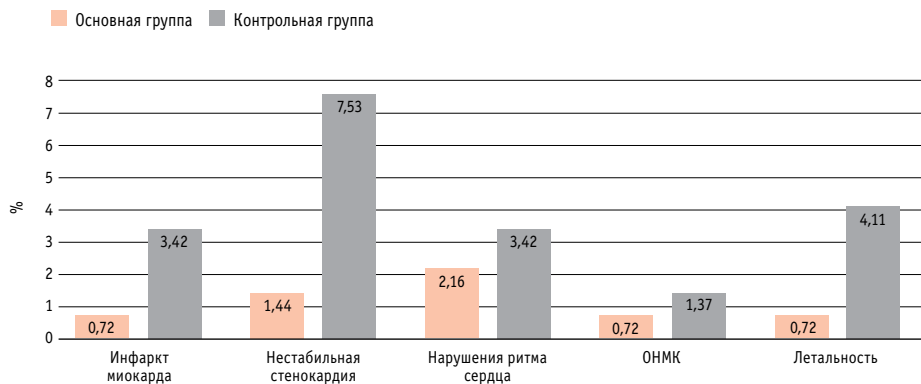


ТАБЛИЦА 5. Сравнение осложнений у асимптомных пациентов
TABLE 5. Comparison of complications in asymptomatic patients

Показатель	Основная группа (асимптомные), n = 105, n (%)	Контрольная группа (асимптомные), n = 83, n (%)	p
Инфаркт миокарда	1 (0,95)	5 (6,02)	0,0498
Нестабильная стенокардия	2 (1,9)	9 (10,84)	0,0157
Нарушения ритма сердца	2 (1,9)	4 (4,82)	0,2823
ОНМК	1 (0,95)	2 (2,41)	0,3566
Летальность:			
• инфаркт миокарда	1 (0,95)	3 (3,61)	0,1825
• ОПН	1 (0,95)	3 (3,61)	0,2913
		–	0,838

группе летальность отмечена у 6 (4,11%) больных. Причем госпитальная летальность от острого инфаркта миокарда в контрольной группе составила 2,05% (остальной процент летальности составили острая почечная недостаточность и острая легочная недостаточность). Данные об осложнениях и летальности у асимптомных пациентов как основной группы, так и контрольной группы представлены в *табл. 5*.

В контрольной группе асимптомных пациентов после реваскуляризации нижних конечностей без вмешательства на коронарных артериях инфаркт миокарда произошел у 5 (6,02%) больных, у 9 (10,84%) пациентов возникли приступы нестабильной стенокардии. Данного рода осложнения являлись следствием недооцененности состояния коронарного русла, основанного лишь на результатах стресс-тестов. На фоне

проводимой терапии у большинства пациентов была отмечена стабилизация гемодинамики. Нарушения ритма сердца были выявлены у 4 (4,82%) чел., еще у 2 (2,41%) больных отмечалось острое нарушение мозгового кровообращения. Сравнивая с основной группой асимптомных пациентов: у 2 (1,9%) чел. отмечены приступы нестабильной стенокардии, еще у 2 (1,9%) - нарушения ритма сердца. ОНМК выявлено лишь у 1 (0,95%) больного. У 1 (0,95%) пациента данной группы перед проведением коронарографии произошел инфаркт миокарда, потребовавший выполнения стентирования правой коронарной артерии. Пациент поступил на сосудистый этап спустя 4 мес.

Летальность в контрольной группе составила 3,61% (3 случая) на фоне развившегося после реваскуляризации нижних конечностей острого инфаркта миокарда. Стоит отметить, что результаты стресс-теста у данных пациентов были отрицательными, выполнение сердечного этапа не предполагалось. В основной группе у 1 (0,95%) пациента нарастала картина острой почечной недостаточности, которая в дальнейшем привела к летальному исходу.

У симптомных пациентов основной группы после операции в 1 (2,94%) случае возник эпизод мерцательной аритмии, связанный с электролитными нарушениями в послеоперационном периоде. В контрольной группе у 2 (3,17%) пациентов в раннем послеоперационном периоде имели место приступы нестабильной стенокардии. Еще в 1 (1,6%) случае возник приступ тахисистолической формы мерцательной аритмии в раннем послеоперационном периоде после реваскуляризации миокарда.

Летальность среди симптомных больных контрольной группы составила 3 (4,76%) чел., 2 (3,17%) пациента скончались от острой почечной недостаточности. 1 (1,59%) больной

в послеоперационном периоде вследствие наличия картины отека легких без регресса симптоматики скончался от острой сердечной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Число больных с синдромом Лериша увеличивается с каждым годом, равно как и количество выполненных по данной патологии хирургических вмешательств. В связи с системностью течения атеросклероза у данной категории пациентов часто встречается поражение коронарного русла (до 90% случаев по данным мировой литературы).

Выявление сопутствующей ИБС у пациентов с ХИНК довольно проблематично. В большинстве случаев ИБС протекает асимптомно. Больные с ХИНК вследствие возникновения клиники перемежающейся хромоты не могут выполнить такую физическую нагрузку, чтобы появилась клиника стенокардии. Несмотря на отсутствие кардиальных жалоб и значимых изменений по данным неинвазивных методов обследования, у больных с ХИНК может быть тяжелое поражение коронарного русла.

По данным J. Dormandy у пациентов без клиники стенокардии с помощью ЭКГ ИБС можно выявить только в 19–58% случаев [8]. По результатам зарубежных авторов при выполнении холтеровского мониторирования и стресс-пробах примерно в 75% случаях обнаруживаются эпизоды ишемии миокарда [9].

По данным В.Н. Оболенского и др., перфузионная сцинтиграфия миокарда с техникой обладает 80–90%-й чувствительностью и 100%-й специфичностью в сочетании с физической нагрузкой [10]. Проблема данной ситуации заключается в невозможности выполнения физической нагрузки у больных с синдромом Лериша, и, соответственно, проведение неинвазивных методов обследования нецелесообразно.

Несмотря на невысокий процент выявляемости скрытой ИБС по результатам неинвазивных методов обследования, ангиографическая диагностика коронарных артерий не является методом выбора при диагностике ИБС у пациентов с ХИНК. Ее выполнение рекомендуется только симптомным пациентам либо после положительных стресс-тестов [11]. В клинических рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями аорты и артерий нижних конечностей Азиатско-Тихоокеанского общества по лечению заболеваний периферических артерий, опубликованных в 2020 г., Европейского общества кардиологов и Европейского общества сосудистых хирургов, изданных в 2017 г., и Американской ассоциации сердца, изданных в 2014 г., выполнение диагностической КТ у больных с ХИНК не рекомендуется [12–14].

Ссылаясь на данные O. Satiroglu et al., у 92,3% пациентов с ХИНК по данным коронарографии было установлено поражение коронарных артерий с той или иной степенью вовлеченности [15]. В обзоре из 700 чел. I.-Ch. Chen et al. отмечается, что ИБС является независимым предиктором смертности после чрескожных вмешательств. Рутинная коронарная ангиография с последующей реваскуляризацией коронарного русла может предотвратить инфаркты миокарда у пациентов с ХИНК, подвергающихся чрескожной транслюминальной ангиопластике [16].

Результаты работы, в которую вошли 107 пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, описали также S.W. Cho et al. По данным коронарограмм наличие сопутствующего поражения коронарного русла имелось в 62% случаях, причем в 87% случаев клинические проявления ИБС отсутствовали. Многососудистое поражение коронарного русла отмечалось в 72% случаев [17]. По данным Б.Г. Алеяна

и др. из 693 пациентов с поражением аорты и периферических артерий нижних конечностей поражение хотя бы одной венечной артерии выявилось в 79,9% случаев, в 66,4% случаев отсутствовала клиника ИБС, в 45,6% случаев была показана реваскуляризация миокарда [3].

В данном исследовании частота значимого поражения венечного русла у больных с ХИНК по данным коронарографии составила 72,7%. Частота выявления гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий в группе с асимптомной формой ИБС составила 65,7%. Сопоставление данных стресс-ЭхоКГ по выявлению значимой скрытой ишемии миокарда не коррелировало с данными коронарографии по выявлению гемодинамически значимых поражений коронарных артерий.

Е. Vuruskan et al. описали результаты исследования о прогнозировании ИБС у пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей. По результатам исследования 178 больных была обнаружена положительная корреляция между Total Peripheral Score (TPS) и SYNTAX score и менее выраженная положительная корреляционная связь между оценками TPS и SYNTAX score II ($p < 0,001$) [18]. В недавней статье D. Krievins et al. после проведенного эксперимента было отмечено, что выявление поражения коронарных артерий у пациентов с ХИНК прямо пропорционально предотвращению у них кардиальных осложнений [19]. Полученные нами результаты также наглядно демонстрируют значимость использования рутинной коронарографии у больных ХИНК. Оценка состояния коронарного русла перед выполнением хирургическим вмешательством на периферическом русле позволила снизить частоту кардиальных осложнений в основной группе до 4,32%, тогда как в контрольной группе доля осложнений со стороны сердца составила 14,4%.

ВЫВОДЫ

В основной группе исследования из 139 чел. с ХИНК почти у каждого третьего (35,97%) имела место сопутствующая ИБС на основании жалоб, анамнеза и результатов неинвазивных методов диагностики (ЭКГ, ЭхоКГ). Селективная полипозиционная коронарография как метод инвазивной диагностики ИБС, существенно влияющий на выбор тактики хирургического лечения пациентов с ХИНК, играет очень важную роль, т. к. с ее помощью у 72,7% больных в общей группе и у 65,7% среди асимптомных по ИБС больных были выявлены значимые поражения коронарных артерий. Информативность стресс-ЭхоКГ в выявлении значимой скрытой ишемии миокарда неравноценна информативности коронарографии, поскольку среди 63 пациентов с асимптомной формой ИБС и выявленными

на коронарограммах значимыми поражениями коронарных артерий положительная стресс-проба определяется только в 30,2% случаев. Селективная полипозиционная коронарография является основным методом выявления асимптомной значимой ИБС у пациентов с ХИНК, что позволяет улучшить непосредственные результаты хирургического лечения за счет снижения частоты кардиальных осложнений (4,32% случаев в основной группе по сравнению с 14,4% случаев в контрольной группе) и последовавшей в результате их госпитальной летальности (в контрольной группе летальность составила 2,05% при отсутствии летальности в основной) путем выбора оптимальной тактики.

Поступила / Received 08.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 26.04.2022

Принята в печать / Accepted 27.04.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. 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):763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.
2. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(8):151–226. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-151-226>.
2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(8):151–226. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-151-226>.
3. Алекаян Б.Г., Покровский А.В., Карапетян Н.Г., Ревিশвили А.Ш. Мультидисциплинарный подход в определении частоты выявления ишемической болезни сердца и стратегии лечения у пациентов с патологией аорты и периферических артерий. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(8):8–16. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-8-16>.
Alekyan B.G., Pokrovsky A.V., Karapetyan N.G., Revishvili A.S. A multidisciplinary approach in determining of prevalence of coronary artery disease and treatment strategies in patients with pathology of the aorta and peripheral arteries. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(8):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-8-16>.
4. Былов К.В., Дроздов С.А., Дундуа Д.П., Бабунашвили А.М., Карташов Д.В., Кавтеладзе З.А. Место ангиопластики при лечении окклюзированных (длиной более 10 см) бедренных артерий. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2004;(5):26–31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-angioplastiki-pri-lechenii-okklyuzirovannyh-dlinoy-bolee-10-sm-bedrennyh-arteriy/viewer>.

- Bylov K.V., Drozdov S.A., Dundua D.P., Babunashvili A.M., Kartashov D.V., Kavteladze Z.A. Place of angioplasty in the treatment of occluded (more than 10 cm long) femoral arteries. *International Journal of Interventional Cardioangiography*. 2004;(5):26–31. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mesto-angioplastiki-pri-lechenii-okklyuzirovannyh-dlinoy-bolee-10-sm-bedrennyh-arteriy/viewer>.
5. Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю., Вardanян А.А., Гаврилов А.В., Архипов И.В. Новый подход к оценке систолической и диастолической функций левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2007;(1):44–54. Режим доступа: http://vidar.ru/article.asp?fid=USFD_2007_1_44.
Sandrikov V.A., Kulagina T.Yu., Vardanyan A.A., Gavrilov A.V., Arkhipov I.V. New Approach to the Estimation of the Left Ventricle Diastolic and Systolic Functions in Patients with the IHD. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2007;(1):44–54. (In Russ.) Available at: http://vidar.ru/article.asp?fid=USFD_2007_1_44.
 6. Banerjee A., Newman D.R., van den Bruel A., Heneghan C. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Pract*. 2012;66(5):477–492. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2012.02900.x>.
 7. Корок Е.В., Сумин А.Н., Синьков М.А., Нагирняк О.А., Чичкова Т.Ю., Барбараш Л.С. Частота выявления интактных коронарных артерий в зависимости от показаний для плановой коронарной ангиографии. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(2):52–59. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-52-59>.
Korok E.V., Sumin A.N., Sinkov M.A., Nagirnyak O.A., Chichkova T.Yu., Barbarash L.S. The prevalence of intact coronary arteries in relation with indications for scheduled coronary arteriography. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(2):52–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-52-59>.
 8. Dormandy J., Mahr M., Ascadý J., Balsano F., De Leeuw P., Blombery P. et al. Fate of the patients with chronic leg ischemia. A review article. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1989;30(1):50–57. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2647761/>.
 9. Покровский А.В., Акчурун Р.С., Алекаян Б.Г., Апханова Т.В., Аракелян В.С., Ахмеджанов Н.М. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. М.; 2019. 89 с. Режим доступа: https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf.
Pokrovskiy A.V., Akchurin R.S., Alekayan B.G., Apkhanova T.V., Arakelyan V.S., Akhmedzhanov N.M. *National guidelines for the management of patients with diseases of the arteries of the lower extremities*. Moscow; 2019. 89 p. Available at: https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf.
 10. Окорочков А.Н. *Диагностика болезней внутренних органов*. М.: Медицинская литература; 2002. 464 с.
Okorokov A.N. *Diagnostics of diseases of internal organs*. Moscow: Meditsinskaya Literatura; 2002. 464 p. (In Russ.)
 11. Оболенский В.Н., Яншин Д.В., Исаев Г.А., Плотников А.А. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей – диагностика и тактика лечения. *РМЖ*. 2010;18(17):1049–1054. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Hronicheskie_obliteriruyushchie_zabolevaniya_arteriy_nighnih_konechnostey__diagnostika_i_taktika_lecheniya/.
Obolenskiy V.N., Yanshin D.V., Isaev G.A., Plotnikov A.A. Chronic obliterating diseases of the arteries of the lower extremities – diagnosis and treatment tactics. *RMJ*. 2010;18(17):1049–1054. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Hronicheskie_obliteriruyushchie_zabolevaniya_arteriy_nighnih_konechnostey__diagnostika_i_taktika_lecheniya/.
 12. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):164–221. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221>.
2017 ESC Guidelines in the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for vascular surgery (ESVS). *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):164–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221>.
 13. Abola M.T.B., Gollledge J., Miyata T., Rha S.-W., Yan B.P., Dy T.C. et al. Asia-Pacific Consensus Statement on the Management of Peripheral Artery Disease: A Report from the Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Disease Asia-Pacific Peripheral Artery Disease Consensus Statement Project Committee. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(8):809–907. <https://doi.org/10.5551/jat.53660>.
 14. Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D., Barnason S.A., Beckman J.A., Bozkurt B. et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac

- surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(24):e278–e333. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000105>.
15. Satioglu O., Kocaman S.A., Karadag Z., Temiz A., Çetin M., Canga A. et al. Relationship of the angiographic extent of peripheral arterial disease with coronary artery involvement. *J Pak Med Assoc*. 2012;62(7):644–649. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23866506/>.
 16. Chen I.-Ch., Lee Ch.-H., Chao T.-H., Tseng W.-K., Lin T.-H., Chung W.-J. et al. Impact of routine coronary catheterization in low extremity artery disease undergoing percutaneous transluminal angioplasty: study protocol for a multi-center randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):112. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1237-0>.
 17. Cho S.W., Kim B.G., Kim D.H., Kim B.O., Byun Y.S., Rhee K.J. et al. Prediction of Coronary Artery Disease in Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *J Int Heart*. 2015;56(2):209–212. <https://doi.org/10.1536/ihj.14-284>.
 18. Vuruskan E., Saracoglu E., Polat M., Duzen I.V. Prediction of coronary artery disease severity in lower extremity artery disease patients: A correlation study of TASC II classification, Syntax and Syntax II scores. *Cardiol J*. 2017;24(5):495–501. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0033>.
 19. Krievins D., Zellans E., Latkovskis G., Erglis A., Zvaigzne L., Kumsars I. et al. Pre-operative Diagnosis of Silent Coronary Ischaemia May Reduce Post-operative Death and Myocardial Infarction and Improve Survival of Patients Undergoing Lower Extremity Surgical Revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;60(3):411–420. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.05.027>.

Информация об авторах:

Аракелян Валерий Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургии артериальной патологии, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева; 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135; valeryarakelyan@hotmail.com

Лысый Роман Николаевич, врач сердечно-сосудистый хирург, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева; 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135; hlopik92@mail.ru

Гаглоева Алина Сергеевна, к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева; 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135; gagloeva.severus@mail.ru

Information about the authors:

Valeriy S. Arakelyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Arterial Pathology Surgery, Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 135, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121552, Russia; valeryarakelyan@hotmail.com

Roman N. Lysyy, Cardiovascular Surgeon, Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 135, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121552, Russia; hlopik92@mail.ru

Alina S. Gagloeva, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery; 135, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121552, Russia; gagloeva.70@mail.ru



Клинический случай / Clinical case

Выбор антикоагулянта у пациентов с фибрилляцией предсердий, возникшей в условиях COVID-19 (разбор клинического случая)

Е.П. Панченко, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Резюме

Эпидемия COVID-19 сопровождается увеличением частоты нарушений ритма сердца, в частности фибрилляции предсердий. Данная статья представляет собой клинический разбор пациента, у которого фибрилляция (трепетание) предсердий возникли в связи с перенесенной инфекцией. На примере ведения пациента рассматриваются вопросы антикоагулянтной поддержки радиочастотной абляции, приводится алгоритм периоперационного ведения пациентов, постоянно получающих прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), принятый в НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова. Обсуждаются причины пропуска дабигатрана перед операцией у пациента с учетом дозы введенного нефракционированного гепарина в период радиочастотной абляции. В разборе рассматривается роль COVID-19 в происхождении фибрилляции предсердий, приведены данные медицинской литературы о частоте возникновения фибрилляции предсердий в период пандемии. Отмечается, что пандемия сопровождается увеличением частоты фибрилляции предсердий, инсульта и смерти, которые связаны с нарушениями ритма. Рассмотрен вопрос оптимального выбора антикоагулянта у пациента с возникшей в период COVID-19 фибрилляцией предсердий с учетом фармакологических свойств ПОАК. Дабигатран, вероятно, имеет минимальный риск лекарственных взаимодействий с препаратами для лечения COVID-19, которые метаболизируются посредством цитохрома P-450 и являются субстратами для P-гликопротеина. Кроме того, дабигатран обладает минимальной гепатотоксичностью среди ПОАК, зарегистрированных в РФ. Большое внимание в разборе уделено необходимости назначения ПОАК после процедуры радиочастотной абляции в случае восстановления синусового ритма. Также отмечается, что современные рекомендации по управлению риском инсульта во время катетерной абляции обуславливают необходимость приема антикоагулянтов в течение двух месяцев. Необходимость длительного приема антикоагулянтов в случае сохранения синусового ритма определяется только риском инсульта/тромбозов, имеющих у пациента.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, COVID-19, радиочастотная абляция, терапия антикоагулянтами, дабигатран

Для цитирования: Панченко Е.П. Выбор антикоагулянта у пациентов с фибрилляцией предсердий, возникшей в условиях COVID-19 (разбор клинического случая). *Атеротромбоз*. 2022;12(1):84–112. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-84-112>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Choice of anticoagulant in patients with atrial fibrillation that occurred in the conditions of COVID-19 (clinical case)

Elizaveta P. Panchenko, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ruNational Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

The COVID-19 epidemic is accompanied by an increase in the frequency of rhythm disturbances and in particular, atrial fibrillation. This article is a clinical analysis of a patient whose atrial fibrillation (fluttering) occurred due to an infection. Using the example of patient management, the issues of anticoagulant support for catheter ablation are considered, the algorithm of perioperative management of patients constantly receiving direct oral anticoagulants (DOAC), adopted in the National Medical Research Centre of Cardiology, is given. The reasons for omitting dabigatran before surgery in a patient are discussed, taking into account the dose of injected unfractionated heparin during catheter ablation. The analysis examines the role of COVID-19 in the origin of atrial fibrillation, provides medical literature data on the incidence of atrial fibrillation during the pandemic. It is indicated that the pandemic is accompanied by an increase in the frequency of atrial fibrillation and an increase in the frequency of stroke and death associated with this rhythm disorder. The question of the optimal choice of anticoagulant in a patient with atrial fibrillation that occurred during COVID-19, taking into account the pharmacological properties of DOAC, is considered. It seems that dabigatran has a minimal risk of drug interactions with drugs for the treatment of COVID-19, which are metabolized by cytochrome P-450 and are substrates for P-glycoprotein. In addition, dabigatran has minimal hepatotoxicity among DOAC registered in the Russian Federation. Much attention in case report is paid to the need for the appointment of DOAC after the procedure of catheter ablation in case of restoration of the sinus rhythm. It is emphasized that modern guidelines for managing the risk of stroke during catheter ablation emphasize the need to take anticoagulants for two months. The need for prolonged use of anticoagulants in case of preservation of the sinus rhythm is determined only by the risk of stroke/thromboembolism that the patient has.

Keywords: atrial fibrillation, COVID-19, radiofrequency ablation, anticoagulant therapy, dabigatran

For citation: Panchenko E.P. Choice of anticoagulant in patients with atrial fibrillation that occurred in the conditions of COVID-19 (clinical case). *Aterotromboz*. 2022;12(1):84–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-84-112>.

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

Пациент С., 48 лет

Жалобы: одышка при минимальной физической нагрузке и в горизонтальном положении, резкая слабость, потемнение в глазах, ощущение сердцебиения

- Пациент в течение 5 лет страдал АГ (максимальное давление – 210/110 мм рт. ст.), регулярно не лечился.
- В октябре 2020 г. перенес двустороннюю вирусную пневмонию COVID-19, лечился дома, по данным КТ легких – до 40% поражения.
- С начала декабря 2020 г. при минимальной нагрузке появилась одышка, которая усиливалась в положении лежа, а также ощущение потемнения в глазах.
- В середине декабря 2020 г. госпитализирован по м/ж (г. Уренгой) с явлениями начинающегося отека легких, гидроторакса, с повышением СДЛА до 50 мм рт. ст. На ЭКГ обнаружено трепетание предсердий (правильная форма 2:1) с ЧСЖ до 150 уд/мин (давность приступа неизвестна, пациент нарушение ритма сердца не ощущал, но одышку начал ощущать с начала декабря).
- Попытки купировать ТП были безуспешны, для урежения ритма принимал бисопролол 5 мг, дигоксин 0,25 мг, кордароном 200 мг, но ТП сохранялось.
- Назначены дабигатран, статины, перинева, верошпирон, на фоне чего АД стабилизировалось в целевом диапазоне.
- Направлен в ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ для решения вопроса о проведении РЧА.

Эпидемия COVID-19 сопровождается увеличением частоты нарушений ритма, в частности фибрилляции предсердий, поэтому в данной статье мы решили на клиническом примере обсудить данный вопрос, рассмотреть проблему нарушений ритма, тактику ведения больных и выбор антитромботической терапии.

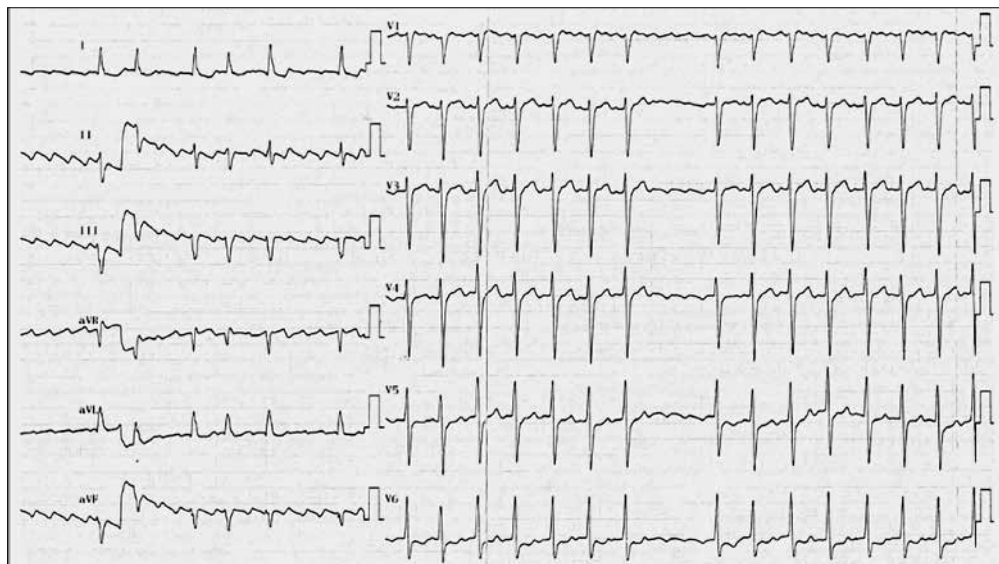
Пациент С., 48 лет, поступил в ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ в феврале 2021 г. При поступлении у больного были жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке и при принятии горизонтального положения, пациент отмечал резкую слабость, потемнение в глазах, ощущение сердцебиения. Известно, что в течение 5 лет страдал артериальной гипертензией (АГ) с максимальными подъемами до 210/110 мм рт. ст., регулярной гипотензивной терапии больной не получал. В октябре-ноябре 2020 г. он перенес двустороннюю вирусную пневмонию, был подтвержден диагноз COVID-19. Пациент лечился дома, по данным компьютерной томографии (КТ) легких отмечалось поражение около 40% легочной ткани.

Вышеописанные жалобы появились в начале декабря 2020 г., они постепенно нарастали, и в середине месяца больной был госпитализирован по скорой помощи в г. Уренгой с явлениями начинающегося отека легких, гидроторакса, повышением СДЛА до 50 мм рт. ст.

В стационаре на ЭКГ впервые было зафиксировано трепетание предсердий (ТП) (правильная форма 2:1) с частотой сокращений желудочков (ЧСЖ) до 150 уд/мин. Давность ТП неизвестна, т. к. пациент нарушения ритма сердца не ощущал, но одышку стал ощущать с начала декабря 2020 г. Попытки ликвидировать ТП были безуспешны. С целью замедления ритма назначались бисопролол в дозе 5 мг, дигоксин в дозе 0,25 мг, кордарон в дозе 200 мг в день, но ТП сохранялось. Пациенту были назначены дабигатран, статины, перинева и верошпирон. Больной был направлен в ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ для решения вопроса о проведении инвазивного лечения ТП – радиочастотной аблация (РЧА) кава-трикуспидального истмуса (КТИ).

ЭКГ от 15.01.2021 г.

Пациент С., 48 лет



Представлена электрокардиограмма (ЭКГ) пациента, снятая при поступлении в институт. На ЭКГ наблюдается неправильная форма типичного ТП.

Эхокардиография

Пациент С., 48 лет

Эхокардиография	Результат
	при поступлении, ритм – трепетание предсердий
Аорта	Уплотнена, не расширена
Левое предсердие	110 мл
Левый желудочек	КДР = 6,1–6,2 см
Правое предсердие	Расширено S ПП = 26 см ² (N < 18 см ²)
Правый желудочек	Расширен ПЗР = 3,0 см (N до 2,9 см)
Фракция выброса	35–40%
СДЛА (мм рт. ст.)	35–37
Межжелудочковая перегородка	- В базальном сегменте = 1,4 - В остальных отделах = 1,3 см
Задняя стенка ЛЖ	утолщена = 1,2–1,3 см
Заключение	- Аорта уплотнена - Расширение всех камер сердца, преимущественно полостей предсердий, гипертрофия миокарда ЛЖ - Четких зон нарушения локальной сократимости в областях, доступных исследованию, не выявлено - Глобальная сократимость миокарда ЛЖ умеренно снижена (на фоне тахисистолии)

ЧП ЭХОКГ перед аблацией КТИ

- В полости ЛП определяется эффект СЭК II степени
- В ушке ЛП определяется эффект СЭК II степени
- Скорость кровотока в ушке левого предсердия около 35 см/сек (N > 40 см/сек)
- В правом предсердии спонтанное эхоконтрастирование II–III степени

Основные результаты эхокардиографии (ЭХОКГ) пациента представлены на слайде. Как видно из представленных данных ультразвукового исследования (УЗИ) сердца, нарушения ритма способствовали расширению правых отделов сердца, снижению фракции выброса до 35–40%, небольшому повышению давления в легочной артерии. Кроме того, у пациента была обнаружена гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), наиболее вероятной причиной которой являлась длительно существующая высокая АГ.

По данным чреспищеводной (ЧП) ЭХОКГ было обнаружено, что в полости левого предсердия (ЛП) определяется эффект спонтанного эхоконтрастирования (СЭК) II степени, в ушке ЛП – эффект СЭК II степени, скорость кровотока в ушке ЛП около 35 см/сек (N > 40 см/сек). В правом предсердии обнаружено СЭК II степени. Полученные данные указывали на возможность проведения РЧА КТИ с целью лечения типичной формы ТП.

Пациент С., 48 лет

Терапия перед аблацией КТИ

- Бисопролол 5 мг х 2 раза
- Дигоксин 0,25 мг отменен
- Торасемид 5 мг ежедневно
- Верошпирон 50 мг ежедневно
- **Дабигатран 150 мг х 2 раза**
- Периндоприл 4 мг отменен из-за низкого АД
- Аторвастатин 20 мг

Нужно ли отменить дабигатран перед аблацией?

До процедуры РЧА пациент получал терапию следующими препаратами: Бисопролол в дозе 5 мг х 2 раза, Дигоксин в дозе 0,25 мг был отменен, Торасемид в дозе 5 мг ежедневно, Верошпирон в дозе 50 мг ежедневно, Дабигатран в дозе 150 мг х 2 раза, Периндоприл в дозе 4 мг был отменен из-за низкого АД, Аторвастатин в дозе 20 мг.

Важнейшим для лечащих врачей является вопрос о необходимости отмены антикоагулянта перед процедурой аблации. В подобных ситуациях мы пользуемся алгоритмом проведения инвазивного вмешательства у пациента, принимающего прямые оральные антикоагулянты (ПОАК).

Пациент С., 48 лет

Алгоритм проведения инвазивного вмешательства у пациента, принимающего ПОАК

1. Определить риск кровотечения, связанного с вмешательством.
2. Не применять «терапию моста».*
3. Определить КлКр по формуле Кокрофта - Голта.
4. Для каждого ПОАК использовать свой алгоритм.

* «Терапия моста» – переход от перорального АК на терапию НМГ/НФГ в лечебной дозе.

Панченко Е.П., Комаров А.Л., Кропачёва Е.С., Добровольский А.Б. Протокол ведения пациентов, нуждающихся в длительном приеме антитромботической терапии, при инвазивных вмешательствах. *Кардиологический вестник*. 2020;(2):63–77. <https://doi.org/10.36396/MS.2020.65.42.009>.

Алгоритм представляет собой 4 основных позиции. Прежде всего необходимо определить риск кровотечения, связанный с вмешательством, далее, учитывая, что все ПОАК в той или иной степени выводятся почками, а дабигатран, который получает пациент, выводится почками на 80%, необходимо определить клиренс креатинина (КлКр) при помощи формулы Кокрофта - Голта. У пациентов, принимающих ПОАК, категорически не рекомендуется применять «терапию моста», т. к. это повышает риск кровотечений. Для каждого из ПОАК разработан свой алгоритм, который представлен далее.

Характеристика плановых инвазивных вмешательств в зависимости от риска кровотечения

Вмешательства с минимальным риском кровотечения
- стоматологические вмешательства (одновременное удаление 1–3-х зубов, хирургическое лечение пародонтоза, вскрытие абсцессов десны, установка зубных имплантатов при возможности адекватного местного гемостаза) - вмешательства по поводу катаракты и глаукомы - эндоскопия без проведения биопсии - вмешательства на кожных покровах (вскрытие кожных абсцессов, удаление мелких кожных образований)
Вмешательства с низким риском кровотечения
- эндоскопия с биопсией - биопсия простаты или мочевого пузыря - ЭФИ или катетерная абляция (кроме сложных процедур) - ангиография (не коронарная) - имплантация ЭКС или КВД (кроме сложных анатомических особенностей и других факторов риска кровотечения, например, ХСН) - КАГ лучевым доступом
Вмешательства с высоким риском кровотечения
- КАГ бедренным доступом - сложная эндоскопия (полипэктомия, сфинктеротомия и т. п.) - эпидуральная анестезия, люмбальные пункции - торакальная хирургия - абдоминальная хирургия - большие ортопедические операции - биопсия печени - трансуретральная резекция простаты - биопсия почки - экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия
Вмешательства с высокими рисками кровотечения и тромбозмболий
сложная процедура абляции в левых отделах сердца (изоляция устья легочных вен, некоторые виды абляции по поводу желудочковой тахикардии)

Панченко Е.П., Комаров А.Л., Кропачёва Е.С., Добровольский А.Б. Протокол ведения пациентов, нуждающихся в длительном приеме антитромботической терапии, при инвазивных вмешательствах. *Кардиологический вестник*. 2020;(2):63–77. <https://doi.org/10.36396/MS.2020.65.42.009>.

Характеристика плановых инвазивных вмешательств в зависимости от риска кровотечений представлена на слайде. РЧА, выполнение которой предстояло пациенту, относится к вмешательствам с низким риском кровотечения.

Пациент С., 48 лет

Оценка функции почек по трем формулам

Результаты анализов от 08.02.2021 г.:
креатинин – 118 мкмоль/л, рост – 182 см, вес – 126 кг

- CKD-EPI: 62 мл/мин/1,73 м²
- MDRD: 57 мл/мин/1,73 м²
- По формуле Кокрофта - Голта: 121 мл/мин (83 мл/мин/1,73 м² со стандартизацией на площадь поверхности тела)

- CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – новая формула для оценки КФ (см. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro 3rd A.F., Feldman H.I. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>);
- MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) – рекомендуемая формула для оценки КФ (см. Levey A.S., Greene T., Kusek J., Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract). *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:155A. Available at: https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/658418);
- Кокрофт-Голт – формула для оценки КлКр (см. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41. <https://doi.org/10.1159/000180580>).

Как видно из представленных данных, КлКр у пациента в норме.

Алгоритм терапии дабигатраном при инвазивном вмешательстве

Риск кровотечения во время вмешательства и величина КлКр		Дни до вмешательства								День вмеша- тельства		Дни после вмешательства							
		4-й		3-й		2-й		1-й				1-й		2-й		3-й			
		у	в	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в		
Минимальный риск кровотечения		+	+	+	+	+	+	+	+	ОТМ ●	+	+	+	+	+	+	+	Возобновить через >6 часов после вмешательства	
Низкий риск кровотечения	КлКр ≥ 80 мл/мин	+	+	+	+	+	+	+	ОТМ	ОТМ ●	ОТМ	+	+	+	+	+	+	Возобновить через >24 часа после вмешательства	
	КлКр 50–79 мл/мин	+	+	+	+	+	+	ОТМ	ОТМ	ОТМ ●	ОТМ	+	+	+	+	+	+	Возобновить через >24 часа после вмешательства	
	КлКр 30–49 мл/мин	+	+	+	+	+	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ ●	ОТМ	+	+	+	+	+	+	Возобновить через >24 часа после вмешательства	
	КлКр 15–29 мл/мин	Не разрешен к применению																	
Высокий риск кровотечения	КлКр ≥ 80 мл/мин	+	+	+	+	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ ●	ОТМ	ОТМ	ОТМ	+	+	+	+	Возобновить через 48–72 часа после вмешательства*	
	КлКр 50–79 мл/мин	+	+	+	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ ●	ОТМ	ОТМ	ОТМ	+	+	+	+	Возобновить через 48–72 часа после вмешательства*	
	КлКр 30–49 мл/мин	+	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ	ОТМ ●	ОТМ	ОТМ	ОТМ	+	+	+	+	Возобновить через 48–72 часа после вмешательства*	
	КлКр 15–29 мл/мин	Не разрешен к применению																	

В табл. указано минимально необходимое время для отмены дабигатрана до и после инвазивного вмешательства, которое может быть увеличено на 12 ч (дополнительный пропуск одной дозы препарата).

● – инвазивное вмешательство

* При возобновлении антикоагулянтной терапии после инвазивного вмешательства необходимо учитывать локальный хирургический протокол.

Панченко Е.П., Комаров А.Л., Кропачёва Е.С., Добровольский А.Б. Протокол ведения пациентов, нуждающихся в длительном приеме антитромботической терапии, при инвазивных вмешательствах. *Кардиологический вестник*. 2020;(2):63–77. <https://doi.org/10.36396/MS.2020.65.42.009>.

Таким образом, учитывая, что РЧА – процедура низкого риска кровотечений, а КлКр у пациента в норме, то отменить прием дабигатрана пациенту следовало вечером накануне процедуры и возобновить утром на следующий день после вмешательства.

Перфорация/тампонада сердца как осложнение РЧА – 0,5–1,3%¹

Антидот	Механизм действия	Исследования	Критерии включения	Основные результаты
Идаруцизумаб	Фрагмент моноклонального АТ связывает дабигатран, тем самым обеспечивая обратимость антикоагулянтного действия	REVERSE-AD (n = 503) ²	Неконтролируемое кровотечение (в основном из ЖКТ или в/черепное) – потребность в срочной хирургии	Идаруцизумаб прекращает кровотечение через 2,5 ч. Нормализация показателей гемостаза у 93,4% пациентов через 1,6 ч. В post hoc анализе (n = 137) полное прекращение действия даби было у 97,5%, полное прекращение кровотечения за 24 ч – у 68,7% больных ³
Андексанет альфа	Каталитически неактивный рекомбинантный модифицированный человеческий Ха, который может связывать ингибиторы Ха ⁴	ANNEXA-4 ⁵	Острое большое кровотечение (ВЧК-64% или ЖКТ) в течение 18 ч после приема ингибитора Ха	АнтиХа-активность снижалась на 92% у больных, принимавших Рива- или Апи-. Эффективный гемостаз к 12 ч был достигнут у 82% больных.
Цирапаранта	Синтетическое лекарство, которое связывает и ингибирует прямые ингибиторы Ха, дабигатрана и гепарина	Исследуется	Дв.-слепое, пл.-контр., 1-я фаза проводится у 80 волонтеров по изучению полной обратимости АКГ через 10–30 мин после однократного введения 100–300 мг цирапаранта и изучению побочных эффектов. ⁶	
			Потенциально оказывает более широкое действие, чем идаруцизумаб и андексанет	

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
2. Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., van Ryn J., Eikelboom J.W., Glund S., Bernstein R.A. et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017;377(5):431–441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>.
3. Van der Wall S.J., Lopes R.D., Aisenberg J., Reilly P., van Ryn J., Glund S. et al. Idarucizumab for dabigatran reversal in the management of patients with gastrointestinal bleeding. *Circulation.* 2019;139(6):748–756. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036710>.
4. Siegal D.M., Curnutte J.T., Connolly S.J., Lu G., Conley P.B., Wiens B.L. et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2413–2424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510991>.
5. Connolly S.J., Crowther M., Eikelboom J.W., Gibson C.M., Curnutte J.T., Lawrence J.H. et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2019;380(14):1326–1335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814051>.
6. Ansell J.E., Bakhr S.H., Laulicht B.E., Steiner S.S., Grosso M.A., Brown K. et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost.* 2017;117(2):238–245. <https://doi.org/10.1160/TH16-03-0224>.

Следует отметить, что такое осложнение РЧА, как перфорация, приводящая к развитию тампонады сердца, встречается достаточно редко (0,5–1,3% случаев). Выбор дабигатрана в качестве антикоагулянта привлекателен также тем, что этот препарат является единственным в нашей стране, который имеет «антидот» – препарат идаруцизумаб. Идаруцизумаб позволяет быстро инактивировать антикоагулянтную активность, вызванную дабигатраном у большинства больных менее чем за 2 ч.

Пациент С., 48 лет

15 февраля в 21.00 (накануне РЧА) и 16 февраля в 9.00 пациент пропустил прием дабигатрана

16 февраля 2021 г. в 9.00

Пациенту с типичной формой истмус-зависимого персистирующего ТП, резистентной к ритмурежающей терапии, с тахисистолией, аритмогенной кардиопатией со снижением фракции выброса ЛЖ была проведена РЧА КТИ.

На фоне РЧА воздействий зарегистрировано восстановление синусового ритма с ЧСС = 66 уд/мин.

Суммарная доза гепарина, введенная во время процедуры, – 12 000 ЕД.

Рекомендации:

1. Строгий постельный режим на 12 ч.
2. Наблюдение в ПИН в течение 12 ч.
3. Прием дабигатрана в дозе 150 мг возобновлен в 21.00 в день РЧА (16 февраля).

15 февраля в 9.00 пациенту с типичной формой истмус-зависимого персистирующего ТП, резистентной к ритм-урежающей терапии, с тахисистолией, аритмогенной кардиопатией со снижением ФВ левого желудочка была проведена РЧА КТИ. На фоне РЧА было зарегистрировано восстановление синусового ритма с ЧСС = 66 уд/мин. Следует обратить внимание, что суммарная доза гепарина, введенная во время процедуры, составила 12 000 ЕД. Прием дабигатрана в дозе 150 мг был возобновлен в 21.00 в день проведения РЧА.

Управление риском инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий во время катетерной аблации

Рекомендация	Класс	Уровень
У больных с фибрилляцией предсердий (ФП) с факторами риска инсульта, не принимающих АКГ, их необходимо назначить до аблации: • предпочтительнее на 3 нед. до процедуры • провести ЧП ЭХОКГ для исключения тромба в полости сердца до аблации	I	C
	IIa	C
Для пациентов, получающих АКГ (АВК, Даби, Рива, Апи, Эдо), процедура аблации рекомендуется без прерывания АКГ-терапии	I	A

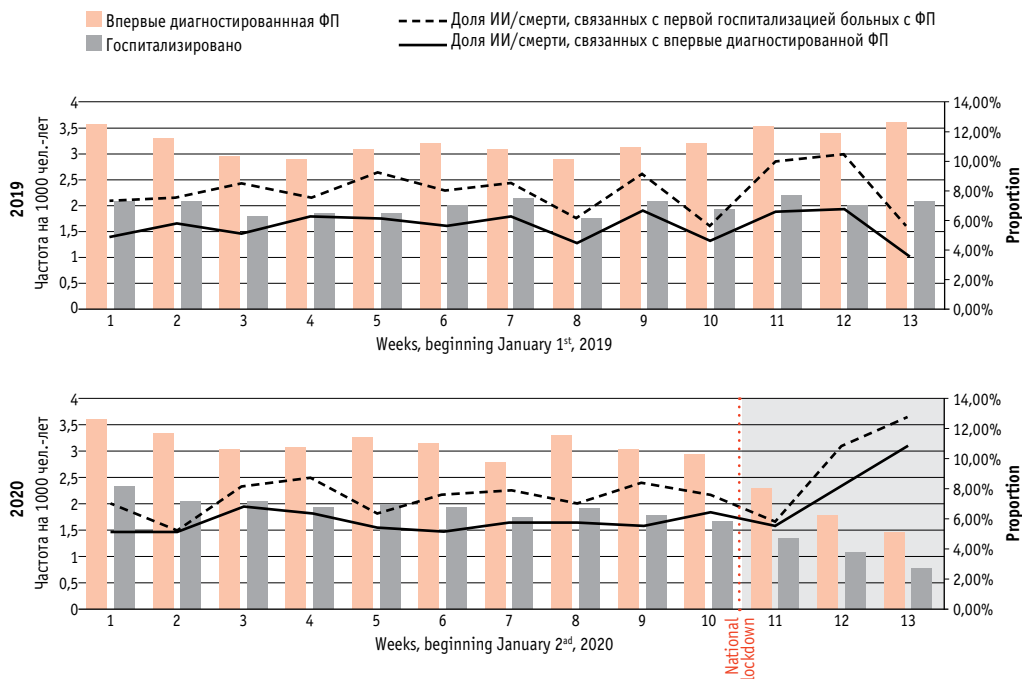
Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.

Современные рекомендации не требуют прерывания терапии ПОАК во время РЧА, тем не менее, принимая во внимание достаточно большую дозу гепарина, введенного во время РЧА, мы сочли необходимым пропустить прием двух доз дабигатрана.

Фибрилляция предсердий и COVID-19?

Учитывая, что в истории заболевания пациента прослеживается связь между возникновением нарушений ритма и перенесенной инфекцией COVID-19, мы сочли целесообразным остановиться на данных литературы, касающихся этого вопроса.

Впервые диагностированные ФП, ИИ и смерть в первые 3 мес. в 2019 и 2020 гг. (Датский регистр)

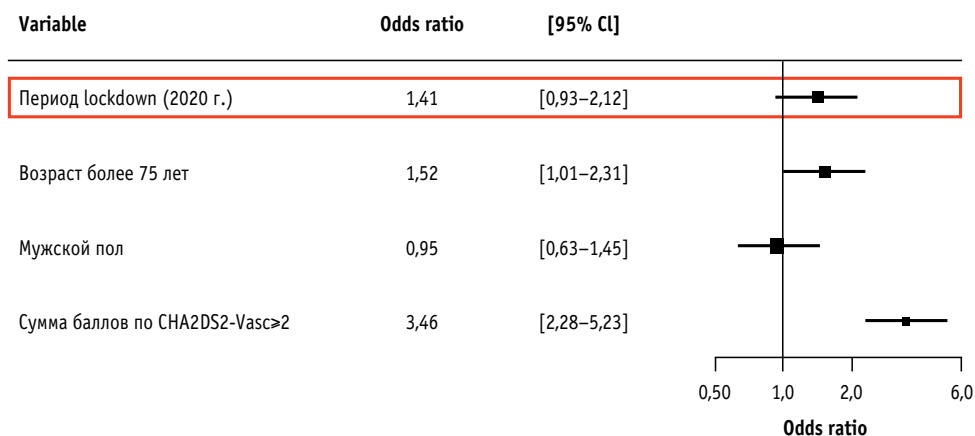


Holt A., Gislason G.H., Schou M., Zareini B., Biering-Sørensen T., Phelps M. et al. New-onset atrial fibrillation: incidence, characteristics, and related events following a national COVID-19 lockdown of 5.6 million people. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3072–3079. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa494>.

Данные Датского регистра, где сравнивается частота впервые возникшей ФП, включая госпитализированных больных, а также доля инсультов и смертей, связанных с впервые диагностированной ФП, в т. ч. события, потребовавшие госпитализации, в 2019 г. и в период пандемии COVID-19, убедительно демонстрируют, что пандемия сопровождается увеличением частоты возникновения ФП. Из-за пандемии пациенты зачастую обращаются к врачу только в критических ситуациях, что является причиной нарастания частоты ишемического инсульта (ИИ) и смерти у больных с впервые диагностированной ФП.

ОШ развития инсульта/смерти (любой) у больных с впервые выявленной ФП в период lockdown в 2020 г. против того же периода времени в 2019 г. (Датский регистр)

Многофакторная логистическая регрессия



Holt A., Gislason G.H., Schou M., Zareini B., Biering-Sørensen T., Phelps M. et al. New-onset atrial fibrillation: incidence, characteristics, and related events following a national COVID-19 lockdown of 5.6 million people. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3072–3079. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa494>.

Данные Датского регистра, проанализированные с помощью многофакторной логистической регрессии, демонстрируют, что сам по себе период пандемии наряду с традиционными факторами риска инсульта и тромбоэмболий повышает шанс развития инсульта и смерти от всех причин у пациентов с впервые выявленной ФП.

Что известно о частоте появления ФП у больных COVID-19?

Авторы	Популяция	Частота появления ФП у больных COVID-19
L. Piroth et al. <i>Lancet Respir Med.</i> 2021;9(3):251–259. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30527-0 .	Больные COVID-19, госпитализированные во Франции с 01.03.2020 по 30.04.2020 г. (n = 89 530)	12%
R.M. Inciardi et al. <i>Eur Heart J.</i> 2020;41(19):1821–1829. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388 .	Северная Италия	19% • у больных с ССЗ – 36% • у умерших – 42%
R. Gopinathannair et al. <i>J Interv Card Electrophysiol.</i> 2020;59(2):329–336. https://doi.org/10.1007/s10840-020-00789-9 .	Опрос врачей по заказу Heart Rhythm Society (HRS) с 27.03.2020 по 13.04.2020 г.	21%
G. Onderet et al. <i>JAMA.</i> 2020;323(18):1775–1776. https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683 .	Национальный институт здоровья Италии	24,5% умерших имели ФП до COVID-19 (ср. возраст – 79,5 лет, 70% мужчин)
D. Wang et al. <i>JAMA.</i> 2020;323(11):1061–2069. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585 .	138 больных в Ухане	16,7% (все аритмии) • 7% в отделении • 44% в палате реанимации и интенсивной терапии

По данным разных источников, частота возникновения ФП у больных COVID-19 составляет от 12 до 19%.

Возможные механизмы повышения риска развития ФП при тяжелой COVID-19 пневмонии

- Гипоксия
- Электролитные расстройства
- Дегидратация
- Системная воспалительная реакция
- Активация симпатической нервной системы
- Повышение уровня интерлейкина и цитокинов
- Дисфункция эндотелия
- Возможно повреждающее воздействие на ткани предсердий лейкоцитарной инфильтрации

На данном слайде перечислены возможные механизмы, повышающие риск развития ФП у пациентов с COVID-19.

ФП, появившаяся во время COVID-19, имеет плохой прогноз



ESC CONGRESS 2021 THE DIGITAL EXPERIENCE

Исход	Все	ФП впервые	p
Потребность в ПРИТ	25%	61%	<0,001
Перевод в ПРИТ или смерть	31%	75%	<0,001; ОР -9,8; ОР -5,89 после стандартизации по возрасту, ИМТ, КМП, ИБС, ХОБЛ, ХБП, СД, АГ, полу
Смерть	12%	25%	0,038

Atrial fibrillation is associated with poor clinical trajectory of COVID-19 Presenter: Stjepan Jurisic (University Hospital Zurich – Zurich, Switzerland). ESC конгресс 2021.

Как показал анализ 666 пациентов с COVID-19, госпитализированных в кантональный госпиталь в г. Бадене, больные с ФП, возникшей в период пандемии, имеют худший прогноз: достоверно чаще нуждаются в переводе в палату реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) или умирают.

Результаты анализа пациентов с ФП, получавших ПОАК, против результатов пациентов с ФП без АКГ и больных с другими ССЗ

(национальный регистр Швеции, когорта – февраль – май 2020 г.)

- 459 402 пациента
 - n = 103 703 – ПОАК + неклапанная ФП
 - n = 36 875 – ФП без АКГ
 - n = 355 699 – пациенты с ССЗ без показаний к приему АКГ
- Назначение ПОАК оценивали по выписанным рецептам

	ФП ПОАК (+) vs ФП ПОАК (–) ОШ (95% ДИ)	ФП ПОАК (+) vs ССЗ без АКГ ОШ (95% ДИ)
↓ госпитализаций в связи с COVID-19	1,00 (0,75–1,33)	0,94 (0,80–1,10)
↓ потребности в ИВЛ или смерти	0,76 (0,51–1,12)	0,90 (0,71–1,15)

**Прием ПОАК не оказывает существенного влияния
на течение COVID-19**

Flam B., Wintzell V., Ludvigsson J.F., Mårtensson J., Pasternak B. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *J Intern Med.* 2021;289(3):411–419. <https://doi.org/10.1111/joim.13205>.

В связи с тем, что в настоящее время ПОАК являются препаратами первой линии у больных с неклапанной ФП, возникает вопрос, который представляет особый интерес: смогут ли эти АКГ оказать влияние на течение COVID-19 у пациентов, длительно их принимающих. Результаты анализа пациентов, включенных в Шведский национальный регистр с февраля по май 2020 г., демонстрируют, что прием ПОАК не уменьшает ни частоту госпитализаций, ни сумму потребности в искусственной вентиляции легких и смерти у пациентов с ФП и COVID-19.

Применение статинов, АКГ, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19

Согласованная позиция экспертов Российского кардиологического общества, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по атеротромбозу, Общества специалистов по неотложной кардиологии, Евразийской аритмологической ассоциации

Если пациент принимает антикоагулянты **из-за наличия ФП** ТГВ/ТЭЛА, механического протеза клапанов сердца и др. показаний, **при легком течении заболевания их прием можно продолжить.**

- Однако **при утяжелении состояния, госпитализации, при необходимости применения препаратов для лечения COVID-19, нежелательным образом взаимодействующих с ПОАК, следует перейти на лечебные дозы гепарина** (предпочтительно НМГ).

Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Тарловская Е.И., Конради А.О., Панченко Е.П. и др. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19. *Кардиология*. 2020;60(6):4–14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1180>.

Мнение российских экспертов по поводу приема ПОАК и других антитромботических препаратов в случае возникновения у пациента COVID-19 отражено на слайде. Следует отметить, что у подобных пациентов могут возникнуть проблемы лекарственного взаимодействия между ПОАК и препаратами, применяющимися для лечения COVID-19.

Концентрация ПОАК (нг/мл) перед приемом очередной дозы у 12 пациентов с COVID-19



У всех больных, принимающих ПОАК, «trough» концентрация, измеренная в период COVID-19, оказалась выше, чем до болезни

Testa S., Prandoni P., Paoletti O., Morandini R., Tala M., Dellanoce C. et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: the Cremona experience. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1320–1323. <https://doi.org/10.1111/jth.14871>.

Возможность подобной проблемы наглядно демонстрирует публикация итальянских авторов, которым удалось дважды определить концентрацию ПОАК перед приемом очередной дозы у 12 пациентов вне и во время острого течения COVID-19. Как видно на слайде, во всех случаях концентрация ПОАК, определенная в период острой инфекции, была существенно выше.

Common Mechanisms of Drug-Drug Interactions

		Interaction of DOACs CYP450 Enzymes and Transporters				
Mechanism	Description	Apixaban	Betixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
CYP450 enzymes	- Key enzymes involved in the metabolism of select drugs - CYP450 enzymes commonly involved in drug-drug interactions: - CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP450, CYP3A4, and CYP3A5	20–25% metabolized by CYP3A4	<1% metabolized by CYP450	ДАБИ не ингибирует изоферменты цитохрома P450 (CYP3A4 или CYP2C9), и это избавляет его от ряда межлекарственных взаимодействий	<4% metabolized by CYP3A4	50% metabolized by CYP3A4
P-gp	- Member of the multidrug resistance protein 1 (MDR1) family encoded by the ATP-binding cassette subfamily B (ABCB1) - An efflux pump that minimizes tissue exposure of potentially harmful substrates and promotes their removal	Substrate	Substrate	ДАБИ (как и другие ПОАК) является транспортером для P-гр, и его нужно с осторожностью использовать вместе с сильными ингибиторами и индукторами P-гр	No activity	Substrate

Одновременное назначение индукторов CYP3A4 и P-гр	Одновременное назначение ингибиторов CYP3A4 и P-гр
Снижение концентрации ПОАК	Повышение концентрации ПОАК
Ослабление эффекта ПОАК	Усиление эффекта ПОАК → кровотечение

Wiggins B.S., Dixon D.L., Neyens R.R., Page 2nd R.L., Gluckman T.J. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1341–1350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.068>.

Частично объяснить вышеизложенный факт можно данными фармакокинетических исследований с ПОАК. Дело в том, что аписабан и ривароксабан частично метаболизируются изоферментом CYP3A4. Единственным ПОАК, который не ингибирует изоферменты CYP3A4 и CYP2C9, является дабигатран, это теоретически избавляет препарат от ряда межлекарственных взаимодействий. Тем не менее следует помнить, что все ПОАК, включая дабигатран, являются транспортерами для P-гликопротеина (P-гр), и их нужно с осторожностью использовать вместе с его сильными ингибиторами и индукторами. Одновременное назначение индукторов CYP3A4 и P-гр может снизить концентрацию ПОАК и тем самым ослабить их антикоагулянтный эффект. С другой стороны, одновременное назначение ингибиторов CYP3A4 и P-гр будет способствовать повышению концентрации ПОАК, усилению их действия и может быть потенциально опасным в отношении увеличения риска кровотечения.

Лекарственные взаимодействия антитромботических препаратов с лекарствами, применяющимися при лечении COVID-19

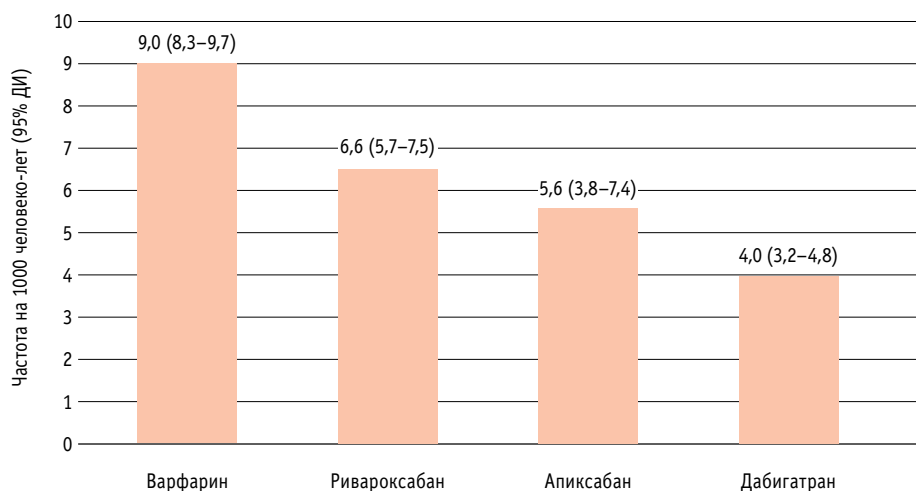
Препарат	Фавипиравир	Ремдесивир	Тоцилизумаб, сарилумаб	Барицитиниб	Дексаметазон*
Аценокумарол	↔	↔	↓	↔	↑
Апиксабан	↔	↔	↓	↔	↓
Ацетилсалициловая кислота	↔	↔	↔	↔	
Клопидогрел	↔	↔	↓	↔	
Дабигатран	↔	↔	↔	↔	↓
Дипиридамол	↔	↔	↔	↔	
Эноксапарин	↔	↔	↔	↔	
Фондапаринукс	↔	↔	↔	↔	
НФГ	↔	↔	↔	↔	
Прасургел	↔	↔	↓	↔	
Ривароксабан	↔	↔	↓	↔	↓
Стрептокиназа	↔	↔	↔	↔	
Тикагрелор	↔	↔	↓	↔	
Варфарин	↔	↔	↓	↔	↑
↑	Повышает экспозицию антитромботического препарата				
↓	Снижает экспозицию антитромботического препарата				
↔	Не влияет на экспозицию антитромботического препарата				
	Препараты не следует назначать одновременно				
	Препараты могут потенциально взаимодействовать, может потребоваться коррекция дозы и мониторинг				
	Препараты слабо взаимодействуют				
	Препараты не взаимодействуют				



* Из-за возможного ослабления эффекта прямых пероральных антикоагулянтов в период применения дексаметазона целесообразно использовать парентеральные антикоагулянты. Уточнения о лекарственных взаимодействиях представлены на сайте https://www.covid19-druginteractions.org/view_all_interactions.

Данная таблица характеризует лекарственные взаимодействия антитромботических препаратов с лекарствами, применяющимися при лечении COVID-19.

Наименьший риск госпитализаций по причине гепатотоксичности отмечался при приеме дабигатрана



Адаптировано из Alonso A., MacLehose R.F., Chen L.Y., Bengtson L.Gs., Chamberlain A.M., Norby F.L., Lutsey P.L. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(11):834–839. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310586>.

Еще одним преимуществом дабигатрана в лечении больных ФП у больных COVID-19 является его минимальная гепатотоксичность среди всех ПОАК. Данное свойство представляется важным, особенно учитывая, что многие противовирусные препараты негативно действуют на печень. Похоже, что дабигатран среди всех ПОАК имеет минимальный риск лекарственных взаимодействий с препаратами для лечения COVID-19, которые метаболизируются посредством цитохрома P-450. Тем не менее специальных исследований, подтвердивших данное утверждение, нет.

Особенности антикоагулянтной терапии у больных неклапанной ФП после госпитализации в связи COVID-19

1. ПОАК имеют преимущества перед АВК, т. к. не требуют контроля и уменьшают необходимость лишних контактов.
2. Инфекция COVID-19 и противовирусные препараты гепатотоксичны – стоит использовать ПОАК с наименьшей гепатотоксичностью.
3. Почки также страдают от COVID -19 – при выписке нужно оценить и впоследствии чаще контролировать КлКр по формуле Кокрофта-Голта.
4. COVID-19 сопровождается активацией ССК – необходимо правильно выбирать ПОАК и помнить про адекватную дозу.
5. COVID-19 сопровождается появлением новых случаев ФП, требующих ПОАК, – необходимо объяснять пациентам важность лечения.

К особенностям терапии антикоагулянтами у пациентов с ФП, возникшей в период пандемии, следует отнести преимущественное использование ПОАК как препаратов, не требующих контроля и тем самым уменьшающих частоту контактов пациента с медперсоналом. Учитывая тот факт, что противовирусные препараты для лечения COVID-19 имеют определенную гепатотоксичность среди ПОАК, следует выбрать препарат с минимальной гепатотоксичностью. Почки также страдают при COVID-19, поэтому КлКр должен быть дополнительно оценен при выписке пациента и впоследствии должен регулярно проверяться.

Эхокардиография

Пациент С., 48 лет

Эхокардиография	При поступлении, ритм – трепетание предсердий	Сразу после РЧА, ритм – синусовый
Аорта	Уплотнена, не расширена	
Левое предсердие	110 мл	
Левый желудочек	КДР = 6,1–6,2 см	КДР = 6,1–6,2 см
Правое предсердие	Расширено S ПП = 26 см ² (N < 18 см ²)	
Правый желудочек	Расширен ПЗР = 3,0 см (N до 2,9 см)	
ФВ	35–40%	55%
СДЛА (мм рт. ст.)	35–37	35–37
Межжелудочковая перегородка	- В базальном сегменте = 1,4 - В остальных отделах = 1,3 см	
Задняя стенка ЛЖ	утолщена = 1,2–1,3 см	
	- Аорта уплотнена - Расширение всех камер сердца, преимущественно полостей предсердий, гипертрофия миокарда ЛЖ - Четких зон нарушения локальной сократимости в областях, доступных исследованию, не выявлено - Глобальная сократимость миокарда ЛЖ умеренно снижена (на фоне тахисистолии)	

Глазное дно – Salus II, гипертоническая ангиопатия

УЗДАС сонных артерий, стенозы до 35–40% с обеих сторон

Индекс массы тела – 38 кг/м²
ХС ЛПНП – 1,91 ммоль/л

У пациента был восстановлен синусовый ритм, но важнейшим вопросом, который следовало обсудить с больным при выписке, являлась необходимость длительного приема АКГ.

Результаты обследования после процедуры РЧА и восстановления синусового ритма показали положительную динамику в отношении фракции выброса, однако подтвердили наличие АГ, стенозов, суживающих просвет сонных артерий до 40%, ожирения и высоких цифр холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Пациент С., 48 лет

Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Фактор риска	Баллы
ХСН	1?
АГ	1
Возраст ≥75 лет	2
Сахарный диабет	1
ИИ/ТИА/СЭ	2
Сосудистое заболевание (ИМ, АПАНК, АВ в аорте, сонных артериях)	1
Возраст 65–74 лет	1
Женский пол	1
Сумма	3? (2)

+ недавно перенесенный COVID-19

Шкала HAS-BLED		
	Факторы риска	Баллы
H	Неконтролируемая АГ, САД >160 mmHg	1
A	Нарушение функции почек или печени, гемодиализ, пересаженная почка, креатинин >200 ммоль/л, цирроз, билирубин >2 норм, АСТ/АЛТ/ЩФ >3 норм	По 1 баллу за каждый
S	Ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе	1
B	Кровотечение в анамнезе или склонность к кровотечению, анемия или тяжелая тромбоцитопения	1
L	Лабильное МНО, TTR <60% для получающих АВК	1
E	Пожилой возраст (старше 65 лет) или сильно выраженная «хрупкость»	1
D	Сопутствующая медикаментозная терапия/злоупотребление алкоголем. Прием антиагрегантов или НПВС и/или злоупотребление алкоголем 1 раз в неделю	По 1 баллу за каждый

К моменту выписки сумма баллов больного по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 3 балла, что указывает на высокий риск инсульта и абсолютную необходимость продолжения приема ПОАК. Дополнительным фактором риска, усиливающим активацию системы свертывания крови, у данного пациента является недавно перенесенная инфекция. Риск кровотечения у больного низкий и связан только с наличием АГ.

Управление риском инсульта у пациентов с ФП во время катетерной абляции

Рекомендации	Класс	Уровень
После катетерной абляции рекомендуется: • антикоагуляция варфарином или ПОАК, как минимум, в течение 2 мес.; • более длительная терапия антикоагулянтами определяется риском инсульта у пациента, а не успехом или неэффективностью процедуры.	I	C

Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.

Современные рекомендации по управлению риском инсульта во время катетерной абляции подчеркивают необходимость приема АКГ в течение 2 месяцев. Необходимость длительного приема АКГ в случае сохранения синусового ритма определяется только риском инсульта, имеющимся у пациента.

Терапия при выписке

Пациент С., 48 лет

- Дабигатран 150 мг x 2 раза
- Бисопролол 2,5 мг
- Периндоприл 4 мг
- Аторвастатин 20 мг
- Контроль АД и ХС ЛПНП
- Снижение массы тела
- УЗДАС сонных артерий 1 раз в год
- Контроль КлКр 1 раз в 4 мес.

Выбор дабигатрана у нашего пациента представляется оптимальным, т. к. по сравнению с варфарином это будет способствовать:

1. ↓ риска ишемического инсульта на 24%^{1,2}
2. ↓ сердечно-сосудистой смерти на 20%³
3. ↓ риска внутричерепных кровоизлияний на 72%³
4. возможности нейтрализации в неотложной ситуации⁴⁻⁶

1. 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. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0905561>.
2. Summary of product characteristics. Pradaxa; EU. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.
3. Lip G.Y., Clemens A., Noack H., Ferreira J., Connolly S.J., Yusuf S. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost.* 2014;111(5):933–942. <https://doi.org/10.1160/th13-09-0734/>.
4. Raval A.N., Cigarroa J.E., Chung M.K., Diaz-Sandoval L.J., Diercks D., Piccini J.P. et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e604–e633. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000477>.
5. Eikelboom J.W., Kozeck-Langenecker S., Exadaktylos A., Batorova A., Boda Z., Christy F. et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Br J Anaesth.* 2018;120(4):645–656. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.082>.
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд®, ЛП-005017. Режим доступа: <https://www.boehringer-ingenheim.ru/sites/ru/files/praksbayndr.pdf>.

При выписке больному были назначены следующие препараты: Дабигатран в дозе 150 мг x 2 раза постоянно, Бисопролол в дозе 2,5 мг, Периндоприл в дозе 4 мг, Аторвастатин в дозе 20 мг. Также был рекомендован контроль АД и ХС ЛПНП, снижение массы тела, динамическое ультразвуковое дуплексное ангиосканирование сонных артерий не менее чем 1 раз в год, исследование КлКр 1 раз в 4 месяца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор дабигатрана у нашего пациента представляется оптимальным, т. к. по сравнению с варфарином это будет способствовать снижению рисков ишемического инсульта на 24%, сердечно-сосудистой смерти на 20%, внутричерепных кровоизлияний на 72%, а также обеспечит возможность быстрой нейтрализации препарата в неотложной ситуации.

Поступила / Received 28.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2022

Принята в печать / Accepted 13.05.2022

Информация об авторе:

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а; lizapanchenko@mail.ru

Information about the author:

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru



COVID-19-вакциноиндуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения

А.Б. Сугралиев^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8255-4159>, Asugraliyev@gmail.com

П. Чирилло², <https://orcid.org/0000-0001-7818-4952>, pcirillo@unina.it

¹ Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова; 050000, Казахстан, Алматы, ул. Толе би, д. 94

² Неаполитанский университет Федерико II; 80131, Италия, Неаполь, Via Sergio Pansini, д. 5

Резюме

Пандемия коронавирусной болезни COVID-19, сопровождающейся развитием острого тяжелого респираторного синдрома, потребовала разработки высокоэффективных вакцин, которые были созданы с беспрецедентной скоростью с использованием разнообразных технологий. Все разработанные вакцины обладают высокой эффективностью и минимальными побочными эффектами. Однако внедрение в клиническую практику вакцины AstraZeneca вызвало обеспокоенность общественности в связи с развитием редкого, но очень серьезного нежелательного осложнения — вакциноиндуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении (ВИТТ). ВИТТ характеризуется развитием следующих клинико-лабораторных синдромов: венозных (чаще необычной локализации, например, в церебральных синусах и абдоминальных венах) или артериальных тромбозов; тромбоцитопении легкой или тяжелой степени с числом тромбоцитов $< 150 \times 10^9/L$; обнаружением антител к тромбоцитарному фактору 4 (PF4) путем иммуноферментного анализа; развитием симптомов заболевания в течение 5–30 дней (или 5–42 дней при изолированном ТГВ или ТЭЛА) после вакцинации против COVID-19 с помощью ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) или Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson/Janssen); увеличением уровня Д-димера (>4000 ФЭД). С патофизиологической позиции ВИТТ — аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием антител, которые непосредственно активируют тромбоциты, вызывая тромбозы в артериальной или венозной системах организма. При этом в качестве антигена для образования аутоантител служат компоненты вакцины, которые усиливают выработку тромбоцитарного фактора PF4, способствующего формированию тромбов. Установлено, что внутривенное применение иммуноглобулина в дозе 1 г/кг массы тела пациента в день, помимо нейтрализации антител, позволяет подавлять ВИТТ-опосредованную активацию тромбоцитов. Фондапаринукс, прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), данапароид или аргатробан являются основными антикоагулянтными препаратами, эффективными в лечении тромботических состояний при ВИТТ.

Ключевые слова: вакциноиндуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения, векторные аденовирусные вакцины, COVID-19, тромбоцитопения, тромбозы

Для цитирования: Сугралиев А.Б., Чирилло П. COVID-19-вакциноиндуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):114–126. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-114-126>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia

Akhmetzhan B. Sugraliyev^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8255-4159>, Asugraliyev@gmail.com

Plinio Cirillo², <https://orcid.org/0000-0001-7818-4952>, pcirillo@unina.it

¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94, Tole bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan

² University of Naples Federico II; 5, Via Sergio Pansini, Naples, 80131, Italy

Abstract

The coronavirus disease (COVID-19) pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) stimulated the development of highly effective vaccines that were produced with unprecedented speed with the use of new technologies. All the newly developed vaccines are highly effective with minimal adverse effects. Clinical introduction of the AstraZeneca Covid-19 vaccine has raised public alarm regarding the rare, but serious thrombotic events, known as vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). VITT is characterized clinical and laboratory syndromes like: venous (acute cerebral sinus venous thrombosis and abdominal vein thrombosis) or arterial thrombosis; mild-to-severe thrombocytopenia; positive antiplatelet factor 4 (PF4)-polyanion antibodies or anti-PF4-heparin antibodies detected by ELISA; occurring 5–30 days after ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) or Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson/Janssen) vaccination and elevated D-dimer. From a pathophysiological point of view, VITT is an autoimmune disease characterized by the development of antibodies that directly activate platelets, causing thrombosis in the arterial or venous

systems of the body. At the same time, the components of the vaccine serve as an antigen for the formation of autoantibodies, which enhance the production of platelet factor PF4, which contributes to the formation of blood clots. It has established that intravenous use of immunoglobulin at a dose of 1 g/kg of the patient's body weight per day, in addition to neutralizing antibodies, makes it possible to suppress VITT-mediated platelet activation. Fondaparinux, direct oral anticoagulants (DOACs), danaparoid or argatroban are the main anticoagulant drugs effective in the treatment of thrombotic conditions in VITT.

Keywords: vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, adenoviral vaccines, COVID-19, thrombocytopenia, thrombosis

For citation: Sugraliyev A.B., Cirillo P. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):114–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-114-126>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 привела к значительному увеличению заболеваемости и смертности в мире [1, 2]. У критических пациентов с COVID-19 развиваются нарушения в системе коагуляции, которые значительно увеличивают риски тромботических осложнений, приводящих к смерти больных [3, 4]. Результаты исследований свидетельствуют о выраженной иммунной активации тромбоцитов у пациентов с критическими формами COVID-19 посредством тромбоцитарного рецептора FcγRIIa, который принимает участие в развитии иммунной тромбоцитопении [5, 6].

Для уменьшения заболеваемости и смертности от пандемии COVID-19 в мире проводится активная вакцинация населения. Все разработанные вакцины обладают высокой эффективностью и минимальными побочными эффектами. Внедрение в клиническую практику вакцины AstraZeneca вызвало широкую обеспокоенность общественности в связи с развитием редкого, но очень серьезного нежелательного побочного эффекта в виде развития тромботических осложнений с необычной локализацией тромбоза в венах церебральных синусов и абдоминальных сосудах. Этот редкий синдром называется вакциноиндуцированной иммунной тромботической тромбоцитопенией (ВИТТ) [7–10], в развитии которой важную роль играет тромбоцитарный

фактор 4 (PF-4), связывающийся с компонентами вакцины аденовирусной векторной технологии. На данный момент известно, что некоторые клинические и лабораторные проявления ВИТТ имеют сходство с проявлениями, которые наблюдаются у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19, а также у больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ).

В апреле 2021 г. международные медицинские профессиональные общества опубликовали рекомендации по диагностике и лечению больных ВИТТ, сообщили о том, что ВИТТ встречается у пациентов всех возрастов и обоих полов и призвали врачей всех клинических специальностей ознакомиться с данной проблемой в литературе и проводить среди коллег образовательную работу по клиническим и лабораторным признакам данного заболевания с целью своевременной диагностики, лечения и проведения дальнейших исследований по данной проблеме¹. Патофизиология, клиническая картина, лабораторная диагностика и лечение ВИТТ очень напоминают гепарин-индуцированную тромбоцитопению, но в то же времени имеют определенные особенности [11, 12].

¹ Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Covid-19 Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT). Guidance-version-13-on-management-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210407.pdf (b-s-h.org.uk). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng200/resources/fully-accessible-version-of-the-guideline-pdf/pdf51036811744>.

Распространенность ВИТТ. В Европе частота заболеваемости ВИТТ составляет один случай на 100 000–250 000 вакцинированных AstraZeneca. В США один случай ВИТТ приходится на 583 000 вакцинированных Johnson & Johnson. Среди заболевших ВИТТ преобладают женщины в возрасте до 60 лет [10].

ТИП ВАКЦИНЫ SARS-COV-2

Большинство случаев заболеваемости ВИТТ отмечается в основном после применения аденовирусной вакцины AstraZeneca и Johnson & Johnson [13, 14]. Выявлены единичные случаи ВИТТ после мРНК-вакцины от Pfizer-BioNTech [15]. Данные по другим вакцинам, которые производятся по аналогичной технологии, например Sputnik V и CanSino Biologics, пока отсутствуют. В то же время в рамках 3-й фазы клинических исследований имеются данные о тромботических осложнениях, включая единичные случаи развития ТГВ и инсульта, после вакцинации Sputnik V [16]. В своей практике мы наблюдали два случая тромбоцитопении и тромбоза воротной вены после вакцинации Sputnik V у пациентов с сопутствующими заболеваниями. В первом случае тромбоз воротной вены развился на фоне стабильного течения цирроза печени с последующей декомпенсацией цирроза со смертельным исходом больного. Второй случай тромбоцитопении до $72 \times 10^9/L$ и тромбоза воротной вены с венозным некрозом кишечника развился у молодого пациента с болезнью Крона через 30 дней после второй дозы вакцины Sputnik V в 2021 г. В обоих случаях имело место наличие хронического серьезного заболевания, что указывает на определенную роль хронических заболеваний в развитии тромботических состояний. На тот момент мы не связывали развитие тромботических состояний с проведением вакцинации Sputnik V.

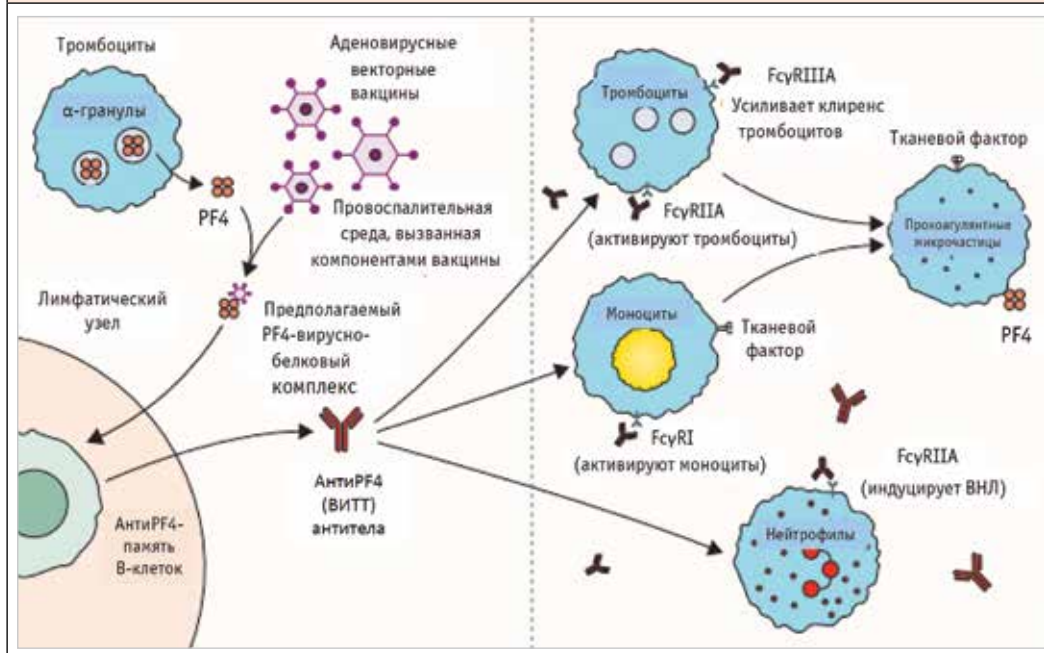
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19

В настоящее время отсутствуют данные, касающиеся влияния сопутствующих заболеваний на риск развития ВИТТ. В то же время результаты Британского исследования с участием 165 человек с диагнозом «ВИТТ» показали наличие у 14 (8%) пациентов аутоиммунного заболевания, у четырех (2%) – перенесенного венозного тромбоза в анамнезе, у четырех (2%) – злокачественного заболевания, а у 31 (19%) – наличие одного или нескольких общепринятых факторов риска развития заболевания сердечно-сосудистой системы, таких как ожирение, курение, артериальная гипертензия и сахарный диабет. При этом у 10 (5%) пациентов, у которых диагностировали ВИТТ, имел место подтвержденный с помощью лабораторных серологических анализов случай COVID-19 в анамнезе [13]. Таким образом, можно предположить, что у 34,5% вакцинированной популяции имели место различные хронические заболевания и факторы риска для развития тромботических событий, которые могли играть дополнительную роль в развитии иммунопатологического процесса с тромботическими осложнениями.

Патогенез вакциноиндуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении

ВИТТ — аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием антител, которые непосредственно активируют тромбоциты, вызывая тромбозы в артериальной или венозной системах организма. Для ВИТТ характерны развитие коагулопатии потребления с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и повышенной концентрацией Д-димера и наличие высоких титров антител IgG против PF4. Предлагаемый механизм развития ВИТТ представлен на *рис. 1*.

РИСУНОК 1. Предполагаемый механизм развития вакциноиндуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении (адаптировано [11])
FIGURE 1. A putative mechanism underlying vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (adapted [11])



Как видно из рис. 1, PF4 – это молекулы, которые хранятся в α -гранулах тромбоцитов и высвобождаются во время активации тромбоцитов [7, 8, 17, 18]. Полагают, что PF4-фактор является частью врожденной иммунной защитной системы организма. Установлено, что PF4 – это катионная молекула, которая вступает в контакт с полианионной поверхностью вирусов, в результате чего образуется комплекс, состоящий из PF4 и компонентов вируса, на который В-клетки организма вырабатывают антитела [19]. При ВИТТ образованные против PF4 антитела связываются с тромбоцитарным рецептором Fc γ RIIA, активируя их с помощью передачи внутриклеточных сигналов, что в конечном счете приводит к высвобождению прокоагулянтных микрочастиц из тромбоцитов.

Высвобожденные прокоагулянтные микрочастицы тромбоцитов также содержат PF4, способный к созданию иммунного комплекса, состоящего из антител ВИТТ и PF4, вступающего в связь с поверхностным рецептором тромбоцитов [20]. Микрочастицы тромбоцитов содержат тканевые прокоагулянтные факторы, присутствие которых сопровождается образованием тромбозов венозных синусов мозга при ВИТТ. Следовательно, тканевому фактору отводится важная роль в образовании тромбозов в венозной системе церебральных сосудов при ВИТТ [21]. В целом, если посмотреть на рис. 1, патофизиология ВИТТ очень напоминает патогенез ГИТ, которая также характеризуется образованием антитела против PF4. При классической ГИТ образованные

антитела распознают ионный комплекс положительно заряженного PF4 и отрицательно заряженного гепарина [22]. При этом антитела при ГИТ индуцируют общий клеточный ответ, вызывая Fcγ-рецептор-зависимую активацию моноцитов (стимулируя экспрессию тканевого фактора и образование тромбина) и нейтрофилов (включая экспрессию внеклеточных нейтрофильных ловушек) [23]. Антитела, которые связываются с FcγRIII-A-рецептором тромбоцитов, способствуют гибели тромбоцитов и развитию тромбоцитопении. Имеются также данные об активации комплемента, способствующей клеточной активации и адгезии тромбоцитов к эндотелию [24]. ВИТТ-антитела, вероятно, сходным образом усиливают тромбоз и тромбоцитопению [25, 26]. В большинстве случаев ГИТ провоцируется присутствием гепарина. Однако при редком подтипе, известном как «аутоиммунная ГИТ», присутствие гепарина не имеет значения. В таких случаях высокоанионные молекулы, такие как пентозанполисульфат, хондроитинсульфат и частички бактериальной клеточной стенки, заменяют гепарин, образуя комплексы с PF4-фактором и запускают образование антител [22]. Из этих позиций можно провести параллель в механизме развития ГИТ и ВИТТ, при этом сходство клинических проявлений также распространяется и на лечение, которое практически не отличается в обоих случаях. В то же время связь антител с PF4-фактором при ВИТТ отличается от связывания антител против ГИТ, в частности, связь антител PF4 у пациентов с ВИТТ подавляется гепарином в анализах по ИФА [7]. Эти данные указывают на необходимость дальнейшего изучения механизмов отличия ГИТ и ВИТТ.

Основной областью неопределенности в патофизиологии ВИТТ является вопрос, каким образом аденовирусные векторные

вакцины провоцируют развитие тромботического синдрома? На данный момент полученные данные свидетельствуют о том, что векторные аденовирусные вакцины могут напрямую взаимодействовать с PF4-фактором, вызывая образование антител, состоящих из вакцинного компонента и PF4. Кроме того, вирусный капсид вакцины AstraZeneca может связываться с PF4, создавая новый антиген, который впоследствии поглощается моноцитами и доставляется в лимфатические узлы, стимулируя в дальнейшем пролиферацию памяти В-клеток против PF4 [20]. Кроме того, некоторые компоненты вакцины, такие как эдетовая кислота, могут способствовать формированию провоспалительной среды, которая усиливает иммунный ответ [20, 27]. В таких случаях не требуется присутствие гепарина, но бывает достаточно ранее уже сформированной памяти В-клеток против PF4. Таким образом, к настоящему времени имеется достаточное количество данных, которые позволяют приблизительно представить патофизиологию ВИТТ. При этом полученные результаты исследований указывают на большие патофизиологические, клинические сходства между аутоиммунной ГИТ и ВИТТ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВАКЦИНОИНДУЦИРОВАННОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Развитие тромбоцитопении и тромботических осложнений в течение 5–30 дней или в среднем 14 дней после первой вакцинации AstraZeneca или Johnson & Johnson предполагает высокую вероятность диагноза «ВИТТ» [10]. Согласно данным из Великобритании, среднее время возникновения ВИТТ от вакцинации AstraZeneca до поступления в стационар составляет приблизительно 14 дней, но большинство, т. е.

97% пациентов, обращались за медицинской помощью в течение 5–30 дней [14]. Среднее число тромбоцитов во время поступления пациентов с ВИТТ в клинику оказалось меньше $150 \times 10^9/L$, но у большинства составило примерно $47 \times 10^9/L$ ($28–76 \times 10^9/L$). При этом редко встречались пациенты с уровнем тромбоцитов выше $150 \times 10^9/L$, еще реже встречались пациенты, у которых тромбоцитопения сохранялась после выписки из больницы. Для ВИТТ характерно повышение уровня Д-димера, фибриногена $> 4\ 000$, измеряемого в фибриноген-эквивалентной единице (ФЭЕД). Тромботические поражения при ВИТТ часто носят мультифокальный характер, венозные тромбы локализуются в необычных местах, например в венозных синусах мозговых сосудов [14]. Начальные публикации полагали, что ВИТТ характеризуется преимущественно тромбозами церебральных синусов, в основном у женщин моложе 60 лет [7, 17], однако по мере накопления данных становится все больше доказательств о превалировании встречаемости тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозмболии легочных артерий (ТЭЛА). Также описаны случаи тромботических событий со стороны вен висцеральных органов с локализацией в мезентериальных, воротных, печеночных и селезеночных венах. Исследования подтвержденных 220 случаев ВИТТ из Англии подтверждают необычную локализацию тромботических событий в церебральных венозных синусах у 50% больных с геморрагическими осложнениями у 36%. При этом ТГВ с ТЭЛА диагностировался у 37%, у 19% – тромбоз портальной вены и у 21% – артериальные тромбозы [14]. Интересным является тот факт, что у 29%, по данным морфологического исследования, диагностировались события с локализацией тромбоза в множественных

сосудистых бассейнах. При аутопсийном исследовании установлено, что поражение крупных венозных сосудов носило распространенный и катастрофический характер в сравнении с предварительными данными на основании визуальной диагностики. А результаты микроскопического исследования показали мультисосудистые микротромботические окклюзии многих органов организма [26].

Визуальная диагностика тромбоза

Всем пациентам с подозрением на ВИТТ для верификации тромботического осложнения необходимо проведение целенаправленного срочного рентгеноконтрастного исследования. Стандартные методы контрастной визуализации включают КТ или МРТ головного мозга в венозном режиме при подозрении на тромбоз церебральных вен и венозных синусов, мультidetекторную контрастную КТ-ангиографию легочных артерий при подозрении на ТЭЛА, компрессионную ультрасонографию вен при подозрении на ТГВ и ультразвуковое исследование или контрастную КТ-венографию вен внутренних органов при подозрении на тромбоз вен абдоминальных органов [28–30]. Некоторые эксперты считают целесообразным проведения доплеровского ультразвукового исследования сосудов брюшной полости всем пациентам с высокой вероятностью ВИТТ для выявления бессимптомного тромбоза воротной вены.

Дифференциальная диагностика

Основные клинические синдромы, которые присутствуют у пациентов с ВИТТ, требуют проведения дифференциального диагноза со следующими заболеваниями: иммунная тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и катастрофический антифосфолипид-

РИСУНОК 2. Диагностический процесс при подозрении на вакциноиндуцированную иммунную тромботическую тромбоцитопению**FIGURE 2. Diagnostic process for individuals with suspected vaccine-induced immune thrombocytopenia**

ный синдром. При этом для иммунной тромбоцитопенической пурпуры не характерны развитие тромботических осложнений, повышение уровня Д-димера. Кроме того, при иммунной тромбоцитопенической пурпуре показатели коагуляции крови остаются в нормальных пределах [30].

Для тромботической тромбоцитопенической пурпуры более характерно наличие микротромботических осложнений, вместе с тем развитие венозной тромбоэмболии не характерно для данного заболевания. Лабораторные данные при тромботической тромбоцитопенической пурпуре характеризуются нормальными уровнями фибриногена и Д-димера, наличием микроангиопатической гемолитической анемии с лабораторными признаками гемолиза, шисточитов в мазке крови и дефицитом ADAMTS13 ($<10\%$) [31].

Диагноз катастрофического антифосфолипидного синдрома исключается в случае отрицательных анализов на антифосфолипидные антитела.

Диагностические критерии вакциноиндуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении

Диагностический процесс при подозрении на ВИТП представлен на рис. 2. Как видно, для установления клинического диагноза необходимо оценить наличие пяти диагностических критериев ВИТП. К ним относятся:

1. Появление симптомов в течение 5–30 дней (или 5–42 дней при изолированном ТГВ или ТЭЛА) после вакцинации против COVID-19.
2. Наличие тромбоза другой локализации.
3. Тромбоцитопения (число тромбоцитов $< 150 \times 10^9/L$).

4. Увеличение уровня Д-димера (>4000 ФЭЕД).
5. Положительный результат ИФА на наличие антител к PF4.

Диагноз «ВИТТ» считается определенным при наличии всех пяти критериев и вероятным при отсутствии одного маркера [11, 13].

Лабораторная диагностика

Первоначальная лабораторная диагностика ВИТТ включает обязательное проведение полного анализа крови с мазком крови, определение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), уровня Д-димера, фибриногена, а также оценку функционального состояния печени и почек [11]. Для классической ВИТТ с тромбоцитопенией характерно увеличение уровня Д-димера (часто > 5–10 000 ФЭЕД), умеренное снижение концентрации фибриногена, а также нормальное или слегка повышенное значение АЧТВ и протромбинового времени.

Если у пациента диагностируются тромбоцитопения и тромбоз, то следует провести ИФА-исследование на ГИТ с целью обнаружения антител к PF4-фактору. В случае положительного результата ИФА необходимо провести функциональные анализы оценки агрегации тромбоцитов в присутствии гепарина, а также тест высвобождения серотонина для верификации диагноза [32–34].

ИФА-метод на ГИТ является наиболее валидированным методом диагностики наличия в организме антител к PF4 при ВИТТ, тогда как функциональные методы оценки активности тромбоцитов показали низкую чувствительность для диагностики ВИТТ [35, 36]. Таким образом, в соответствующих клинических условиях, если диагноз «ВИТТ» является высоковероятным, обычно результаты анализов на ГИТ с помощью ИФА и функциональной оценки активации тромбоцитов или теста высвобождения

серотонина показывают положительные результаты. Диагноз «ВИТТ» не исключается при отрицательном результате экспресс-иммуноанализа на PF4, т. к. во время процесса центрифугирования и иммунохемилюминесцентного анализа возможны ложноотрицательные результаты [37].

Вакциноиндуцированная иммунная тромбоцитопения без тромбоза

Имеются редкие клинические наблюдения у некоторых пациентов, когда спустя 5–30 дней после вакцинации AstraZeneca развивается клиническая картина, напоминающая ВИТТ, в виде сильной головной боли, тромбоцитопении, значительного повышения концентрации Д-димера с резко положительными результатами анализа крови на антитела к PF4 [10]. В то же время результаты визуализационной МРТ-венографии не выявляют признаки тромбоза церебральных вен и венозных синусов. Подобных пациентов необходимо рассматривать как определенный фенотип пациентов с ВИТТ без тромбоза [10]. В таких случаях требуется проведение дифференциального диагноза с иммунной тромбоцитопенией после вакцинации COVID-19. Для иммунной тромбоцитопении характерны нормальная концентрация Д-димера в крови и отсутствие антител против PF4. При иммунной тромбоцитопении часто наблюдается кровотечение и редко встречаются тромботические осложнения.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапевтическая стратегия ВИТТ основана на трех компонентах: это коррекция аутоиммунного феномена, использование антикоагулянтной терапии, а также поддерживающая терапия с целью профилактики и лечения осложнений.

Терапия аутоиммунного феномена

Лечение ВИТТ почти полностью напоминает лечение аутоиммунной формы ГИТ в связи со схожестью патофизиологических механизмов и клинических проявлений этих двух заболеваний, что отражено в последних согласованных публикациях экспертов по лечению ВИТТ [38]. При этом эффективность терапии, рекомендуемой экспертами, подтверждалась в условиях реальной клинической практики по опубликованным клиническим случаям и сериям наблюдений ВИТТ [11, 14, 34, 39]. Согласно консенсусному документу, применение иммуноглобулина является важным шагом лечения аутоиммунной ГИТ и ВИТТ. Отмена гепарина сама по себе не приводит к быстрому уменьшению клинических тромбоцических событий при ГИТ и гиперкоагуляции, т. к. в организме сохраняются в течение нескольких дней – недель гепарин-независимые антитела [39, 40]. Использование внутривенного иммуноглобулина, помимо нейтрализации антител, позволяет подавлять ВИТТ-опосредованную активацию тромбоцитов [40]. Рекомендуемая доза внутривенного иммуноглобулина составляет 1 г/кг на массу тела пациента в день. Кроме того, у пациентов с тяжелой или рефрактерной к терапии формой ВИТТ (например, при выраженной тромбоцитопении или больших обширных тромбозах) необходимо рассмотреть применение плазмафереза для элиминации IgG-антител, которые запускают дальнейшие механизмы развития ВИТТ. В целом клинические наблюдения действительно подтверждают эффективность применения внутривенного иммуноглобулина (и преднизолона) на ранних или поздних стадиях лечения ВИТТ. При этом использование в/в иммуноглобулина достаточно быстро приводит к увеличению количества тромбоцитов в отличие от частого переливания тромбоцитарной массы. Эти данные

указывают на нецелесообразность переливания тромбоцитарной массы для лечения ВИТТ [13, 41, 42].

Антикоагулянтная терапия

Применение АКТ в терапевтических дозах необходимо для предотвращения дальнейшего прогрессирования тромбоцических осложнений при ВИТТ. В настоящее время АКТ при ВИТТ должна состоять из препаратов, которые не содержат гепарин, такие как фондапаринукс, прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), данапароид или аргатробан. Остается вопрос, ухудшается ли клиническая картина ВИТТ на фоне применения гепарина в связи с отсутствием исследований. У пациентов с тромбоцитопенией со значительно повышенными уровнями Д-димера без подтвержденного случая тромбоза, т. е. при отсутствии клинических проявлений тромбоцической тромбоцитопенической пурпуры или иммунной тромбоцитопенической пурпуры, применение негепариновых антикоагулянтов является основой лечения указанных клинических состояний [43, 44]. У пациентов с тромбозами церебральных венозных синусов и абдоминальных вен нет необходимости проведения специального эндоваскулярного лечения, однако в отдельных особых случаях возможно их применение. Терапия с помощью парентеральных негепариновых антикоагулянтов у пациентов ВИТТ в большинстве случаев считается предпочтительным методом лечения пациентов с тромбозом и тромбоцитопенией и высоким риском кровотечения в сравнении с использованием ПОАК. В настоящее время отсутствуют результаты больших клинических исследований по применению ПОАК для лечения тромбоза церебральных венозных синусов, особенно на стационарном этапе лечения. В то же время имеется согласованное мнение экспертов о возможности перевода пациентов с парентеральных

негепариновых антикоагулянтов на ПОАК в подострой и хронической фазе заболевания. Антикоагулянтная и реперфузионная терапия у пациентов с ВИТТ с установленным диагнозом «ТЭЛА» должна определяться путем тщательной оценки уровня риска смертности в зависимости от стабильности уровня артериального давления, сатурации, частоты сердечных сокращений и сознания пациента и не отличается от традиционной стратегии ведения больных, которая описана в рекомендациях Европейского общества кардиологов [28, 45].

У некоторых пациентов с ВИТТ при отсутствии эффекта от проводимой АКТ, внутривенного применения иммуноглобулина и глюкокортикостероидов возможно применение плазмафереза. В таких случаях применение плазмафереза может привести к увеличению количества тромбоцитов и снижению концентрации Д-димера [28]. Ключевым аспектом основы лечения ВИТТ является отмена гепарина и переливания тромбоцитов, т. к. указанные методы лечения могут дополнительно спровоцировать или усилить аутоиммунную реакцию и коагулопатию в отдельности или вместе. Допускается возможность использования стероидов и ритуксимаба у пациентов с тяжелыми или рефрактерными формами ВИТТ, однако к настоящему времени пока не существует достаточного клинического опыта их применения, а полученные результаты лечения пока остаются противоречивыми, что требует более тщательного изучения использования указанных препаратов для лечения ВИТТ [13, 40–42].

Поддерживающая терапия и лечение осложнений

Наиболее опасным осложнением ВИТТ является массивное кровотечение, которое может развиваться на фоне начальной АКТ. Нередко у пациентов с тромбозом абдоминальных

вен или церебрального венозного синуса первым ведущим клиническим симптомом может быть массивное кровотечение.

У пациентов с активными кровотечениями или с количеством тромбоцитов менее $30 \times 10^9/L$ требуется тщательная коррекция дозировки АКТ. В этих условиях необходимо рассмотреть применение менее интенсивной АКТ после переливания тромбоцитов (предпочтительно после внутривенного введения иммуноглобулина), в некоторых случаях после плазмафереза [10, 12].

Переливание крови для коррекции гипофибриногемии также рекомендуется пациентам с концентрацией фибриногена менее 1,5 г/л. У пациентов с тромбозом церебрального венозного синуса с клинико-инструментальными признаками внутричерепной гипертензии требуется проведение декомпрессивной краниотомии, а в случае развития судорог – назначение противосудорожных препаратов. Пациенты с тромбозами церебральных венозных синусов должны лечиться в специализированных центрах, где имеется мультидисциплинарная команда для оптимального лечения таких больных [11]. Для пациентов с тромбозом абдоминальных вен, возможно, потребуется хирургическое лечение в случае кровотечения, шока, перитонита, венозного инфаркта кишечника [46, 47]. Кроме того, в случае кровоизлияния в надпочечники, развития ишемии конечностей и острого коронарного синдрома также требуется лечение в условиях специализированной мультидисциплинарной клиники.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время в мире имеется достаточное количество клинических публикаций, которые позволили накопить определенные знания в области ВИТТ. Имеется понимание патофизиологических

механизмов развития ВИТТ, утверждены международные рекомендации с диагностическими критериями, вопросами лабораторной диагностики. Достаточно большое количество клинических наблюдений подтверждает правильность предложенных международных рекомендаций ведения ВИТТ, как пациентов с ГИТ с аутоиммунным компонентом, и важность использования негепариновой АКТ. Требуется дальнейшие

исследования, направленные на определение оптимального долгосрочного ведения пациентов, перенесших ВИТТ, а также изучение отдельных механизмов развития ВИТТ, что позволит в будущем оптимально использовать вакцины против коронавируса на основе аденовируса.

Поступила / Received 29.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.04.2022

Принята в печать / Accepted 29.04.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., Liu L. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
2. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
3. Helms J., Tacquard C., Severac F., Lorant I.L., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46:1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
4. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148–150. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
5. Litjens J.F., Leclerc M., Chochois C., Monsallier J.M., Ramakers M., Auvray M., Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1743–1746. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>.
6. Althaus K., Marini I., Zlamal J., Pelzl L., Singh A., Häberle H. et al. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection. *Blood.* 2021;137(8):1061–1071. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008762>.
7. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E., Weisser K., Kyril P.A., Eichinger S. et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384:2092–101. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>.
8. Schultz N.H., Sorvoll I.H., Michelsen A.E., Munthe L.A., Lund-Johansen F., Maria T. et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384:2124–2130. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104882>.
9. Cines D.B., Bussell J.B. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2254–2256. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2106315>.
10. Klok F.A., Pai M., Huisman M.V., Makris M. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Lancet Haematol.* 2021;9(1):73–80. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00306-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00306-9).
11. Nazy I., Sachs U.J., Arnold D.M., McKenzie S.E., Choi P., Althaus K. et al. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost.* 2021;19(6):1585–1588. <https://doi.org/10.1111/jth.15341>.
12. Ahmed I., Majeed A., Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J.* 2007;83(983):575–582. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2007.059188>.
13. Makris M., Pavord S., Lester W., Scully M., Hunt B. Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT). *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5:e12529. <https://doi.org/10.1002/rth2.12529>.
14. Pavord S., Scully M., Hunt B.J., Lester W., Bagot C., Craven B. et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med.* 2021;385(18):1680–1689. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109908>.
15. Sangli S., Virani A., Cheronis N., Vannatter B., Minich C., Noronha S. et al. Thrombosis with thrombocytopenia after the messenger RNA-1273 vaccine. *Ann Intern Med.* 2021;174(10):1480–1482. <https://doi.org/10.7326/L21-0244>.

16. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheglyakov D.V., Tikhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S. et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8).
17. Scully M., Singh D., Lown R., Poles A., Solomon T., Levi M. et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:2202–2211. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105385>.
18. See I., Su J.R., Lale A., Woo E.J., Guh A.Y., Shimabukuro T. et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021;325(24): 2448–2456. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7517>.
19. Krauel K., Schulze A., Jouni R., Hackbarth C., Hietkamp B., Selleng S. et al. Further insights into the antiPF4/heparin IgM immune response. *Thromb Haemost*. 2016;115:752–761. <https://doi.org/10.1160/TH15-08-0654>.
20. Greinacher A., Selleng K., Palankar R. Insights in ChAdOx1 nCov-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Blood*. 2021;138(22):2256–2268. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013231>.
21. Marchandot B., Carmona A., Trimaille A., Curtiaud A., Morel O. Procoagulant microparticles: a possible link between vaccine-induced immune thrombocytopenia (VITT) and cerebral sinus venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(3):689–691. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02505-4>.
22. Warkentin T.E., Greinacher A. Spontaneous HIT syndrome: knee replacement, infection, and parallels with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2021;204:40–51. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.05.018>.
23. Rollin J., Pouplard C., Gruel Y. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia: focus on Fcγ receptors. *Thromb Haemost*. 2016;116(5):799–805. <https://doi.org/10.1160/TH16-02-0109>.
24. Khandelwal S., Barnes A., Rauova L., Sarkar A., Rux A.H., Yarovoi S.V. et al. Complement mediates binding and procoagulant effects of ultra-large HIT immune complexes. *Blood*. 2021;138(21):2106–2116. <https://doi.org/10.1182/blood.202009487>.
25. Pomara C., Sessa F., Ciccio M., Dieli F., Esposito M., Garozzo S.F. et al. Post-mortem findings in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *Haematologica*. 2021;106:2291–2293. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279075>.
26. Rodeghiero F., Balduini C.L. A new enemy is emerging in the fight against the SARS-CoV-2 pandemic. *Haematologica*. 2021;106(8):2040–2041. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279186>.
27. Baker A.T., Boyd R.J., Sarkar D., Teixeira-Crespo A., Chan C.K., Bates E. et al. ChAdOx1 interacts with CAR and PF4 with implications for thrombosis with thrombocytopenia syndrome. *Sci Adv*. 2021;7(49):eabl8213. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abl8213>.
28. Van Dam L.F., van Walderveen M.A.A., Kroft L.J.M., Kruijff N.D., Wermer M.J.H., van Osch M.J.P. et al. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis — critical review. *Thromb Res*. 2020;189:132–139. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.03.011>.
29. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
30. Ageno W., Dentali F., Squizzato A. How I treat splanchnic vein thrombosis. *Blood*. 2014;124:3685–3691. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-551515>.
31. Neunert C., Lim W., Crowther M., Cohen A., Solberg L: Crowther M.A. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190–4207. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>.
32. Zheng X.L., Vesely S.K., Cataland S.R., Coppo P., Geldziler B., Iorio A. et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2496–2502. <https://doi.org/10.1111/jth.15010>.
33. Oldenburg J., Klamroth R., Langer F., Albisetti M., von Auer C., Cihan A. et al. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021;41:184–189. <https://doi.org/10.1055/a-1469-7481>.
34. Handtke S., Wolff M., Zaninetti C., Wesche J., Schönborn L., Aurich K. et al. A flow cytometric assay to detect platelet-activating antibodies in VITT after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *Blood*. 2021;137:3656–3659. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012064>.
35. Franchini M., Liumbruno G.M., Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol*. 2021;107:173–180. <https://doi.org/10.1111/ejh.13665>.

36. Platton S., Bartlett A., MacCallum P., Makris M., McDonald V., Singh D. et al. Evaluation of laboratory assays for anti-platelet factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *J Thromb Haemost.* 2021;19(8):2007–2013. <https://doi.org/10.1111/jth.15362>.
37. Tiede A., Sachs U.J., Czwalińska A., Werwitzke S., Bikker R., Krauss J.K. et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *Blood.* 2021;138(4):350–353. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011958>.
38. Warkentin T.E. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Expert Rev Hematol.* 2019;12:685–698. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1636645>.
39. Greinacher A. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373(3):252–261. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1510993>.
40. Uzun G., Althaus K., Singh A., Möller P., Ziemann U., Mengel A. et al. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Blood.* 2021;138(11):992–996. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012479>.
41. Schulz J.B., Berlit P., Diener H.C., Gerloff C., Greinacher A., Klein C. et al. COVID-19 Vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *Ann Neurol.* 2021;90(4):627–639. <https://doi.org/10.1002/ana.26172>.
42. Bourguignon A., Arnold D.M., Warkentin T.E., Smith J.T., Pannu T., Shrum J.M. et al. Adjunct immune globulin for vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021;385(8):720–728. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107051>.
43. Patriquin C.J., Laroche V., Selby R., Pendergrast J., Barth D., Côté B. et al. Therapeutic plasma exchange in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021;385:857–859. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2109465>.
44. Ropper A.H., Klein J.P. Cerebral venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2021;385(1):59–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2106545>.
45. Furie K.L., Cushman M., Elkind M.S.V., Lyden P.D., Saposnik G. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council L. Diagnosis and management of cerebral venous sinus thrombosis with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Stroke.* 2021;52:2478–2482. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035564>.
46. Di Nisio M., Valeriani E., Riva N., Schulman S., Beyer-Westendorf J., Ageno W. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: ISTH SSC Subcommittee Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1562–1568. <https://doi.org/10.1111/jth.14836>.
47. Simonetto D.A., Singal A.K., Garcia-Tsao G., Caldwell S.H., Ahn J., Kamath P.S. ACG Clinical guideline: disorders of the hepatic and mesenteric circulation. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(1):18–40. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000486>.

Информация об авторах:

Сугралиев Ахметжан Бегалиевич, к.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней с курсом пропедевтики, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова; 050000, Казахстан, Алматы, ул. Толе би, д. 94; консультант, Центральная клиническая больница; 050000, Казахстан, Алматы, ул. Толе би, д. 94; Asugraliyev@gmail.com
Чирилло Плинио, ассоциированный профессор кафедры передовых биомедицинских наук, Неаполитанский университет Федерико II; 80131, Италия, Неаполь, Via Sergio Pansini, д. 5; pcirillo@unina.it

Information about the authors:

Akhmetzhan B. Sugraliyev, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Internal Diseases, Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94, Tole bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan; Doctor Consultant, Central Clinical Hospital; 94, Tole bi St., Almaty, 050000, Kazakhstan; Asugraliyev@gmail.com
Plinio Cirillo, Associate Professor of the Department of Advanced Biomedical Sciences, University of Naples Federico II; 5, Via Sergio Pansini, Naples, 80131, Italy; pcirillo@unina.it

<https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-127-137>



Оригинальная статья / Original article

Маркеры активации гемостаза и повреждения эндотелия у пациентов с активным онкологическим заболеванием

А.Б. Добровольский¹, <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>, abdobrovolsky@inbox.ru

Ю.А. Федоткина¹, <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>, juliafedotkina@mail.ru

Е.В. Титаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>, evlti@mail.ru

О.О. Фролкова², <https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>, olga.o.frolkova@yandex.ru

Е.П. Панченко¹, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

² Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26

Резюме

Введение. Основными факторами, провоцирующими активацию свертывания крови у онкологических больных, считаются повышенная экспрессия тканевого фактора клетками опухоли, образование прокоагулянтных микрочастиц и секреция провоспалительных цитокинов, активирующих лейкоциты и клетки эндотелия.

Цель исследования – изучить особенности маркеров активации гемостаза и повреждения эндотелия у пациентов с активным онкологическим заболеванием.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с активным онкологическим заболеванием. Определялись следующие биомаркеры: фибриноген (Fg), фактор фон Виллебранда (vWF), D-димер (D-d), фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15), фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A).

Результаты. В исследование было включено 22 пациента с активным раком. Медиана наблюдения за больными составила 180 дней (минимум 90, максимум 240). Наличие метастатического поражения обнаружено у 62% пациентов. По завершении периода наблюдения (через 6 мес.) ремиссия основного заболевания отмечена у 45,5% пациентов, а у 54,5% констатировано прогрессирование онкопроцесса. Уровень GDF-15 варьировал в пределах от 1486 до 11 722 пкг/мл и у всех больных был выше нормальных значений. Значительная вариабельность была выявлена и по уровню VEGF-A – от 1 до 2944 пкг/мл, и только у 7 (32%) пациентов его уровень соответствовал нормальным значениям (0–66 пкг/мл). Высокие уровни Fg (> 3,6 г/л), D-d (> 500 нг/мл) и vWF (> 160%) были выявлены у 19 (86%), 18 (82%) и 17 (77%) больных соответственно.

Выводы. Проведенное пилотное исследование демонстрирует выраженную активацию системы свертывания крови и повреждения эндотелия у больных активным раком, получающих химиотерапию и имеющих высокий риск венозных тромбозмболических осложнений. Обнаруженная взаимосвязь маркеров, характеризующих активацию свертывания крови (D-d) и повреждение эндотелия (vWF), с прогрессированием онкопроцесса диктует необходимость их дальнейшего изучения у данной категории больных.

Ключевые слова: активация свертывающей системы крови, маркеры гемостаза, маркеры повреждения эндотелия, рак-ассоциированные венозные тромбозы, химиотерапия

Благодарности: работа проводилась при поддержке компании «Пфайзер», финансирование из средств договора пожертвования для поддержки исследовательского проекта ФГБУ «НМИЦ кардиологии» от 26 ноября 2019 г., выделенных ООО «Пфайзер Инновации».

Для цитирования: Добровольский А.Б., Федоткина Ю.А., Титаева Е.В., Фролкова О.О., Панченко Е.П. Маркеры активации гемостаза и повреждения эндотелия у пациентов с активным онкологическим заболеванием. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):127–137. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-127-137>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Markers of hemostasis activation and endothelial damage in patients with active cancer

Anatoly B. Dobrovolsky¹, <https://orcid.org/0000-0001-5397-6857>, abdobrovolsky@inbox.ru

Yulia A. Fedotkina¹, <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>, juliafedotkina@mail.ru

Elena V. Titaeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-5271-9074>, evlti@mail.ru

Olga O. Frolkova², <https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>, olga.o.frolkova@yandex.ru

Elizaveta P. Panchenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>, lizapanchenko@mail.ru

¹ National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

² Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia

Abstract

Introduction. Increased expression of tissue factor by tumor cells, formation of procoagulant microparticles and secretion of proinflammatory cytokines that activate leukocytes and endothelial cells are considered to be the main factors provoking blood coagulation activation in cancer patients.

The aim of the investigation was to study the peculiarities of hemostasis activation markers and endothelial damage in patients with active cancer.

Materials and methods. Patients with active cancer were included in the study. We determined the following biomarkers: fibrinogen (Fg), von Willebrand factor (vWF), D-dimer (D-d), growth differentiation factor 15 (GDF-15), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A).

Results. Twenty-two patients with active cancer were included in the study. The median follow-up of the patients was 180 days (minimum 90, maximum 240). The presence of metastatic lesion was found in 62% of patients. At the end of the follow-up period (after 6 months) remission of the underlying disease was observed in 45.5% of patients, and 54.5% of patients were found to have progressed oncoprocess. GDF-15 levels ranged from 1486 to 11,722 pg/ml and were above normal values in all patients. Significant variability was also revealed in the level of VEGF-A - from 1 to 2944 pg/ml, and only in 7 (32%) patients its level corresponded to normal values (0–66 pg/ml). High levels of Fg (>3.6 g/L), D-d (>500 ng/ml), and vWF (>160%) were detected in 19 (86%), 18 (82%), and 17 (77%) patients, respectively.

Conclusions. The pilot study demonstrates a pronounced activation of the blood coagulation system and endothelial damage in patients with active cancer receiving chemotherapy and having a high risk of venous thromboembolic complications. The detected relationship of markers characterizing blood coagulation activation (D-d) and endothelial damage (vWF) with the progression of oncoprocess necessitates their further study in this category of patients.

Keywords: coagulation system activation, hemostasis markers, endothelial damage markers, cancer-associated venous thrombosis, chemotherapy

Acknowledgments: the work was carried out with the support of Pfizer, funded from the donation agreement to support the research project of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Cardiology dated November 26, 2019, allocated by Pfizer Innovations LLC.

For citation: Dobrovolsky A.B., Fedotkina Yu.A., Titaveva E.V., Frolkova O.O., Panchenko E.P. Markers of hemostasis activation and endothelial damage in patients with active cancer. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):127–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-127-137>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Онкологическое заболевание – один из наиболее значимых факторов риска тромботических осложнений. Прежде всего это венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии, которые часто осложняют течение злокачественных новообразований, особенно в условиях медикаментозного и хирургического противоопухолевого лечения. Основными факторами, провоцирующими активацию системы свертывания крови у онкологических больных, считаются повышенная экспрессия тканевого фактора клетками опухоли, образование

прокоагулянтных микрочастиц и секреция провоспалительных цитокинов, активирующих лейкоциты и клетки эндотелия [1–4].

К настоящему времени накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о том, что тромбин, образующийся в результате активации системы свертывания крови, обеспечивает не только образование тромбов, но и участвует в регуляции проницаемости эндотелия, воспаления и регенерации тканей – процессов, играющих важную роль в патогенезе многих заболеваний, включая онкологические. Направленность действия тромбина и возможность выполнения им функций с противоположной

(пато) физиологической значимостью определяются местом действия, от которого зависит доступность субстратов, модуляторов его активности (кофакторов) и ингибиторов, конкурирующих друг с другом за связывание с экзосайтами тромбина. Основным регулятором действия тромбина является эндотелий. В области повреждения стенки сосуда тромбин проявляет прокоагулянтные и провоспалительные активности, а при контакте с неповрежденным эндотелием он связывается с тромбомодулином и активирует протеин C, обладающий антикоагулянтными и противовоспалительными активностями [5].

Клеточные эффекты тромбина и других протеаз системы свертывания крови реализуются через активируемые протеазами рецепторы (Protease-activated receptors, PAR), которых идентифицировано 4 типа (PAR 1–4). Наиболее изученным является PAR-1, который экспрессируется практически всеми клетками крови (за исключением эритроцитов), стенками сосудов и опухолей. Механизм активации PAR-рецепторов заключается в отщеплении N-концевого пептида от внеклеточной части рецептора, что приводит к экспозиции нового N-конца, который связывается со второй внеклеточной петлей рецептора и таким образом инициирует передачу сигналов внутрь клетки. Физиологическая направленность передаваемых сигналов определяется участком расщепления и взаимодействием PAR-рецепторов с другими рецепторами на мембране и белками, участвующими во внутриклеточной сигнализации [6].

Расщепление PAR-1 тромбином по Arg-41 активирует провоспалительные реакции – повышает проницаемость эндотелия, секрецию фактора фон Виллебранда (vWF) и P-селектина, что способствует связыванию циркулирующих в крови

клеток с субэндотелиальным матриксом. Связывание тромбоцитов с опухолевыми клетками предохраняет их в кровотоке от повреждений, вызванных силой сдвига, и разрушений клетками иммунной системы. Кроме этого, при активации тромбоциты секретируют трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), которые стимулируют рост опухолевых клеток и образование метастазов. С другой стороны, расщепление PAR-1 активированным протеином C по Arg-46 стабилизирует эндотелий и ингибирует провоспалительные реакции, что может ограничивать рост опухолей и образование метастазов [6, 7].

Важная роль компонентов системы гемостаза в патогенезе онкологических заболеваний подтверждается и данными клинических исследований. У больных, находящихся на длительной терапии варфарином или аспирином, частота выявления рака ниже, а у носителей протромботических мутаций – выше, чем в популяции [8–11].

Целью нашего исследования явились изучение особенностей маркеров активации гемостаза и повреждения эндотелия у пациентов с активным онкологическим заболеванием и поиск взаимосвязи изученных биомаркеров с исходами пациентов на протяжении 6 мес. наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты с активным онкологическим заболеванием, которым планировался курс химиотерапевтического лечения (ХТ), перед началом курса ХТ проводился забор образцов крови для определения биомаркеров. Протокол предусматривал наблюдение за пациентами в течение 6 мес. В исследование включались пациенты старше 18 лет с активным

онкозаболеванием с локализацией первичной опухоли в поджелудочной железе, легких, колоректальной области кишечника, яичниках, яичках или опухолевые заболевания лимфойдной ткани (лимфомы различной локализации) 1–4-й стадии роста и инвазии опухоли по системе TNM (Tumor, Node, Metastasis – опухоль, узел, метастазы).

Критериями включения также были следующие признаки: высокий риск развития ВТЭО (≥ 3 баллов по шкале Хорана), прогноз жизни ≥ 6 мес., количество тромбоцитов ≥ 80 тыс. в 1 мкл, клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин.

В исследование не включались больные с симптомным или бессимптомным ВТЭО, метастатическим поражением головного мозга, а также с наличием показаний к терапии антикоагулянтами (фибрилляция предсердий, ВТЭО, искусственные клапаны сердца), с острым коронарным синдромом, активным кровотечением, беременностью.

АНАЛИЗИРУЕМЫЕ БИОМАРКЕРЫ

Для изучения были выбраны биомаркеры, заинтересованность которых при активном раке была продемонстрирована в экспериментальных, а также ряде пилотных клинических исследований. Фибриноген (Fg) определяли по методу Клауса, vWF – иммунотурбидиметрическим методом с использованием диагностикумов STA-Fg и Liatest vWF производства Stago. Измерения выполнялись на автоматическом анализаторе STA-compact. Все остальные маркеры определялись ручным иммуноферментным анализом с использованием следующих диагностикумов: D-димер (D-d) – Asserachrom D-Di производства Stago; фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15) – Human GDF-15/MIC-1 ELIZA производства BioVendor; фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) – Human VEGF-A ELISA kit производства ThermoFisher Scientific.

Статистическая обработка

Статистический анализ данных проводили с использованием статистических программ STATISTICA 12 и MedCalc. Уровни исследуемых маркеров представлены в виде медианы (Me), в скобках указан интерквартильный размах (ИКР). Межгрупповые различия оценивались с использованием U-критерия Манна – Уитни. Достоверными считались значения $p < 0,05$. Для оценки предсказательной значимости исследуемых маркеров на прогрессирование онкозаболевания использовался ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с определением площади (AUC) под кривой ошибок (ROC-кривой), а также модель логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 22 пациента. В зависимости от локализации первичной опухоли пациенты разделились следующим образом: желудочно-кишечный тракт – 15 (68,2%), легкие – 6 (27,3%), у 1 пациента (4,5%) была В-клеточная лимфома.

Медиана наблюдения за больными составила 180 дней (минимум 90, максимум 240). Медиана возраста – 59 лет (54–66). Большинство больных (76,0%) были мужского пола. Индекс массы тела (ИМТ) составил 24 кг/м^2 (21–31). Наличие метастатического поражения обнаружено у 62% пациентов. Большинство больных (77%) имели T3 и T4 стадии роста и инвазии опухоли по системе TNM. У 18% пациентов до начала курса ХТ было проведено хирургическое лечение опухоли.

Все пациенты, вошедшие в исследование, имели высокий риск ВТЭО (сумма баллов по шкале Хорана составила 3 (ИКР 3–4)), поэтому всем пациентам в течение периода наблюдения проводилась медикаментозная профилактика апиксабаном (2,5 мг

2 раза в день). Венозных тромбозов за период наблюдения зафиксировано не было. За время наблюдения было одно фатальное кровотечение у пациента с раком легкого.

По завершении 6-месячного периода наблюдения ремиссия основного заболевания отмечена у 45,5% пациентов, а у 54,5% констатировано прогрессирование онкопроцесса. Среди пациентов с прогрессированием

онкопроцесса один пациент с раком легкого умер по причине легочного кровотечения из эрозированного сосуда при распаде опухоли. Клиническая характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

Из исследованных биомаркеров у онкологических больных наибольшие отклонения от нормальных значений были выявлены по уровням GDF-15, VEGF-A и D-d (*табл. 2*).

Уровень GDF-15 варьировал в пределах от 1486 до 11 722 пкг/мл и у всех больных был выше нормальных значений. Значительная вариабельность была выявлена и по уровню VEGF-A – от 1 до 2944 пкг/мл, и только у 7 (32%) пациентов его уровень соответствовал нормальным значениям (0–66 пкг/мл). Высокие уровни Fg ($> 3,6$ г/л), D-d (> 500 нг/мл) и vWF ($> 160\%$) были выявлены у 19 (86%), 18 (82%) и 17 (77%) больных соответственно.

В наибольшей степени исследованные показатели зависели от локализации первичной опухоли. У больных с поражением легких уровни Fg, GDF-15 и VEGF-A были достоверно выше, чем у пациентов с поражением желудочно-кишечного тракта.

За период наблюдения у 10 больных отмечена ремиссия, а у 12 – прогрессирование онкопроцесса. У пациентов с прогрессированием заболевания уровень D-d был в 2,6 раза выше ($p = 0,015$), чем у больных с ремиссией и наблюдалась тенденция к более высоким значениям vWF ($p = 0,15$), чем у больных с ремиссией. Проведение ROC-анализа дало возможность определить пороговые значения для D-d > 1121 нг/мл и vWF $> 189\%$, позволяющие с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью оценивать вероятность прогрессирования онкопроцесса (*рис. 1, 2*). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,755 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,52–0,93), чувствительность – 81,8%, специфичность – 70,0%.

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика пациентов с активным онкопроцессом
TABLE 1. Clinical characteristics of patients with active cancer process

Показатель	Значение, n (%)
Пол: • мужчины; • женщины	16 (76,0%) 6 (28,6%)
Возраст, Me (min – max), лет	59 (54–66)
ИМТ, Me (min – max) кг/м ²	24 (21–31)
Локализация первичной опухоли: • желудочно-кишечный тракт; • легкие; • лимфома	15 (68,2) 6 (27,3) 1 (4,5)
Наличие метастатического поражения	12 (54,4%)
Стадии роста опухоли: • T2; • T3; • T4	5 (23%) 7 (32%) 10 (45%)
Хирургическое лечение опухоли до включения в исследование	4 (18%)
Гемоглобин ≤ 100 г/л	6 (28%)
Тромбоциты $\geq 350 \times 10^9$ /л	14 (63,6%)
Лейкоциты $> 11 \times 10^9$ /л	10 (45,45%)
Сахарный диабет	2 (9,5%)
Ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз	4 (18,1%)
Артериальная гипертония	3 (13,6%)

ТАБЛИЦА 2. Исследованные биомаркеры у пациентов с активным онкопроцессом и высоким риском венозных тромбозмболических осложнений
TABLE 2. Investigated markers in patients with active cancer process and high risk of venous thromboembolic complications

Биомаркеры	Все больные, n = 22 (1)	Первичная локализация опухоли		Метастатические поражения		Клинические исходы онкозаболевания		p
		ЖКТ, n = 15 (2)	Легкие, n = 6 (3)	Да (+), n = 13 (4)	Нет (-), n = 9 (5)	Прогрессирование, n = 12 (6)	Ремиссия, n = 10 (7)	
D-димер, нг/мл	1417 (578–1646)	1121 (580–1783)	1518 (1184–1683)	1449 (766–1827)	580 (399–1529)	1479 (1439–1870)	570 (300–1487)	P(2–3) = 0,31 P(4–5) = 0,065 P(6–7) = 0,015
Фибриноген, г/л	4,5 (3,94–4,99)	4,15 (3,65–4,68)	5,22 (4,5–6,25)	4,1 (3,6–4,7)	4,6 (4,3–6,0)	4,7 (3,9–5,3)	4,2 (3,6–4,9)	P(2–3) = 0,02 P(4–5) = 0,15 P(6–7) = 0,41
Фактор фон Виллебранда, %	199 (160–285)	190 (147–310)	228 (185–347)	190 (145–216)	254 (181–360)	205 (168–351)	181 (165–203)	P(2–3) = 0,28 P(4–5) = 0,27 P(6–7) = 0,15
Фактор дифференцировки роста 15, пкг/мл	4813 (2335–6527)	3463 (2123–5638)	7392 (5356–9915)	4138 (2572–6619)	4158 (1833–6402)	4485 (2572–5996)	3821 (1573–6766)	P(2–3) = 0,010 P(4–5) = 0,72 P(6–7) = 0,59
Фактор роста эндотелия сосудов А, нг/мл	96,1 (57,5–182)	90,5 (34,9–114)	191 (109–371)	149 (86,8–216)	119 (73,2–213)	107 (66,0–190)	85,2 (29,8–109)	P(2–3) = 0,03 P(4–5) = 0,76 P(6–7) = 0,39

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала Ме (ИКР).

К концу периода наблюдения частоты прогрессирования онкопроцесса в группах больных с уровнями D-d и vWF, превышающими определенные ROC-анализом отрезные значения, составили соответственно 75,0 и 83,3%. По данным логистического регрессионного анализа, вероятность прогрессирования онкопроцесса при превышении пороговых уровней как D-d, так и vWF повышается в 10 раз. Это позволяет рассматривать данные показатели в качестве независимых коагуляционных предикторов прогрессирования онкопроцесса (рис. 1, 2).

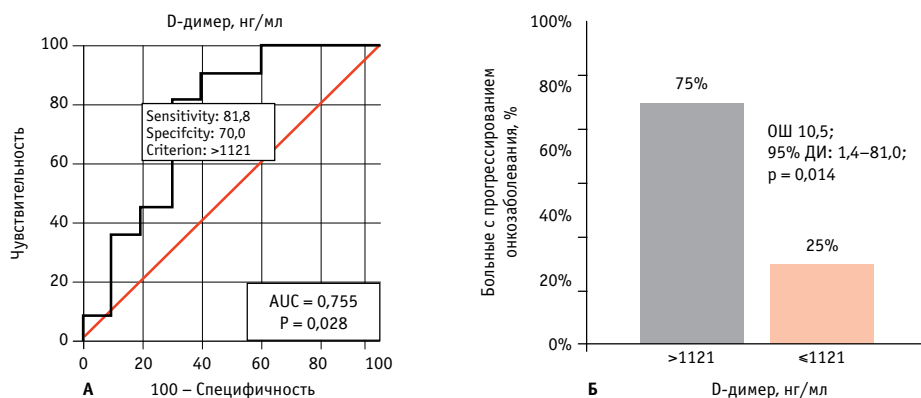
Анализ корреляции не выявил значимой зависимости между уровнями D-d и vWF ($p = 0,83$). Это позволило включить их в многофакторный регрессионный анализ, который показал, что обе переменные независимо

связаны с прогрессированием онкопроцесса. Статистическая мощность модели, включающая указанные два фактора, оказалось высокой: $\chi^2 5,9$, отношение шансов для обеих переменных 2,2 (95% ДИ: 1,36–81,0; $p = 0,014$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наша работа была выполнена как пилотный проект, направленный на поиск перспективных биомаркеров, которые смогут помочь в определении риска ВТЭО и прогрессирования онкопроцесса. В исследование включались пациенты с активным онкологическим заболеванием и высоким риском ВТЭО в соответствии с существующим определением, что сделало необходимым назначение профилактической дозы апиксабана на весь период проведения химиотерапевтического

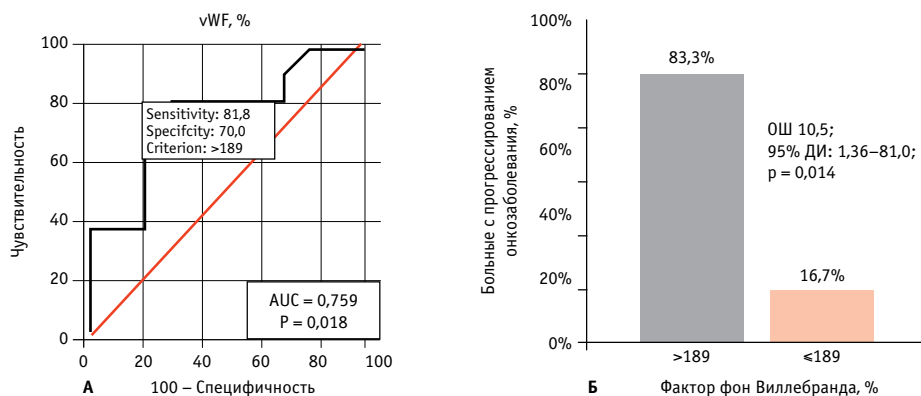
РИСУНОК 1. D-димер и прогрессирование онкозаболевания (результаты ROC-анализа)
FIGURE 1. D-dimer and cancer progression (results of ROC analysis)



А) поиск оптимального значения уровня D-димера, характеризующего высокий риск прогрессирования онкопроцесса, Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность, Criterion – оптимальное значение;

Б) частота прогрессирования онкозаболевания в группах больных с высоким (> 1121) и низким (≤ 1121) уровнем D-димера.

РИСУНОК 2. Фактор фон Виллебранда и прогрессирование онкопроцесса (результаты ROC-анализа)
FIGURE 2. Von Willebrand factor and progression of cancer (ROC analysis)



А) поиск оптимального значения уровня фактора фон Виллебранда, характеризующего высокий риск прогрессирования онкопроцесса, Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность, Criterion – оптимальное значение;

Б) частота прогрессирования онкозаболевания в группах больных с высоким (> 189%) и низким (≤ 189%) уровнем фактора фон Виллебранда.

лечения. Несмотря на исходно высокий риск ВТЭО как по клиническим характеристикам, так и по уровню таких общеизвестных маркеров гиперкоагуляции, как D-d, Fg и vWF, эпизодов ВТЭО в течение 6 мес. наблюдения выявлено не было. Возможно, это связано с небольшим количеством больных, но мы полагаем, что основной причиной послужило назначение профилактической дозы апиксабана, тем более что подобные данные были получены в исследовании AVERT [12]. Особенностью пациентов с активным раком является наличие клинических исходов (прогрессирование заболевания) у значительной части (половины) больных.

Наши данные подтверждают наличие взаимосвязи между системой свертывания крови и онкопроцессом. Уровень D-d – важнейшего маркера активации системы свертывания крови – у пациентов с активным раком был повышен в несколько раз. Более того, обнаружено, что у 10 больных с ремиссией онкопроцесса в течение 6 мес. исходный уровень D-d оказался ниже, чем у 12 пациентов с прогрессированием заболевания. Уровень Fg у пациентов с активным раком также оказался существенно выше нормы: наиболее высоким он был у пациентов с онкопроцессом в легких. Даже на таком небольшом материале нам удалось найти отрезную точку значения D-d (> 1121 нг/мл), наличие которой повышает шанс прогрессирования онкопроцесса в 10 раз.

Общедоступный маркер повреждения эндотелия vWF также был повышен у больных с активным раком, наиболее высокие значения отмечались у больных с раком легких и у пациентов с прогрессированием онкозаболевания. Проведение ROC-анализа позволило определить, что значение, превышающее 189%, повышает шанс прогрессирования онкозаболевания в 10 раз. Включение

D-d и vWF в многофакторный регрессионный анализ сохранило их одновременную значимость в прогрессировании онкопроцесса.

У всех обследованных больных выявлено значительное повышение уровня GDF-15, который является одним из представителей суперсемейства TGF- β и оказывает аутокринную регуляцию клеток-продуцентов. В норме GDF-15 экспрессируется преимущественно клетками репродуктивных органов, но его синтез может значительно повышаться и в других органах под влиянием разнообразных стимулов, включая нарушения углеводного обмена, активацию окислительного стресса, повышение уровня провоспалительных цитокинов, ангиотензина II и ряда других факторов [13].

Например, в нашем предыдущем исследовании было показано, что у больных фибрилляцией предсердий, имеющих сопутствующую ишемическую болезнь сердца, среднее содержание GDF-15 составило 1270 (953–1778) пкг/мл, и его уровень коррелировал с величиной индекса SYNTAX II, распространенностью атеросклеротических поражений, уровнями D-d и глюкозы [14]. У онкологических больных концентрация GDF-15 может повышаться в сотни раз, и в ряде работ была показана корреляция его уровня с прогрессированием заболевания [15]. В нашем исследовании наиболее высокие значения GDF-15 определялись у больных с поражением легких. Также обращало на себя внимание, что у пациентов с наступившей на фоне терапии ремиссией онкологического заболевания уровень GDF-15 был несколько ниже, чем у пациентов с прогрессированием заболевания (3821 против 4485 пг/мл), но различия не достигали уровня статистической значимости.

Основной функцией VEGF-A является образование кровеносных сосудов, что необходимо для нормального роста тканей

и заживления ран, но также он может играть важную роль и в патогенезе различных заболеваний. Особое внимание уделялось изучению роли VEGF-A в образовании злокачественных опухолей, так как именно формирование новой системы кровоснабжения требуется для адекватного обеспечения клеток опухоли компонентами, необходимыми для ее роста [16]. Большинство обследованных нами больных имели повышенный уровень VEGF-A, а наибольшие значения определялись у больных с онкопроцессом в легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о наличии множественных и двунаправленных взаимосвязей между компонентами системы гемостаза и развитием раковых опухолей. С одной стороны, раковые клетки экспрессируют на своей поверхности тканевой фактор, что приводит к активации образования тромбина, который повышает проницаемость эндотелия и таким образом

способствует связыванию циркулирующих в крови клеток с субэндотелиальным матриксом. С другой стороны, связывание тромбоцитов, vWF и Fg с раковыми клетками предохраняет их от разрушения иммунной системой. Это подтверждается данными ряда клинических исследований, в которых была показана связь маркеров активации системы гемостаза не только с тромботическими осложнениями, но и с риском прогрессирования онкопроцесса [17–20].

Наше пилотное исследование демонстрирует выраженную активацию системы свертывания крови и повреждения эндотелия у больных активным раком, получающих химиотерапию и имеющих высокий риск ВТЭО. Обнаруженная взаимосвязь маркеров, характеризующих активацию свертывания крови и повреждение эндотелия, с прогрессированием онкопроцесса диктует необходимость их дальнейшего изучения у данной категории больных.

Поступила / Received 27.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.05.2022

Принята в печать / Accepted 14.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sørensen H.T., Møllekjær L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343(25):1846–1850. <https://doi.org/10.1056/nejm200012213432504>.
2. Blom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindijer M.J., Osanto S., van der Meer F.J., Rosendaal F.R. Incidence of venous thrombosis in large cohort of 66,329 cancer patients: results of a recordlinkage study. *J Thromb Haemost.* 2006;4(3):529–535. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x>.
3. Otten H.M., Mathijssen J., ten Cate H., Soesan M., Inghels M., Richel D.J., Prins M.H. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med.* 2004;164(2):190–194. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.2.190>.
4. Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost.* 2017;117(2):219–230. <https://doi.org/10.1160/TH16-08-0615>.
5. Siller-Matula J.M., Schwameis M., Blann A., Mannhalter C., Jilka B. Thrombin as a multi-functional enzyme. Focus on in vitro and in vivo effects. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):1020–1033. <https://doi.org/10.1160/TH10-11-0711>.
6. Isermann B. Homeostatic effects of coagulation protease-dependent signaling and protease activated receptors. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1273–1284. <https://doi.org/10.1111/jth.13721>.
7. Wang S., Li Z., Xu R. Human Cancer and Platelet Interaction, a Potential Therapeutic Target. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):1246. <https://doi.org/10.3390/ijms19041246>.

8. Haaland G.S., Falk R.S., Straume O., Lorens J.B. Association of Warfarin Use With Lower Overall Cancer Incidence Among Patients Older Than 50 Years. *JAMA Intern Med.* 2017;177(12):1774–1780. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.5512>.
9. Rothwell P.M., Price J.F., Fowkes F.G., Zanchetti A., Roncaglioni M.C., Tognoni G. et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet.* 2012;379(9826):1602–1612. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61720-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61720-0).
10. Liu Y., Liao X.W., Qin Y.Z., Mo X.W., Luo S.S. Identification of *F5* as a Prognostic Biomarker in Patients with Gastric Cancer. *Biomed Res Int.* 2020;9280841. <https://doi.org/10.1155/2020/9280841>.
11. Wang J., Peng Y., Guo H., Li C. PAI-1 Polymorphisms Have Significant Associations With Cancer Risk, Especially Feminine Cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2021;20:15330338211037813. <https://doi.org/10.1177/15330338211037813>.
12. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R., Tagalakakis V., Shivakumar S., Schattner A. et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):711–719. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468>.
13. Assadi A., Zahabi A., Hart R.A. GDF15, an update of the physiological and pathological roles it plays: a review. *Pflugers Arch.* 2020;472(11):1535–1546. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02459-1>.
14. Кривошеева Е.Н., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П. Ростовой фактор дифференцировки-15 и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4457. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4457>.
Krivosheeva E.N., Kropacheva E.S., Dobrovolsky A.B., Titaeva E.V., Panchenko E.P. Growth differentiation factor 15 and the risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation after elective percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4457. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4457>.
15. Ünal B., Alan S., Başsorgun C.İ., Karakaş A.A., Elpek G.Ö., Çiftçioğlu M.A. The divergent roles of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in benign and malignant skin pathologies. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(7):551–557. <https://doi.org/10.1007/s00403-015-1546-2>.
16. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw.* 2009;20(4):158–163. <https://doi.org/10.1684/ecn.2009.0170>.
17. Giaccherini C., Marchetti M., Masci G., Verzeroli C., Russo L., Celio L. et al. Thrombotic biomarkers for risk prediction of malignant disease recurrence in patients with early stage breast cancer. *Haematologica.* 2020;105(6):1704–1711. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.228981>.
18. Ma M., Cao R., Wang W., Wang B., Yang Y., Huang Y. et al. The D-dimer level predicts the prognosis in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2021;16(1):243. <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01618-4>.
19. Lin Y., Liu Z., Qiu Y., Zhang J., Wu H., Liang R. et al. Clinical significance of plasma D-dimer and fibrinogen in digestive cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(10):1494–1503. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.052>.
20. Obermeier H.L., Riedl J., Ay C., Koder S., Quehenberger P., Bartsch R. et al. The role of ADAMTS-13 and von Willebrand factor in cancer patients: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(3):503–514. <https://doi.org/10.1002/rth2.12197>.

Информация об авторах:

Добровольский Анатолий Борисович, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; Scopus ID: 57208095773; Researcher ID: AAN-1918-2020; abdobrovolsky@inbox.ru

Федоткина Юлия Александровна, к.м.н., научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; juliafedotkina@mail.ru

Титаева Елена Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; Scopus ID: 6701595355; Researcher ID: AAN-1972-2020; evlti@mail.ru

Фролкина Ольга Олеговна, заведующая отделом медицинской статистики, врач-кардиолог, Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; olga.o.frolkova@yandex.ru
Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; lizapanchenko@mail.ru

Information about the authors:

Anatoly B. Dobrovolsky, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; Scopus ID: 57208095773; Researcher ID: AAN-1918-2020; abdobrovolsky@inbox.ru

Yulia A. Fedotkina, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; juliafedotkina@mail.ru

Elena V. Titaeva, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; Scopus ID: 6701595355; Researcher ID: AAN-1972-2020; evlti@mail.ru

Olga O. Frolkova, Head of the Department of Medical Statistics, Cardiologist, Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia; olga.o.frolkova@yandex.ru

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, National Medical Research Center for Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru



Фибронектин: структура, функции, клиническая значимость (обзор)

С.А. Васильев¹, Л.А. Горгидзе^{1✉}, lana380@mail.ru, Е.Е. Ефремов², Г.Ю. Белинин³, Т.Н. Моисеева¹, Л.С. Аль-Ради¹, М.А. Соколова¹, Г.Т. Гурия¹, Н.И. Зозуля¹, А.В. Кокно¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

³ Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будаевская, д. 2

Резюме

Плазменный фибронектин (ФН) является высокомолекулярным адгезивным гликопротеином. Существует два типа ФН: плазменный (растворимый) и клеточный (нерастворимый). Методом электронной микроскопии обнаружено два типа структурной организации ФН: компактная и развернутая. В растворе ФН имеет компактную конформацию, а после связывания с определенными субстратами (коллагеном, фибрином, гепарином) – развернутую. Плазменный ФН является одним из основных опсоинов плазмы крови по отношению к мишеням фагоцитоза преимущественно небактериальной природы, а также к некоторым видам бактерий. Для лечения септических процессов, а также респираторного дистресс-синдрома взрослых, протекающих с выраженным дефицитом ФН, используют плазменный криопреципитат – препарат донорской плазмы, в котором содержится большое количество плазменного ФН (более 2 мг/мл). Было предложено восполнять уровень ФН у пациентов с сепсисом и другими состояниями, вызывающими дефицит плазменного ФН, при помощи донорской свежезамороженной плазмы. Переливание пациентам больших объемов свежезамороженной плазмы (до 1000–1500 мл) эффективно нивелирует дефицит плазменного ФН. Концентрация плазменного ФН в крови достоверно снижается после присоединения к гематологическим заболеваниям тяжелых инфекционных процессов, а также острого ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание). Для коррекции иммунокомплексной и фибронектинокомплексной патологии разработаны экстракорпоральные методы очистки крови – селективные плазмаферезы. Было предложено два варианта селективного плазмафереза: метод гепаринокриопреципитации плазменных белков и способ гепаринокриофракционирования. В 1987 г. в качестве источника ФН для лечения больных с трофическими поражениями кожи был предложен препарат плазменного гепаринового преципитата. В 1992 г. предложен новый способ получения – от самих же пациентов препаратов крови с высокой концентрацией плазменного ФН (гепаринокриофракционирование). Полученные таким способом препараты аутофибронектина эффективны при местном лечении трофических язв в 90–93% случаев. Предлагаемые препараты безопасны в отношении заражения больных инфекционными заболеваниями, передающимися через кровь.

Ключевые слова: фибронектин, опсоины, селективный плазмаферез, гепаринокриопреципитация, гепаринокриофракционирование, аутофибронектин

Для цитирования: Васильев С.А., Горгидзе Л.А., Ефремов Е.Е., Белинин Г.Ю., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Соколова М.А., Гурия Г.Т., Зозуля Н.И., Кокно А.В. Фибронектин: структура, функции, клиническая значимость (обзор). *Атеротромбоз*. 2022;12(1):138–158. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-138-158>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fibronectin: structure, functions, clinical significance (review)

Sergey A. Vasiliev¹, Lana A. Gorgidze^{1✉}, lana380@mail.ru, Eugene E. Efremov², Gennady Yu. Belinin³, Tatiana N. Moiseeva¹, Liubov S. Al-Radi¹, Manana A. Sokolova¹, Georgy T. Guria¹, Nadezhda I. Zozulya¹, Alina V. Kokhno¹

¹ National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia

² National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

³ Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia

Abstract

Plasma fibronectin is a high molecular weight adhesive glycoprotein. There are two types of fibronectin: plasma (soluble) and cellular derived (insoluble). Electron microscopy revealed two types of structural organization of fibronectin: compact and expanded. In solution, fibronectin has a compact conformation, and after binding to certain substrates (collagen, fibrin, heparin), it is expanded. Plasma fibronectin is one of the main opsonins of blood plasma in relation to the "targets" of phagocytosis of a predominantly non-bacterial nature, as well as to some types of bacteria. For the treatment of septic processes, as well as respiratory distress syndrome of adults with severe fibronectin deficiency, plasma cryoprecipitate is used – a donor plasma preparation containing large amount of plasma fibronectin (more than 2 mg/ml). It was proposed to replenish the level of fibronectin in patients with sepsis and other conditions

that cause plasma fibronectin deficiency with the help of donor freshly frozen plasma. Transfusion of large volumes of freshly frozen plasma (up to 1000–1500 ml) to patients effectively eliminates the deficiency of plasma fibronectin. The concentration of plasma fibronectin in the blood significantly decreases after the addition of severe infectious processes to hematological diseases, as well as acute DIC syndrome. Extracorporeal methods of blood purification – selective plasmapheresis – have been developed to correct immunocomplex and fibronectin-complex pathology. Two variants of selective plasmapheresis have been proposed: the method of heparinocryoprecipitation of plasma proteins and the method of heparinocryofractionation. In 1987, a plasma heparin precipitate was proposed as a source of fibronectin for the treatment of patients with trophic skin lesions. In 1992, a new method was proposed for obtaining blood preparations with a high concentration of plasma fibronectin from patients themselves (heparin cryofractionation). Autofibronectin preparations obtained by such methods are effective in the local treatment of trophic ulcers in 90–93% of cases. The proposed drugs are safe against infection of patients with infectious diseases transmitted through the blood.

Keywords: fibronectin, opsonins, selective plasmapheresis, heparin cryoprecipitation, heparin cryofractionation, autofibronectin

For citation: Vasiliev S.A., Gorgidze L.A., Efremov E.E., Belinin G.Yu., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S., Sokolova M.A., Guria G.T., Zozulya N.I., Kokhno A.V. Fibronectin: structure, functions, clinical significance (review). *Atherothrombosis*. 2022;12(1):138–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-138-158>.

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

ВВЕДЕНИЕ

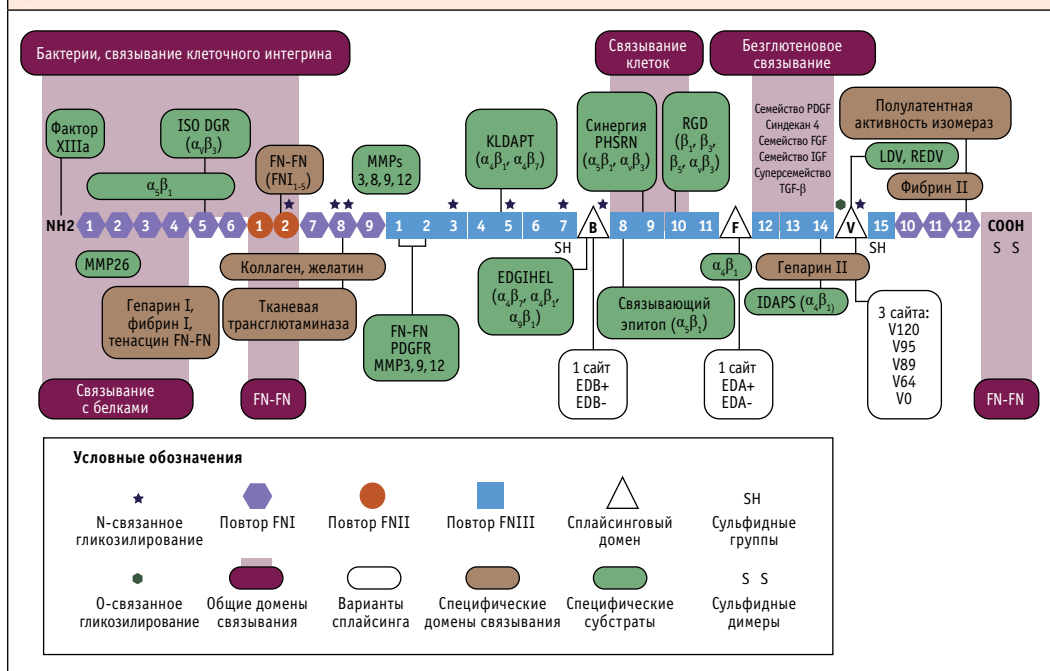
Фибронектин (ФН) представляет собой эволюционно сохраненный гликопротеин, который принимает непосредственное участие в клеточных взаимодействиях и играет важную роль в таких процессах, как клеточная адгезия, пролиферация, клеточная подвижность, дифференцировка, опсонизация и апоптоз [1, p. 3862; 2, p. 143; 3, p. 213]. У позвоночных животных присутствует два типа ФН: 1) растворимый ФН плазмы (ранее называемый холодонерастворимым глобулином, или СIg), который является основным белковым компонентом плазмы крови (300 мкг/мл) и вырабатывается в печени гепатоцитами; растворимая форма ФН проходит через кровотоки в неактивной компактной конформации [4, p. 314; 5, p. 355]; и 2) нерастворимый клеточный ФН, который является основным компонентом внеклеточного матрикса. У людей известны 20 идентифицированных изоформ клеточного ФН, которые возникают в результате различного сплайсинга исходной пре-мРНК (предшественника матричной рибонуклеиновой кислоты) [6, p. 2]. Синтезируют клеточный вариант ФН фибробласты, хондроциты, миоциты и синовиальные клетки [1, p. 3862; 7, p. 3; 8, p. 391].

По своей структуре плазматический ФН представляет собой димерный гликопротеин, состоящий из двух субъединиц, общей массой 500 kDa с переменными молекулярными конформациями и вариантами химического связывания [6, p. 2; 9, p. 159]. Каждая из двух субъединиц ФН является результатом повторений трех типов гомологически повторяемых модулей: I тип – 12 модулей, II тип – 2 модуля и III тип – 15–17 модулей. Каждый модуль гомологического типа I и II кодируется отдельным экзоном, тогда как тип III требует участия двух экзонов и имеет возможность альтернативного сплайсинга, что приводит к экспрессии разных типов ФН (*рис.*) [5, p. 355].

Из *рисунка* видно, что ФН связывается с различными рецепторами клеточной поверхности, компонентами матрицы и факторами роста (GF) для регулирования поведения клеток (общие домены связывания, выделенные красным). ФН содержит множество сайтов гликозилирования для обеспечения родства фибронектина с некоторыми субстратами (обозначены звездочками или шестиугольниками). Фибронектин содержит 3 сайта сплайсинга для образования своей функциональной структуры:

РИСУНОК. Схематическое изображение мономерной структуры фибронектина, сайтов гликозилирования и различных вариантов сплайсинга

FIGURE. Schematic illustration of the monomeric structure of fibronectin, glycosylation sites, and various splice variants



дополнительный домен A (EDA), дополнительный домен B (EDB) и область вариантов (V) (обозначены белыми треугольниками). EDA и EDB представляют собой области бинарного сплайсинга либо с полным включением, либо с полным исключением одного и второго домена. Сайт V содержит три отдельных сайта для включения экзона или исключения интрона, что приводит к образованию пяти потенциальных изоформ V фибронектина. Название этих вариантов содержит количество аминокислот в конечном размере экзона. Все типы модулей имеют хорошо организованную, свойственную каждому из них вторичную и третичную структуру молекулы. Модули ФН-I и ФН-II стабилизированы межмолекулярными дисульфидными связями; стабилизация

ФН-III структур, в отличие от ФН-I и ФН-II, происходит исключительно посредством гидрофобных взаимодействий в середине модуля. Поскольку считается, что дисульфидные связи обеспечивают жесткость структуры, их отсутствие в структурных областях ФН-III определяет пластичность во время деформации, что является важным для определения механических свойств фибриллярной матрицы [9, p. 159; 10, p. 650]. Связываясь с различными макромолекулами, плазменный ФН может образовывать различные соединения, наиболее важными из которых считаются соединения III типа – тип IIIA (EIIIA, расположенный между повторами III11 и III12) и тип IIIB (EIIIB расположен между повторами III7 и III8) [1, p. 3862]. Эти переменные повторяющиеся единицы

являются одной из основных структур клетки и участвуют в различных внутриклеточных или межклеточных функциях, в том числе в восстановлении тканей и заживлении ран [11, р. 314]. В зависимости от структуры молекулы и вариантов ее соединения ФН содержат множество последовательностей для приоритетного связывания клеток с интегринами, другими субъединицами ФН, коллагеном, гепарином, фибрином, матриксом металлопротеаз и ростовыми факторами [1, р. 3862; 6, р. 1; 12, р. 1217; 13, р. 23; 14, р. 4714; 15, р. 358]. Известными вариантами сайтов молекулы для связывания являются EDA, EDB и V домены, экспрессирующие различные варианты соединений ФН в тканях как взрослых, так и плода [16, р. 3; 17, р. 788]. Плазменный (растворимый) ФН содержит только вариант связанного V домена [7, р. 3; 18, р. 14].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ДОМЕН А (EDA) ФИБРОНЕКТИНА

Домен EDA ФН увеличивает сродство связывания ФН с интегринами, что может являться механизмом регуляции и усиления клеточной подвижности и пролиферации [19]. Известно, что домен EDA, синтезируемый остеобластами, способен связывать интегрин $\alpha 4 \beta 1$ и усиливать дифференцировку остеобластов [20, р. 7750]. EDA – это вариант ФН, который усиливает зависимость от фиброза активацию миофибробластов [21, р. 3]. TGF- $\beta 1$ способствует отложению в миофибробластах более жесткого ECM, что способствует фиброзному ответу. Был секвенирован человеческий EDA ФН [22, р. 23]. На модели крупного рогатого скота показано, что EDA экспрессируется в следовых количествах в яйцеклетке, (*in vitro*) 2-клеточном эмбрионе, клетках кумулюса, легких, яичниках, матке, (*in vitro*) в моруле, селезенке, яичниках, вымени и клетках кумулюса [16, р. 3].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ДОМЕН В (EDB) ФИБРОНЕКТИНА

Было показано, что EDB ФН участвует в процессе ангиогенеза, его количество резко увеличивается при раковых новообразованиях и неоваскуляризации при диабетических патологиях [23, р. 187; 24, р. 1563]. Присутствие последовательности EDB усиливает экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), пролиферацию эндотелиальных клеток и образование новой трубки кровеносного сосуда [23, р. 188]. Иммунные клетки генерируют EDB ФН по неизвестным причинам. Предполагается, что EDB играет определенную роль в опсонизации, в частности, в фагоцитозе, поскольку он повышается в 80 раз в спинномозговой жидкости у подгруппы пациентов, страдающих бактериальным менингитом [25, р. 571]. Кроме того, изоформы EDB ФН притягиваются к воспаленной дерме, что может указывать на неизученный в значительной степени механизм ФН при воспалении [26, р. 884]. Известно, что присутствие EDB усиливает предпочтительность связывания ФН с $\beta 3$ -интегринами через домен RGD, что приводит к более высокой дифференцировке и минерализации остеобластов [20, р. 7750]. В случае беременности повышенный уровень EDB наблюдается в плаценте, (*in vitro*) в бластоцисте, матке, (*in vitro*) в выведенной бластоцисте и кумулюсных клетках на модели крупного рогатого скота [16, р. 3].

ДОМЕН V ФИБРОНЕКТИНА

В отличие от доменов EDA и EDB, человеческий ФН производится в виде 5 идентифицированных вариантов: V0, V64, V89, V95 и V120 [27, р. 667]. Вариант V появляется в синовиальных суставах [28, р. 559], межпозвоночных дисках [29, р. 1584], плазменном ФН (где полная изоформа V (V) + и ноль V изоформа (V0) присутствуют

в равных количествах) и некоторых тканях плода [26, р. 884]. На модели крупного рогатого скота было показано, что варианты V ФН в небольшом количестве были обнаружены в селезенке, яйцеклетке, мышцах, почках, моруле, матке, коже; в средних количествах определялись в печени и с высокой интенсивностью присутствовали в плаценте, клетках кумулюса, легких и бластоцистах [26, р. 883].

СВОЙСТВА ФИБРОНЕКТИНА

В многочисленных работах было показано, что плазменный ФН обладает выраженной опсонической и защитной активностью [30, р. 529; 31, р. 2903; 32, р. 134]. Известно, что дефицит ФН резко снижает функциональную активность купферовских клеток печени, а искусственное повышение концентрации ФН вновь восстанавливает фагоцитарную активность макрофагов печеночной ткани [33, р. 2690; 34, р. 680]. Установлено, что при экспериментальном стафилококковом сепсисе, протекающем на фоне искусственно индуцированного дефицита плазменного ФН, погибает существенно больше животных. После нормализации концентрации ФН в крови повышается резистентность животных к септическому процессу [32, р. 140].

Нормальная концентрация плазменного ФН в крови составляет 200–400 мкг/мл [35, с. 30; 36, р. 488].

Установлено, что у людей (в том числе и у новорожденных) уровень ФН в крови резко падает при травмах, включая шок, сепсис и ожоги [37, р. 778; 38, р. 879], что связано с участием ФН в ретикулоэндотелиальном клиренсе коллагеновых остатков, поврежденных тромбоцитов, иммунных комплексов и некоторых бактерий [39, р. 590]. У людей плазменный ФН рассматривается как отрицательный белок острой фазы [40, р. 82; 41, р. 339]. Дефицит ФН в плазме также наблюдается при остром голодании [42, р. 437].

Дефицит ФН в последнее время связывают со старением: количество экспрессии варианта EDA в головном мозге напрямую коррелирует с возрастом [43, р. 690].

Патологические последствия некорректной защиты хозяина от инфекции включают аутоиммунные реакции, воспалительное повреждение тканей, дисфункцию органов и сепсис. В настоящее время используется множество биомаркеров для диагностики сепсиса, но ни один из них не обладает достаточной специфичностью или чувствительностью для использования в клинической практике: С-реактивный белок, прокальцитонин и интерлейкин-6 используются только для дополнительных оценок [44, р. 3]. G. Ruiz Martín et al. предположили, что уровень ФН в плазме ниже 120 мг/л может указывать на диагноз сепсиса на ранних стадиях; более низкий уровень плазменного ФН у пациентов, которые соответствуют критериям диагностики клинического сепсиса, может быть связан с постоянным восстановительным процессом, осуществляемым плазменным ФН [45, р. 242]. Согласно данным M. Reichsoellner et al., самые высокие уровни ФН наблюдаются у пациентов с системной воспалительной реакцией, но без инфекции крови; он ниже у пациентов с грамположительной и грамотрицательной бактериемией, а самые низкие уровни наблюдаются при фунгемии [46, р. 4065]. Пониженный уровень плазменного ФН связан с острым воспалением, хирургическим вмешательством и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС) крови [47, р. 405]. Снижение уровня ФН и повышение уровня С-реактивного белка могут считаться надежными диагностическими маркерами сепсиса [47, р. 406]. Данные последних лет о повышении уровня изоформ EDA и EDB при патологических состояниях могут представлять больший

интерес, чем сам плазменный ФН в отношении сепсиса. На мышинной модели показано, что отсутствие изоформы EDA способствует плохим исходам сепсиса [48, р. 179].

Дополнительным аспектом, на который обращают внимание при обсуждении роли ФН в процессах воспаления и сепсиса, является активация свертывающей системы. Возникающее при сепсисе системное воспаление приводит к активации системы свертывания крови и ингибированию антикоагулянтного механизма и фибринолиза; повышенное образование фибрина и нарушение его распада приводят к отложению микрососудистых сгустков, что может способствовать ишемии тканей и последующей дисфункции органов [49, р. 41]. При ишемической болезни сердца в плазме крови пациентов появляются высокомолекулярные комплексы с ФН весом 1000 kDa и выше, что может иметь потенциальную диагностическую ценность [50, р. 1062; 51, р. 444].

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФИБРОНЕКТИНА

Для лечения септических процессов, а также респираторного дистресс-синдрома взрослых, протекающих с выраженным дефицитом ФН, Т.М. Saba в 1978 г. предложил использовать плазменный криопреципитат – препарат донорской плазмы, в котором содержится большое количество плазменного ФН (более 2 мг/мл) [52, р. 148]. Необходимо отметить, что пациентам с дефицитом плазменного ФН внутривенно переливалось до 10 доз свежеприготовленного криопреципитата. При этом концентрация плазменного ФН повышалась в крови пациентов до нормы, сохраняясь на протяжении последующих 2–3 суток. Очень важно подчеркнуть, что эффективным является переливание именно свежеприготовленного криопреципитата, так как

повторное замораживание и оттаивание резко снижают опсоническую активность плазменного ФН [34, р. 680; 53, р. 257].

Хорошо известно, что у пациентов с различными гемобластозами часто отмечаются инфекционные осложнения [54, с. 38]. Связь между частотой развития инфекционных процессов при заболеваниях системы крови и закономерностями изменения концентрации плазменного ФН была неясна. Нас интересовали закономерности изменения концентрации плазменного ФН в крови пациентов с заболеваниями системы крови в различные периоды течения основного процесса. Концентрацию плазменного ФН мы исследовали методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием моноспецифических антител против ФН человека [55, с. 121]. Проведенные исследования показали, что сами по себе гематологические заболевания не приводят к существенному изменению нормальной концентрации плазменного ФН в крови [35, с. 31; 56, р. 456].

Концентрация плазменного ФН в крови достоверно снижалась (нередко до очень низких цифр) после присоединения к гематологическим заболеваниям тяжелых инфекционных осложнений, таких как лobarная пневмония, сепсис и септицемия, септический шок, некротическая энтеропатия [35, с. 30]. Развитие выраженного дефицита плазменного ФН выявлено также после присоединения к основному заболеванию острого ДВС-синдрома [57, с. 2; 58, с. 30; 59, с. 41; 60, с. 185]. В перечисленных группах уровень плазменного ФН достоверно снижался примерно у 80% пациентов, однако необходимо отметить, что у 15–20% септических больных нам не удалось зарегистрировать падения концентрации плазменного ФН [55, с. 122]. Падение уровня плазменного ФН в крови при септических осложнениях и ДВС-синдроме обусловлено несколькими

причинами: осаждением этого гликопротеина в местах сосудистых и тканевых повреждений, потреблением его в процессах опсонизации множественных мишеней фагоцитоза, связыванием в местах массивного диссеминированного тромбообразования.

Мы предположили, что дефицит опсонической активности крови может быть не только обусловлен снижением концентрации плазменного ФН, но и вызван нарушением функциональной активности этого адгезивного высокомолекулярного гликопротеина, т. е. за счет возникновения вторичной, обусловленной инфекцией и (или) ДВС-синдромом дизаггезивности плазменного ФН [55, с. 122]. Для определения функциональной активности ФН мы разработали так называемый гепариновый криопреципитационный тест [61, с. 120]: после добавлений гепарина к плазме пациента и инкубации этой плазмы на холоде гепарин связывается с ФН, после чего ФН активируется и образует комплексы со своими специфическими лигандами. Формирующиеся макромолекулярные комплексы ФН (с фибрином, продуктами деградации фибриногена-фибрина, клеточными мембранами, фрагментами тканевого детрита, иммунными комплексами и др.) становятся нестабильными в плазме и на холоде образуют осадок – гепариновый криопреципитат, в который в норме переходит до 80% и более плазменного ФН относительно его исходного уровня в цельной плазме [61, с. 120; 62, с. 8]. Снижение гепаринокриопреципитации ФН коррелирует с нарушением его функциональной активности – адгезивности [61, с. 120]. Крайняя степень дисфункции плазменного ФН – отсутствие осаждения ФН в гепариновый криопреципитат в гепаринокриопреципитационном тесте.

Изучение функциональной активности плазменного ФН при помощи гепаринокриопреципитационного теста показало, что

практически у большинства септических больных с различными лейкозными процессами не только наблюдается дефицит концентрации ФН, но и даже при нормальном уровне этого опсонина обнаруживается резкое нарушение его функциональной активности [61, с. 120].

Следующее положение, которое нас заинтересовало, заключается в том, что в обычных условиях плазменный ФН формирует комплексы с различными лигандами, такими как фибрин; C1q-субкомпонент комплемента; иммунные комплексы, содержащие в своем составе иммуноглобулины класса G или M; и др. [31, р. 2904; 61, с. 120; 62, с. 8; 63, р. 327]. Мы предположили, что при некоторых заболеваниях (например, иммунокомплексная патология, хронические иммунные воспалительные заболевания, дегенеративные процессы, острый и хронический ДВС-синдром и др.) в крови накапливается избыточное количество фибрино-нектиновых комплексов (ФН-комплексов). Избыток ФН-комплексов может приводить к отложению-депонированию их в микроциркуляторном русле и в различных тканях, что, в свою очередь, способно вызвать и резко индуцировать, учитывая полиадгезивность и участие в репаративных процессах ФН, локальное и распространенное формирование фиброзных структур [64, с. 64]. Проведенные систематические исследования показали, что у больных с иммунокомплексной патологией (геморрагические васкулиты, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондиллоартрит, хронические нефриты, хронический вялотекущий увеит, иммунокомплексные синдромы, системная склеродермия, синдром Шегрена и др.) в плазме крови существенно повышаются уровни комплексов ФН: «ФН – фибрин», «ФН – C1q-субкомпонент комплемента», «ФН – IgG» [64, с. 64; 65, с. 20].

При остром ДВС-синдроме мы обнаружили в плазме крови только повышение уровня комплексов «ФН – фибрин» [57, р. 2; 60, с. 185; 63, р. 328]. Причем надо отметить, что чем выше в крови была концентрация комплексов «ФН – фибрин», тем ниже был уровень плазменного ФН [66, с. 61; 67, с. 36].

Учитывая полученные нами результаты [64, с. 64; 65, с. 20], а также литературные данные, в которых было показано, что плазменный ФН существенно накапливается в местах сосудистых и тканевых повреждений [67, с. 36; 68, с. 17], мы предложили концепцию ФН-комплексной патологии [65, с. 20; 69, с. 31; 70, р. 215].

Нам представляется, что ФН-комплексная патология развивается следующим образом. В результате хронического иммунного воспалительного процесса в крови значительно повышается содержание ФН-комплексов («ФН – фибрин», «ФН – C1q-субкомпонент комплемента», «ФН – IgG» и др.), которые удаляются из организма через моноцитарно-макрофагальную систему. Однако при недостаточности моноцитарно-макрофагальной системы к полной элиминации циркулирующих ФН-комплексов и повышенной способности таких комплексов к адгезии к поврежденным участкам сосудов и тканей (коллагену, ламинину, фибрину, клеточным мембранам, фиксированным иммунным комплексам, фрагментам тканевого детрита) за счет опосредующего участия ФН в базальных мембранах сосудов и поврежденных тканях накапливается избыточное количество ФН-комплексов, которые, концентрируя и активируя клетки соединительнотканного остова (фибробласты, хондроциты), макрофаги и нейтрофилы, в свою очередь, индуцируют процессы фиброобразования и склерозирования [64, с. 64]. У здоровых людей эта реакция является защитной физиологической [63, р. 328; 64, с. 64], а у больных

хроническими иммунокомплексными и (или) воспалительными заболеваниями принимает патологический затяжной характер и приводит к развитию склеротических и цирротических изменений в органах и тканях: в суставах при ревматоидном артрите, в почках при хронических гломерулонефритах, в миокарде при инфарктах, в печени при хронических гепатитах, в легочной ткани при хронических неспецифических заболеваниях легких, в коже при системной красной волчанке, системной склеродермии, ожоговой болезни и т. д. [64, с. 64; 70, р. 214; 71, с. 95].

В комплексной терапии иммунокомплексной и ФН-комплексной патологии можно использовать экстракорпоральный метод очищения крови – плазмаферез [72, с. 37; 73, с. 7].

Перед нами встала задача определить закономерности изменения концентрации плазменного ФН в крови пациентов, которым проводится терапия плазмаферезами [72, с. 37].

Изучение концентрации плазменного ФН на фоне проведения лечебного плазмафереза у 20 больных с гемобластозами и некоторыми негематологическими заболеваниями показало, что содержание этого опсонина непосредственно после массивной эксфузии плазмы в объеме от 1300 до 2000 мл снижается в среднем на 50%, но уже через 24–48 ч полностью восстанавливается до нормального исходного уровня. Такая закономерность сохраняется при проведении многократных плазмаферезов (от 3 до 12 процедур). Инфекционных осложнений, непосредственно связанных с плазмаферезом, у обследованных выявлено не было, несмотря на то что у отдельных пациентов обнаруживалось значительное падение уровня ФН в крови после процедуры (до 50 мкг/мл) [72, с. 37].

Для коррекции иммунокомплексной и ФН-комплексной патологии мы разра-

ботали экстракорпоральные методы очистки крови – так называемые селективные плазмаферезы. Нами было предложено использовать два варианта селективного плазмафереза: метод гепаринокриопреципитации плазменных белков и способ гепаринокриофракционирования [74, с. 2; 75, с. 2].

Метод гепаринокриопреципитации заключается в том, что в полученную методом плазмафереза плазму пациента добавляется нефракционированный гепарин, после чего плазму помещают на холод (4–6 °С) на 18–20 ч. Затем плазму центрифугируют, а полученный супернатант в конечном счете используют для замещения потерь плазмы, возникающих при повторной процедуре плазмафереза [75, с. 2].

Данный способ позволяет эффективно удалять из плазмы крови больных иммунные и ФН-комплексы, свободный плазменный ФН, криоглобулины и криофибриноген [72, с. 37; 75, с. 2]. При этом определено элиминируются также фактор фон Виллебранда и фибриноген [76, с. 104]. В очищенном супернатанте для возмещения плазмаферезных белковых потерь практически полностью сохраняются альбумин и иммуноглобулины [72, с. 37; 75, с. 2]. Этот метод селективного плазмафереза оказался эффективным в терапии острой и хронической иммунокомплексной патологии и криоглобулинемии [72, с. 37; 75, с. 2; 76, с. 104].

Следующий метод селективного плазмафереза – способ гепаринокриофракционирования плазменных белков – был нами предложен в 1991 г. Принцип метода заключается в том, что в полученную при помощи плазмафереза плазму добавляется нефракционированный гепарин, после чего эта гепаринизированная плазма замораживается. Перед повторной процедурой плазмафереза замерзшая гепаринизированная плазма центрифугируется, а полученный

гепариновый криопреципитат элиминируется. Выделенный супернатант используется для возмещения удаляемых объемов при повторных плазмаферезах [74, с. 2]. Метод гепаринокриофракционирования позволяет эффективно и избирательно удалять из плазмы больного иммунные и ФН-комплексы, ревматоидный фактор, фактор фон Виллебранда, свободный плазменный ФН, фибриноген, криоглобулины и криофибриноген [77, с. 106; 78, с. 26; 79, с. 7; 80, с. 149]. В очищенном супернатанте при этом сохраняются нормальные концентрации альбумина и всех классов иммуноглобулинов. Учитывая тот факт, что плазменный ФН взаимодействует с гомоцистеином [81, с. 307], можно предположить, что селективный плазмаферез также позволяет элиминировать из плазмы пациентов гомоцистеин.

Наружное дренирование грудного лимфатического протока является одним из методов иммуносупрессивной терапии [81, р. 307; 82, с. 88]. Патологические механизмы, лежащие в основе лечебного воздействия наружного дренирования грудного лимфатического протока, обусловлены как удалением из организма больного большого количества Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, иммунных комплексов, криоглобулинов и аутоантител [82, с. 88; 83, с. 114], так и выраженными дезинтоксикационными эффектами этого экстракорпорального метода [84, с. 162].

Нами был разработан способ прерывистого селективного лимфафереза, при помощи которого методом гепаринокриопреципитации из цельной лимфы пациентов избирательно элиминировали клеточные элементы, ФН-комплексы, адгезивные молекулы и криоглобулины [85, с. 2]. Полученный очищенный гепариновый криосупернатант лимфы использовался для возмещения

белковых потерь у того же пациента при проведении очередной последующей процедуры селективного лимфадереза.

Разработанный метод селективного лимфадереза был использован в лечении больных с тяжелыми формами системной склеродермии, резистентными к проводимой традиционной терапии [71, с. 95]. Длительность прерывистого селективного лимфадереза у пациентов колебалась от 14 до 43 суток. За одну процедуру лимфадереза элиминировали от 1500 до 2000 мл лимфы больных; частота процедур составляла 2–3 раза в неделю [71, с. 95; 85, с. 2].

Положительный терапевтический эффект после окончания селективного лимфадереза был получен у всех наблюдавшихся больных с системной склеродермией. Клинически отмечались отчетливое снижение астенического синдрома, значительное уменьшение проявлений синдрома Рейно. По данным бульбарной микроскопии и капилляроскопии у пациентов отмечено существенное улучшение микроциркуляции. Кроме того, были показаны снижение суставного синдрома, заживление периферических некрозов и трофических язв. После лечения кожа становилась более эластичной [71, с. 97; 85, с. 2].

ФИБРОНЕКТИН В ЗАЖИВЛЕНИИ РАН

Как уже указывалось выше, важной функцией плазменного ФН является участие этого адгезивного высокомолекулярного гликопротеина в процессах репарации и заживления поврежденных тканей кожи [18, р. 14], тканей пародонта [86, р. 1012], костей [87, р. 6], сердечных клапанов [88, р. 206], ран роговицы [89, р. 256], языка [90, р. 63], разрастания периферических невритов [91, р. 773]. Ранее были определены четыре фазы заживления ран: фазы гемостаза, воспаления, пролиферации и ремоделирования [92, р. 957]. После травмы у здоровых людей фибриноген

плазмы и плазменный (растворимый) ФН полимеризуются тромбином и фактором XIII (FXIII) с образованием фибринового сгустка для остановки кровотечения (фаза гемостаза) [93, р. 360]. В сгустке ФН ковалентно присоединяются к фибриновым нановолокнам [94, р. 4289]. Воспалительная реакция защищает и очищает раневой участок от чужеродных патогенов и подготавливает его для поступающих в следующую фазу клеточных элементов [95, р. 1630; 96, р. 284]. Нейтрофилы секретируют антимикробные пептиды, протеазы и активные формы кислорода для удаления бактерий и поврежденных тканей [97, р. 386]. Воспалительные макрофаги M1 фагоцитируют бактерии и поврежденные ткани [98, р. 4; 99, р. 2457, 100, р. 894; 101, р. 5]. Оба типа клеток напрямую связываются с фибриновыми нановолокнами посредством их рецепторов к интегину $\alpha\text{M}\beta 2$. После очистки раневого участка, что занимает примерно 3 дня [102, р. 738], нейтрофилы подвергаются апоптозу, а воспалительные макрофаги M1 переключаются на регенеративный фенотип M2, который выделяет цитокины и ростовые факторы для привлечения и стимулирования заживляющих клеток, таких как эндотелиальные клетки, фибробласты и кератиноциты для заживления раны (фаза пролиферации) [103, р. 864]. Эндотелиальные клетки образуют новые кровеносные сосуды, а фибробласты – депонирование новых белков внеклеточного матрикса с образованием грануляционной ткани (занимает ~7 дней) [103, р. 865; 104, р. 266; 105, р. 43]. Кератиноциты мигрируют в грануляционную ткань, образуя новый эпидермис для заживления раны (фаза реэпителизации) [104, р. 267]. Заживляющие клетки прилипают к фибриновому матриксу, связываясь с ФН посредством их интегриновых рецепторов [11, р. 314; 103 р. 864; 104 р. 267; 105, р. 43]. Таким образом, временная матрица

на основе фибрина является центральным этапом клеточного заживления раны, а ФН необходимы для прикрепления и стимуляции заживляющих клеток.

T. Nishida et al. [106, p. 1047] было предложено использовать ФН в качестве лечебного средства для стимуляции заживления плохо поддающихся лечению трофических язв роговицы. Оказалось, что 6-разовые ежедневные инстилляции аутофибрoneктина (аутоФН) в пораженный глаз приводят к быстрому заживлению эпителиальных дефектов – в течение 2–3 нед. Имеющиеся на сегодня экспериментальные и клинические данные открывают определенные перспективы для использования ФН в лечении местных поражений (кожи, роговицы и слизистых оболочек) [55, с. 121]. Однако клинические исследования в этом направлении в значительной степени затруднены из-за отсутствия лечебного препарата ФН. В связи с этим поиск содержащих ФН препаратов крови, которые возможно было бы использовать у больных с целью лечения местных трофических поражений, имеет важное клиническое значение.

В 1987 г. в качестве источника ФН для лечения больных с трофическими поражениями кожи нами был предложен препарат плазменного гепаринового преципитата. Конечная концентрация плазменного ФН в готовом препарате составляла в среднем 1,5–2,0 мг/мл [107, с. 129].

Местное лечение препаратом аутоФН у всех больных проводили по единой методике. Вначале эрозивную или язвенную поверхность обрабатывали 3%-м раствором перекиси водорода с целью удаления сгустков фибрина и гнойного отделяемого. Затем всю поверхность трофического дефекта покрывали тонким слоем препарата аутоФН и давали ему подсохнуть в течение 15–25 мин. Такую обработку повторяли

4–5 раз в течение дня. Продолжительность лечения определялась сроками рубцевания язвенных дефектов [54, с. 39; 108, с. 83].

Местная терапия препаратом аутоФН, полученным методом гепаринокриопреципитации, проведена у 10 больных, страдавших длительно незаживающими (от 2 мес. до 2 лет) трофическими язвами и ранами кожных покровов различной этиологии, резистентными к проводившейся ранее традиционной терапии. В результате местного применения аутоФН у всех пациентов эрозивные, язвенные и раневые дефекты кожи подверглись полному заживлению в сроки от 5 до 45 дней (в среднем 23,4 дня) [54, с. 39; 108, с. 83]. Длительное наблюдение (от 1 года до 4 лет) показало, что у 9 больных рубцевание язвенных и раневых дефектов оказалось стойким – рецидивов местных трофических расстройств в этот период не отмечено. Только у одной больной с гетерозиготной формой β -талассемии первоначально полное рубцевание длительно незаживающей трофической язвы левой голени (около 1,5 лет) на фоне терапии препаратом аутоФН было достигнуто за 14 дней. Однако спустя 4 мес. после окончания местного лечения на том же месте развился рецидив трофической язвы, причем повторное лечение препаратом аутоФН оказалось неэффективным [54, с. 39; 108, с. 83].

В 1992 г. нами предложен новый способ получения от самих же пациентов препаратов крови с высокой концентрацией плазменного ФН – гепаринокриофракционирование. Полученный препарат с высоким содержанием аутоФН (1,9–2,5 мг/мл) наносили тонким слоем на поверхность трофической язвы или раны кожных покровов с частотой до 4 раз в сутки до полного заживления тканевого дефекта [109, с. 2].

Предлагаемый метод лечения применен у 33 больных, имевших резистентные

к традиционной терапии длительно существующие трофические язвы кожных покровов. Пациенты страдали варикозным расширением вен нижних конечностей, геморрагическим васкулитом, сахарным диабетом, болезнью Шегрена, постожоговыми язвами кожных покровов, сублейкемическим миелозом, токсико-аллергическим дерматитом, дизэритропоэтической анемией, острой лучевой болезнью [54, с. 39; 109, с. 2; 110, с. 68; 111, р. 483].

У 31 больного было достигнуто полное заживление трофических язв, при этом у 5 больных заживление язв наступило на 11-й день применения препарата аутоФН, у 12 – на 14-й, у 6 – на 20-й, у 4 – на 26-й, у 2 – на 30-й, у 2 – на 35-й [54, с. 39; 110, с. 69]. Периодичность применения препарата аутоФН зависела от площади и состояния язвы и составляла от 1 до 4 раз в сутки [54, с. 39; 109, с. 2; 110, с. 69]. У двух пожилых женщин в возрасте 65 и 75 лет, страдавших варикозным расширением вен нижних конечностей и сахарным диабетом 2-го типа и имевших обширные трофические язвы на голених в течение длительного времени (более 7 лет), не удалось получить положительного эффекта [54, с. 39; 110, с. 69].

В период применения препаратов аутоФН у больных не было отмечено местных и общих аллергических реакций. Реакций непереносимости, местного болевого синдрома при лечении также не наблюдалось [54, с. 39; 108, с. 83].

В 2006 г. нами был предложен новый способ получения высокоэффективного препарата для лечения трофических язв, пролежней и других поражений кожи, отличающийся от предыдущих способов тем, что для приготовления целевого продукта используется обогащенная тромбоцитами плазма крови как самого пациента, так и единого группного донора. Полученный препарат

ФН – тромбоциты наносили тонким слоем на поврежденный участок кожи с частотой до 3 раз в день до полного заживления тканевого дефекта [112, с. 2].

Предлагаемый метод лечения применен у больных с трофическими язвами на фоне тяжелого сахарного диабета или варикозной болезни вен нижних конечностей, язвенно-некротическим васкулитом при криоглобулинемии, пролежнями при поражениях центральной нервной системы и др. После применения препарата отмечались полное заживление дефектов кожи на 2–10-й день обработки и полное отсутствие рецидивов в течение 2,5 года наблюдений.

Таким образом, разработаны три способа получения препаратов крови с высоким содержанием аутоФН, в основе которых лежат методы гепаринокриопреципитации и гепаринокриофракционирования белков плазмы крови. Полученные такими способами препараты аутоФН эффективны при местном лечении трофических язв в 90–93% случаев. Предлагаемые препараты безопасны в отношении заражения пациентов инфекционными заболеваниями, передающимися через кровь [54, с. 39; 109, с. 2; 112, с. 2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо подчеркнуть, что сегодня в мире не ослабевает интерес к изучению биохимических, молекулярных и патофизиологических закономерностей функционирования плазменного ФН человека как в норме, так и при различной патологии. В будущем дальнейшие исследования покажут новые возможности использования функциональных молекулярных свойств плазменного ФН как в диагностических, так и в лечебных направлениях клинической медицины.

Поступила / Received 24.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 11.05.2022
Принята в печать / Accepted 12.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pankov R., Yamada K.M. Fibronectin at a glance. *J Cell Sci.* 2002;115(20):3861–3863. <https://doi.org/10.1242/jcs.00059>.
2. Maxson S., Lopez E.A., Yoo D., Danilkovitch-Miagkova A., Leroux M.A. Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. *Stem Cells Transl Med.* 2012;1(2):142–149. <https://doi.org/10.5966/sctm.2011-0018>.
3. Natal C., Osés-Prieto J.A., Pelacho B., Iraburu M.J., López-Zabalza M.J. Regulation of apoptosis by peptides of fibronectin in human monocytes. *Apoptosis.* 2006;11(2):209–219. <https://doi.org/10.1007/s10495-006-3761-y>.
4. Kosmehl H., Berndt A., Katenkamp D. Molecular variants of fibronectin and laminin: structure, physiological occurrence and histopathological aspects. *Virchows Arch.* 1996;429(6):311–322. <https://doi.org/10.1007/BF00198435>.
5. Patten J., Wang K. Fibronectin in development and wound healing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:353–368. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.09.005>.
6. To W.S., Midwood K.S. Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2011;4:21. <https://doi.org/10.1186/1755-1536-4-21>.
7. White E.S., Baralle F.E., Muro A.F. New insights into form and function of fibronectin splice variants. *J Pathol.* 2008;216(1):1–14. <https://doi.org/10.1002/path.2388>.
8. Mao Y., Schwarzbauer J.E. Fibronectin fibrillogenesis, a cell-mediated matrix assembly process. *Matrix Biol.* 2005;24(6):389–399. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2005.06.008>.
9. Leahy D.J., Aukhil I., Erickson H.P. 2.0 Å crystal structure of a four-domain segment of human fibronectin encompassing the RGD loop and synergy region. *Cell.* 1996;84(1):155–164. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81002-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81002-8).
10. Potts J.R., Campbell I.D. Fibronectin structure and assembly. *Curr Opin Cell Biol.* 1994;6(5):648–655. [https://doi.org/10.1016/0955-0674\(94\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0955-0674(94)90090-6).
11. Lenselink E.A. Role of fibronectin in normal wound healing. *Int Wound J.* 2015;12(3):313–316. <https://doi.org/10.1111/iwj.12109>.
12. Hynes R.O. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science.* 2009;326(5957):1216–1219. <https://doi.org/10.1126/science.1176009>.
13. Geiger B., Spatz J.P., Bershadsky A.D. Environmental sensing through focal adhesions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(1):21–33. <https://doi.org/10.1038/nrm2593>.
14. Martino M.M., Hubbell J.A. The 12th–14th type III repeats of fibronectin function as a highly promiscuous growth factor-binding domain. *FASEB J.* 2010;24(12):4711–4721. <https://doi.org/10.1096/fj.09-151282>.
15. Vogel V. Unraveling the Mechanobiology of Extracellular Matrix. *Annu Rev Physiol.* 2018;80:353–387. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121312>.
16. Goossens K., Van Soom A., Van Zeven A., Favoreel H., Peelman L.J. Quantification of fibronectin 1 (FN1) splice variants, including two novel ones, and analysis of integrins as candidate FN1 receptors in bovine preimplantation embryos. *BMC Dev Biol.* 2009;9:1. <https://doi.org/10.1186/1471-213X-9-1>.
17. Schwarzbauer J.E. Fibronectin: from gene to protein. *Curr Opin Cell Biol.* 1991;3(5):786–791. [https://doi.org/10.1016/0955-0674\(91\)90051-y](https://doi.org/10.1016/0955-0674(91)90051-y).
18. Hynes R.O. Introduction and Historical Overview. In: Hynes R.O. (ed.). *Fibronectins. Springer Series in Molecular Biology.* New York, NY: Springer; 1990, pp. 1–6. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3264-3_1.
19. Manabe R., Ohe N., Maeda T., Fukuda T., Sekiguchi K. Modulation of cell-adhesive activity of fibronectin by the alternatively spliced EDA segment. *J Cell Biol.* 1997;139(1):295–307. <https://doi.org/10.1083/jcb.139.1.295>.
20. Sens C., Huck K., Pettera S., Uebel S., Wabnitz G., Moser M., Nakchbandi I.A. Fibronectins containing extradomain A or B enhance osteoblast differentiation via distinct integrins. *J Biol Chem.* 2017;292(19):7745–7760. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.739987>.
21. Klingberg F., Chau G., Walraven M., Boo S., Koehler A., Chow M.L. et al. The fibronectin ED-A domain enhances recruitment of latent TGF- β -binding protein-1 to the fibroblast matrix. *J Cell Sci.* 2018;131(5):jcs201293. <https://doi.org/10.1242/jcs.201293>.
22. Rossnagl S., Altrock E., Sens C., Kraft S., Rau K., Milsom M.D. et al. EDA-Fibronectin Originating from Osteoblasts Inhibits the Immune Response against Cancer. *PLoS Biol.* 2016;14(9):e1002562. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002562>.

23. Khan Z.A., Chan B.M., Uniyal S., Barbin Y.P., Farhangkhoei H., Chen S., Chakrabarti S. EDB fibronectin and angiogenesis – a novel mechanistic pathway. *Angiogenesis*. 2005;8(3):183–196. <https://doi.org/10.1007/s10456-005-9017-6>.
24. Lemańska-Perek A., Adamik B. Fibronectin and its soluble EDA-FN isoform as biomarkers for inflammation and sepsis. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(11):1561–1567. <https://doi.org/10.17219/acem/104531>.
25. Kraft S., Klemis V., Sens C., Lenhard T., Jacobi C., Samstag Y. et al. Identification and characterization of a unique role for EDB fibronectin in phagocytosis. *J Mol Med (Berl)*. 2016;94(5):567–581. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1373-0>.
26. Trachsel E., Kaspar M., Bootz F., Detmar M., Neri D. A human mAb specific to oncofetal fibronectin selectively targets chronic skin inflammation in vivo. *J Invest Dermatol*. 2007;127(4):881–886. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700653>.
27. Hershberger R.P., Culp L.A. Cell-type-specific expression of alternatively spliced human fibronectin IIICS mRNAs. *Mol Cell Biol*. 1990;10(2):662–671. <https://doi.org/10.1128/mcb.10.2.662-671.1990>.
28. Scanzello C.R., Markova D.Z., Chee A., Xiu Y., Adams S.L., Anderson G. et al. Fibronectin splice variation in human knee cartilage, meniscus and synovial membrane: observations in osteoarthritic knee. *J Orthop Res*. 2015;33(4):556–562. <https://doi.org/10.1002/jor.22787>.
29. Anderson D.G., Markova D., Adams S.L., Pacifici M., An H.S., Zhang Y. Fibronectin splicing variants in human intervertebral disc and association with disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(17):1581–1588. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181c6ef1a>.
30. Sandig H., McDonald J., Gilmour J., Arno M., Lee T.H., Cousins D.J. Fibronectin is a TH1-specific molecule in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):528–535. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.04.036>.
31. Blystone S.D., Weston L.K., Kaplan J.E. Fibronectin dependent macrophage fibrin binding. *Blood*. 1991;78(11):2900–2907. <https://doi.org/10.1182/blood.V78.11.2900.2900>.
32. Saba T.M. Reversal of plasma fibronectin deficiency in septic-injured patients by cryoprecipitate infusion. *Prog Clin Biol Res*. 1982;108:129–150. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6757957/>.
33. Rostagno A.A., Frangione B., Gold L. Biochemical studies on the interaction of fibronectin with Ig. *J Immunol*. 1991;146(8):2687–2693. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/146/8/2687.long>.
34. Rostagno A., Vidal R., Kumar A., Chuba J., Niederman G., Gold L. et al. Fibrillary glomerulonephritis related to serum fibrillar immunoglobulin-fibronectin complexes. *Am J Kidney Dis*. 1996;28(5):676–684. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(96\)90248-6](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90248-6).
35. Савченко В.Г., Васильев С.А., Ермолин Г.А., Котелянский В.Э., Ефремов Е.Е. Уровень плазменного фибронектина у больных с заболеваниями системы крови. *Терапевтический архив*. 1984;56(6):28–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29176329>.
Savchenko V.G., Vasiliev S.A., Ermolin G.A., Kotelyansky V.E., Efremov E.E. The level of plasma fibronectin in patients with diseases of the blood system. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1984;56(6):28–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29176329>.
36. Boughton B.J., Simpson A. Plasma fibronectin in acute leukaemia. *Br J Haematol*. 1982;51(3):487–491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1982.tb02806.x>.
37. Yoder M.C., Douglas S.D., Gerdes J., Kline J., Polin R.A. Plasma fibronectin in healthy newborn infants: respiratory distress syndrome and perinatal asphyxia. *J Pediatr*. 1983;102(5):777–780. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(83\)80257-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(83)80257-1).
38. Gerdes J.S., Yoder M.C., Douglas S.D., Polin R.A. Decreased plasma fibronectin in neonatal sepsis. *Pediatrics*. 1983;72(6):877–881. <https://doi.org/10.1542/peds.72.6.877>.
39. Saba T.M., Jaffe E. Plasma fibronectin (opsonic glycoprotein): its synthesis by vascular endothelial cells and role in cardiopulmonary integrity after trauma as related to reticuloendothelial function. *Am J Med*. 1980;68(4):577–594. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90310-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90310-1).
40. Peters J.H., Trevithick J.E., Johnson P., Hynes R.O. Expression of the alternatively spliced EIIIB segment of fibronectin. *Cell Adhes Commun*. 1995;3(1):67–89. <https://doi.org/10.3109/15419069509081278>.
41. Turek-Jakubowska A., Dębski J., Jakubowski M., Szahidewicz-Krupska E., Gawryś J., Gawryś K. et al. New Candidates for Biomarkers and Drug Targets of Ischemic Stroke-A First Dynamic LC-MS Human Serum Proteomic Study. *J Clin Med*. 2022;11(2):339. <https://doi.org/10.3390/jcm11020339>.
42. Yoder M.C., Gerdes J., Hummelter K., Douglas S.D., Polin R.A. Plasma fibronectin deficiency in Reye syndrome. *J Pediatr*. 1984;105(3):436–438. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(84\)80023-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(84)80023-2).

43. Zerlotin R., Oranger A., Pignataro P., Dicarlo M., Maselli F., Mori G. et al. Irisin and Secondary Osteoporosis in Humans. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):690. <https://doi.org/10.3390/ijms23020690>.
44. Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010;14(1):R15. <https://doi.org/10.1186/cc8872>.
45. Ruiz Martín G., Prieto Prieto J., Veiga de Cabo J., Gomez Lus L., Barberán J., González Landa J.M., Fernández C. Plasma fibronectin as a marker of sepsis. *Int J Infect Dis.* 2004;8(4):236–243. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2003.10.005>.
46. Reichsoellner M., Raggam R.B., Wagner J., Krause R., Hoenigl M. Clinical evaluation of multiple inflammation biomarkers for diagnosis and prognosis for patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Clin Microbiol.* 2014;52(11):4063–4066. <https://doi.org/10.1128/JCM.01954-14>.
47. Mamani M., Hashemi S.H., Hajilooi M., Saedi F., Niayesh A., Fallah M. Evaluation of fibronectin and C-reactive protein levels in patients with sepsis: a case-control study. *Acta Med Iran.* 2012;50(6):404–410. Available at: <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/3921>.
48. Dhyani A., Pulakazhi Venu V.K., Uboldi P., Muro A.F., Catapano A.L., Noraya D.G. Absence of fibronectin-EDA contributes to sepsis outcomes in a murine model. *Atherosclerosis.* 2016;252:e179. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.839>.
49. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38–44. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007>.
50. Lemańska-Perek A., Krzyżanowska-Gołąb D., Pupek M., Klimeczek P., Witkiewicz W., Kątnik-Prastowska I. Analysis of Soluble Molecular Fibronectin-Fibrin Complexes and EDA-Fibronectin Concentration in Plasma of Patients with Atherosclerosis. *Inflammation.* 2016;39(3):1059–1068. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0336-0>.
51. Lemańska-Perek A., Polańska B., Krzyżanowska-Gołąb D., Kątnik-Prastowska I. Occurrence of soluble supra-molecular FN-fibrin complexes in the plasma of children with recurrent respiratory infection. *Ann Clin Biochem.* 2015;52(4):441–447. <https://doi.org/10.1177/0004563214556650>.
52. Saba T.M. Prevention of liver reticuloendothelial systemic host defense failure after surgery by intravenous opsonic glycoprotein therapy. *Ann Surg.* 1978;188(2):142–152. <https://doi.org/10.1097/0000658-197808000-00003>.
53. Boughton B.J., Simpson A., Wharton C. Conformational changes and loss of opsonic function in frozen or heat-treated plasma fibronectin. *Vox Sang.* 1984;46(5):254–259. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1984.tb00084.x>.
54. Просолов Н.В., Добродеев А.С., Васильев С.А., Бирюкова Л.С., Орел Е.Б., Городецкий В.М. и др. Полиорганная патология при септическом шоке у больных с гемобластозами. *Анестезиология и реаниматология.* 2000;(2):36–40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24175252>.
Prosolov N.V., Dobrodeev A.S., Vasiliev S.A., Biryukova L.S., Orel E.B., Gorodetsky V.M. et al. Multiple organ pathology in septic shock in patients with hemoblastoses. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2000;(2):36–40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24175252>.
55. Васильев С.А., Савченко В.Г., Маргулис Е.Я., Ефремов Е.Е. Концентрация плазменного фибронектина у больных с депрессиями кроветворения. *Терапевтический архив.* 1985;57(7):119–124. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29252690>.
Vasiliev S.A., Savchenko V.G., Margulis E.Ya., Efremov E.E. Plasma fibronectin concentration in patients with hematopoiesis depressions. *Terapevticheskii Arkhiv.* 1985;57(7):119–124. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29252690>.
56. Cosio F.G., Bakaletz A.P. Binding of human fibronectin to antigen-antibody complexes. *J Lab Clin Med.* 1986;107(5):453–458. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3517202/>.
57. Васильев С.А., Ефремов Е.Е., Савенко Т.А., Ермолин Г.А., Игнашенкова Г.В., Жердева Л.В. Способ диагностики ДВС-синдрома. *Патент RU 2021617 C1, 27.06.1991.* Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2021617C1_19941015.
Vasiliev S.A., Efremov E.E., Savenko T.A., Ermolin G.A., Ignashenkova G.V., Zherdeva L.V. *Method for diagnosing DIC. Patent RU 2021617 C1, 06/27/1991.* (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2021617C1_19941015.
58. Васильев С.А., Воробьев А.И., Городецкий В.М. Терапия острого синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. *Materia Medica.* 1997;(1):29–38.
Vasiliev S.A., Vorobyov A.I., Gorodetsky V.M. Therapy of acute syndrome of disseminated intravascular coagulation. *Materia Medica.* 1997;(1):29–38. (In Russ.)

59. Васильев С.А., Воробьев А.И., Городецкий В.М. Протокол диагностики и лечения острого ДВС-синдрома. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1999;44(3):40–43. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25536003>.
Vasiliev S.A., Vorobyov A.I., Gorodetsky V.M. Protocol for the diagnosis and treatment of acute DIC. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 1999;44(3):40–43. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25536003>.
60. Васильев С.А., Ефремов Е.Е., Жердева Л.В., Савенко Т.А., Городецкий В.М. Концентрация фибронектина и фибронектин-фибриновых комплексов в крови при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови. В: *Проблемы физиологии и патологии системы гемостаза: труды проблемной комиссии при Межведомственном научном совете по гематологии и трансфузиологии РАМН*. Барнаул; 2000. С. 183–187.
Vasiliev S.A., Efremov E.E., Zherdeva L.V., Savenko T.A., Gorodetsky V.M. The concentration of fibronectin and fibronectin-fibrin complexes in the blood in disseminated intravascular coagulation. In: *Problems of Physiology and Pathology of the Hemostasis System: Proceedings of the Problem Commission at the Interdepartmental Scientific Council for Hematology and Transfusiology of the Russian Academy of Medical Sciences*. Barnaul; 2000, pp. 183–187. (In Russ.)
61. Васильев С.А., Ефремов Е.Е., Ермолин Г.А., Котелянский В.Э., Игнашенкова Г.В. Снижение эффективности холодной гепаринопреципитации плазменного фибронектина при сепсисе. *Терапевтический архив*. 1986;56(10):117–123. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29270635>.
Vasiliev S.A., Efremov E.E., Ermolin G.A., Kotelyansky V.E., Ignashenkova G.V. Reducing the effectiveness of cold heparin precipitation of plasma fibronectin in sepsis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1986;56(10):117–123. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29270635>.
62. Васильев С.А., Ефремов Е.Е., Белинин Г.Ю. Нефракционированный гепарин активирует адгезивность (опсоническую функцию) плазменного фибронектина. В: *Труды Пятой конференции Московского общества гематологии*. М.; 1997. С. 8.
Vasiliev S.A., Efremov E.E., Belinin G.Yu. Unfractionated heparin activates the adhesiveness (opsonic function) of plasma fibronectin. In: *Proceedings of the Fifth Conference of the Moscow Hemapheresis Society*. Moscow; 1997, p. 8. (In Russ.)
63. Bray B.A., Osman M., Turino G.M. Evidence that fibronectin-immunoglobulin complexes occur normally in plasma. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994;207(3):324–331. <https://doi.org/10.3181/00379727-207-43823>.
64. Васильев С.А., Ефремов Е.Е., Савенко Т.А., Ермолин Г.А., Игнашенкова Г.В., Жердева Л.В. Циркулирующие комплексы плазменного фибронектина – фибронектин-фибрин при некоторых заболеваниях человека. *Терапевтический архив*. 1994;66(2):63–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25991378>.
Vasiliev S.A., Efremov E.E., Savenko T.A., Ermolin G.A., Ignashenkova G.V., Zherdeva L.V. Circulating complexes of plasma fibronectin – fibronectin-fibrin in some human diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1994;66(2):63–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25991378>.
65. Васильев С.А., Белинин Г.Ю., Ефремов Е.Е. Плазменный фибронектин и фибронектиновые комплексы при иммунокомплексной патологии и ДВС-синдроме. Фибронектинокомплексный синдром. В: *Успехи теоретической и клинической медицины. Материалы сессии Российской медицинской академии последипломного образования, посвященной 850-летию Москвы*. Вып. 2. М.; 1997. С. 19–20.
Vasiliev S.A., Belinin G.Yu., Efremov E.E. Plasma fibronectin and fibronectin complexes in immunocomplex pathology and DIC. Fibronectinocomplex syndrome. In: *Advances in theoretical and clinical medicine. Materials of the session of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education dedicated to the 850th anniversary of Moscow*. Issue 2. Moscow; 1997, pp. 19–20. (In Russ.)
66. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Васильев С.А. Гиперкоагуляционный синдром: патогенез, диагностика, лечение. *Терапевтический архив*. 2002;74(7):73–76. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23402844>.
Vorobiev A.I., Gorodetsky V.M., Vasiliev S.A. Hypercoagulation syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2002;74(7):73–76. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23402844>.
67. Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Варшавский В.А., Проскурнева Е.П., Мирошниченко Н.Г., Чеботарева Н.В., Мухин Н.А. Мочевой фибронектин как индикатор почечного фиброза при нефритах. *Терапевтический архив*. 1999;71(6):34–38.
Kozlovskaya L.V., Bobkova I.N., Varshavsky V.A., Proskurneva E.P., Miroshnichenko N.G., Chebotareva N.V., Mukhin N.A. Urinary fibronectin as an indicator of renal fibrosis in nephritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1999;71(6):34–38. (In Russ.)

68. Чехонин Б.В., Гуриев С.Б., Иргашев Ш.Б., Котелянский В.Э. Фибронектин и фибриноген/фибрин в очаге экспериментального инфаркта миокарда. *Архив патологии*. 1989;51(9):14–20.
Chekhonin B.V., Guriev S.B., Irgashev Sh.B., Kotelyansky V.E. Fibrinogen and fibrin in the focus of experimental myocardial infarction. *Arkhir Patologii*. 1989;51(9):14–20. (In Russ.)
69. Васильев С.А., Белинин Г.Ю., Ефремов Е.Е. Фибронектинокомплексный синдром. В: *Труды Третьей конференции Московского общества гематологов*. М.; 1995. С. 31.
Vasiliev S.A., Belinin G.Yu., Efremov E.E. Fibrinogen complex syndrome. In: *Proceedings of the Third Conference of the Moscow Hemapheresis Society*. Moscow; 1995, p. 31. (In Russ.)
70. Toschi V., Renoldi P., Motta A., Cimminiello C., Arpaia G., Fiorini G.F. Plasma fibronectin and microvascular damage in essential mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatol Int*. 1987;7(5):213–216. <https://doi.org/10.1007/bf00541379>.
71. Васильев С.А., Арчвадзе В.Г., Алексеев Г.И., Баранович В.Ю., Ефремов Е.Е., Ермолин Г.А. и др. Селективный лимфаферез (метод избирательной элиминации из лимфы клеточных элементов и фибронектиновых комплексов) при системной склеродермии. *Терапевтический архив*. 1992;64(7):93–97. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29272825>.
Vasiliev S.A., Archvadze V.G., Alekseev G.I., Baranovich V.Yu., Efremov E.E., Ermolin G.A. Selectivelymphapheresis (method of selective elimination of cellular elements and fibronectin complexes from lymph) in systemic scleroderma. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1992;64(7):93–97. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29272825>.
72. Васильев С.А., Савченко В.Г., Городецкий В.М., Ермолин Г.А., Котелянский В.Э., Ефремов Е.Е. Изменение концентрации фибронектина в процессе проведения лечебного плазмафереза. Терапевтическая эффективность селективного удаления фибронектина при иммунокомплексной патологии. *Терапевтический архив*. 1984;56(6):35–39. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29170654>.
Vasiliev S.A., Savchenko V.G., Gorodetsky V.M., Ermolin G.A., Kotelyansky V.E., Efremov E.E. Changes in the concentration of fibronectin during therapeutic plasmapheresis. Therapeutic efficacy of selective removal of fibronectin in immunocomplex pathology. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1984;56(6):35–39. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29170654>.
73. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Бриллиант М.Д. Плазмаферез в клинической практике. *Терапевтический архив*. 1984;56(6):3–9. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24344108>.
Vorobiev A.I., Gorodetsky V.M., Brilliant M.D. Plasmapheresis in clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1984;56(6):3–9. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24344108>.
74. Васильев С.А., Ефремов Е.Е., Толкачев А.А., Белинин Г.Ю., Савенко Т.А. *Способ очистки плазмы крови. Авторское свидетельство SU 1786706 A1*. 1992.
Vasiliev S.A., Efremov E.E., Tolkachov A.A., Belinin G.Yu., Savenko T.A. *Method for purification of blood plasma. Copyright certificate SU 1786706 A1*. 1992. (In Russ.)
75. Ермолин Г.А., Савченко В.Г., Васильев С.А., Городецкий В.М., Котелянский В.Э., Ефремов Е.Е. *Способ очистки плазмы крови от патологических белковых комплексов. Авторское свидетельство SU 1181668 A1*. 30.09.1985. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/SU1181668A1_19850930.
Ermolin G.A., Savchenko V.G., Vasiliev S.A., Gorodetsky V.M., Kotelyansky V.E., Efremov E.E. *Method for purification of blood plasma from pathological protein complexes. Copyright certificate SU 1181668 A1*. 09/30/1985. (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/SU1181668A1_19850930.
76. Савченко В.Г., Маргулис Е.Я., Васильев С.А., Городецкий В.М., Рыжко В.В. Влияние метода экстракорпоральной гепаринопреципитации плазменных белков (селективного плазмафереза) на концентрацию иммунных комплексов в крови. *Терапевтический архив*. 1985;57(7):102–107. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24598497>.
Savchenko V.G., Margulis E.Ya., Vasiliev S.A., Gorodetsky V.M., Ryzhko V.V. Influence of the method of extra-corporeal heparin precipitation of plasma proteins (selective plasmapheresis) on the concentration of immune complexes in the blood. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1985;57(7):102–107. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24598497>.
77. Белинин Г.Ю., Васильев С.А., Ефремов Е.Е. Селективный плазмаферез в терапии ревматоидного артрита. В: *Труды Шестой конференции Московского общества гематологов*. М.; 1998. С. 106.

- Belinin G.Yu., Vasiliev S.A., Efremov E.E. Selective plasmapheresis in the treatment of rheumatoid arthritis. In: *Proceedings of the Sixth Conference of the Moscow Hemapheresis Society*. Moscow; 1998, p. 106. (In Russ.)
78. Белинин Г.Ю., Васильев С.А. Клиническая эффективность селективного плазмафереза при ревматоидном артрите. В: *Труды Седьмой конференции Московского общества гемафереза*. М.; 1999. С. 26.
Belinin G.Yu., Vasiliev S.A. Clinical efficacy of selective plasmapheresis in rheumatoid arthritis. In: *Proceedings of the Seventh Conference of the Moscow Hemapheresis Society*. Moscow; 1999, p. 26. (In Russ.)
 79. Белинин Г.Ю., Васильев В.И., Ефремов Е.Е., Васильев С.А. Эффективность селективного плазмафереза при криоглобулинемии. В: *Труды Восьмой конференции Московского общества гемафереза*. М.; 2000. С. 7.
Belinin G.Yu., Vasiliev V.I., Efremov E.E., Vasiliev S.A. The effectiveness of selective plasmapheresis in cryoglobulinemia. *Proceedings of the Eighth Conference of the Moscow Society of Hemapheresis*. Moscow; 2000, p. 7. (In Russ.)
 80. Белинин Г.Ю., Васильев В.И., Васильев С.А. Селективный плазмаферез в лечении криоглобулинемии. В: *Материалы Первого объединенного конгресса «Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза», Москва, 29–31 мая 2002*. М.; 2002. С. 149–150.
Belinin G.Yu., Vasiliev V.I., Vasiliev S.A. Selective plasmapheresis in the treatment of cryoglobulinemia. In: *Materials of the First United Congress "Actual problems of extracorporeal blood purification, nephrology and hemapheresis"*, Moscow, May 29–31, 2002. Moscow; 2002, pp. 149–150. (In Russ.)
 81. Kono I., Sakurai T., Kabashima T., Yamane K., Kashiwagi H. Fibronectin binds to C1q: possible mechanisms for their co-precipitation in cryoglobulins from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 1983;52(2):305–310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1535854/>.
 82. Арчвадзе В.Г., Васильев С.А., Алексеев Г.И., Баранович В.Ю., Баранускайте А.А. Эффективность наружного дренирования грудного протока в лечении различных аутоиммунных заболеваний. В: *Механизмы компенсации и восстановления нарушенных функций: сборник научных трудов*. М.; 1989. С. 87–89.
Archvadze V.G., Vasiliev S.A., Alekseev G.I., Baranovich V.Yu., Baranauskaite A.A. The effectiveness of external drainage of the thoracic duct in the treatment of various autoimmune diseases. In: *Mechanisms of compensation and restoration of disturbed functions: a collection of scientific papers*. Moscow; 1989, pp. 87–89. (In Russ.)
 83. Реут А.А., Маньков А.В. Дренирование грудного лимфатического протока (обзор литературы). *Хирургия*. 1981;57(2):112–115.
Reut A.A., Mankov A.V. Drainage of the thoracic lymphatic duct (literature review). *Khirurgiya*. 1981;57(2):112–115. (In Russ.)
 84. Панченков Р.Т., Выренков Ю.Е., Ярема И.В., Уртаев Б.М. *Лимфосорбция*. М.; 1982. 240 с.
Panchenkov R.T., Vyrenkov Yu.E., Yarema I.V., Urtaev B.M. *Lymphosorption*. Moscow; 1982. 240 p. (In Russ.)
 85. Арчвадзе В.Г., Васильев С.А., Ромашов Ф.Н., Алексеев Г.И., Баранович В.Ю., Ефремов Е.Е., Ермолин Г.А. Способ экстракорпоральной очистки лимфы. Авторское свидетельство SU 1688879 A1. 07.11.1991. Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/SU1688879A1_19911107.
Archvadze V.G., Vasiliev S.A., Romashov F.N., Alekseev G.I., Baranovich V.Yu., Efremov E.E., Ermolin G.A. *The method of extracorporeal purification of lymph*. Copyright certificate SU 1688879 A1. 11/07/1991. (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/SU1688879A1_19911107.
 86. Kapila Y.L., Lancero H., Johnson P.W. The response of periodontal ligament cells to fibronectin. *J Periodontol*. 1998;69(9):1008–1019. <https://doi.org/10.1902/jop.1998.69.9.1008>.
 87. Martino M.M., Tortelli F., Mochizuki M., Traub S., Ben-David D., Kuhn G.A. et al. Engineering the growth factor microenvironment with fibronectin domains to promote wound and bone tissue healing. *Sci Transl Med*. 2011;3(100):100ra89. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002614>.
 88. Fayet C., Bendeck M.P., Gotlieb A.I. Cardiac valve interstitial cells secrete fibronectin and form fibrillar adhesions in response to injury. *Cardiovasc Pathol*. 2007;16(4):203–211. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2007.02.008>.
 89. Lai Y.H., Wang H.Z., Lin C.P., Hong S.J., Chang S.J. Endothelin-1 enhances corneal fibronectin deposition and promotes corneal epithelial wound healing after photorefractive keratectomy in rabbits. *Kaohsiung J Med Sci*. 2008;24(5):254–261. [https://doi.org/10.1016/S1607-551X\(08\)70150-5](https://doi.org/10.1016/S1607-551X(08)70150-5).
 90. Luomanen M., Virtanen I. Fibronectins in healing incision, excision and laser wounds. *J Oral Pathol Med*. 1991;20(3):133–138. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1991.tb00907.x>.

91. Lefcort F., Venstrom K., McDonald J.A., Reichardt L.F. Regulation of expression of fibronectin and its receptor, alpha 5 beta 1, during development and regeneration of peripheral nerve. *Development*. 1992;116(3):767–782. <https://doi.org/10.1242/dev.116.3.767>.
92. Jara C.P., Wang O., Paulino do Prado T., Ismail A., Fabian F.M., Li H. et al. Novel fibrin-fibronectin matrix accelerates mice skin wound healing. *Bioact Mater*. 2020;5(4):949–962. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.06.015>.
93. Clark R.A. Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;936:355–367. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03522.x>.
94. Wang Y., Reheman A., Spring C.M., Kalantari J., Marshall A.H., Wolberg A.S. et al. Plasma fibronectin supports hemostasis and regulates thrombosis. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4281–4293. <https://doi.org/10.1172/JCI74630>.
95. Wang P., Gorter R.P., de Jonge J.C., Nazmuddin M., Zhao C., Amor S. et al. MMP7 cleaves remyelination-impairing fibronectin aggregates and its expression is reduced in chronic multiple sclerosis lesions. *Glia*. 2018;66(8):1625–1643. <https://doi.org/10.1002/glia.23328>.
96. Fujiwara N., Kobayashi K. Macrophages in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(3):281–286. <https://doi.org/10.2174/1568010054022024>.
97. Wilgus T.A., Roy S., McDaniel J.C. Neutrophils and Wound Repair: Positive Actions and Negative Reactions. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(7):379–388. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0383>.
98. Krzyszczyk P., Schloss R., Palmer A., Berthiaume F. The Role of Macrophages in Acute and Chronic Wound Healing and Interventions to Promote Pro-wound Healing Phenotypes. *Front Physiol*. 2018;9:419. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00419>.
99. Mirza R., DiPietro L.A., Koh T.J. Selective and specific macrophage ablation is detrimental to wound healing in mice. *Am J Pathol*. 2009;175(6):2454–2462. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090248>.
100. Fadok V.A., Bratton D.L., Konowal A., Freed P.W., Westcott J.Y., Henson P.M. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. *J Clin Invest*. 1998;101(4):890–898. <https://doi.org/10.1172/JCI1112>.
101. Khanna S., Biswas S., Shang Y., Collard E., Azad A., Kauh C. et al. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS ONE*. 2010;5(3):e9539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009539>.
102. Singer A.J., Clark R.A. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999;341(10):738–746. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411006>.
103. Greiling D., Clark R.A. Fibronectin provides a conduit for fibroblast transmigration from collagenous stroma into fibrin clot provisional matrix. *J Cell Sci*. 1997;110(7):861–870. <https://doi.org/10.1242/jcs.110.7.861>.
104. Clark R.A., Lanigan J.M., DellaPelle P., Manseau E., Dvorak H.F., Colvin R.B. Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelialization. *J Invest Dermatol*. 1982;79(5):264–269. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12500075>.
105. Tonnesen M.G., Feng X., Clark R.A. Angiogenesis in wound healing. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2000;5(1):40–46. <https://doi.org/10.1046/j.1087-0024.2000.00014.x>.
106. Nishida T., Ohashi Y., Awata T., Manabe R. Fibronectin. A new therapy for corneal trophic ulcer. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(7):1046–1048. <https://doi.org/10.1001/archophth.1983.01040020048007>.
107. Васильев С.А., Джумабаева Б.Т., Колесникова А.С., Ермолин Г.А., Ефремов Е.Е., Котелянский В.Э., Рогова Э.М. Плазменный гепариновый преципитат как источник фибронектина для лечения больных с трофическими поражениями кожи. *Терапевтический архив*. 1987;59(6):127–130. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26015425>.
Vasiliev S.A., Dzhumabaeva B.T., Kolesnikova A.S., Ermolin G.A., Efremov E.E., Kotelyansky V.E., Rogova E.M. Plasma heparin precipitate as a source of fibronectin for the treatment of patients with trophic skin lesions. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1987;59(6):127–130. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26015425>.
108. Васильев С.А., Ефремов Е.Е., Рыбаченкова Е.В., Савенко Т.А. Клиническая эффективность аутофибронектина, полученного методом гепаринокриопреципитации, у больных с трофическими поражениями кожи. *Терапевтический архив*. 1991;63(11):82–84. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29270797>.
Vasiliev S.A., Efremov E.E., Rybachenkova E.V., Savenko T.A. Clinical efficacy of autofibronectin obtained by heparinocryoprecipitation in patients with trophic skin lesions. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1991;63(11):82–84. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29270797>.

109. Васильев С.А., Толкачев А.А., Белинин Г.Ю., Ермолин Г.А., Ефремов Е.Е. *Способ лечения трофических язв. Авторское свидетельство SU 1801487 A1. 15.03.1993.* Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/SU1801487A1_19930315.
Vasiliev S.A., Tolkachev A.A., Belinin G.Yu., Ermolin G.A., Efremov E.E. *Method for the treatment of trophic ulcers. Copyright certificate SU 1801487 A1. 03/15/1993.* (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/SU1801487A1_19930315.
110. Васильев С.А., Белинин Г.Ю., Ефремов Е.Е. Эффективность аутофибронектина, полученного методом гепаринокриофракционирования, у пациентов с трофическими язвенными поражениями кожи. *Терапевтический архив.* 1998;70(2):67–69. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29171692&>.
Vasiliev S.A., Belinin G.Yu., Efremov E.E. Efficacy of autofibronectin obtained by heparinocryofractionation in patients with trophic ulcerative skin lesions. *Terapevticheskii Arkhiv.* 1998;70(2):67–69. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29171692&>.
111. Van Vliet A.I., van Alderwegen I.E., Baelde H.J., de Heer E., Bruijn J.A. Fibronectin accumulation in glomerulosclerotic lesions: self-assembly sites and the heparin II binding domain. *Kidney Int.* 2002;61(2):481–489. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00159.x>.
112. Козлов А.А., Васильев С.А., Белинин Г.Ю., Ефремов Е.Е., Простакова Т. М. *Способ получения препарата для лечения дефектов кожи. Патент RU 2303987 C1. 10.08.2007.* Режим доступа: https://yandex.ru/patents/doc/RU2303987C1_20070810.
Kozlov A.A., Vasiliev S.A., Belinin G.Yu., Efremov E.E., Prostavokova T.M. *A method of obtaining a drug for the treatment of skin defects. Patent RU 2303987 C1. 08/10/2007.* (In Russ.) Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2303987C1_20070810.

Информация об авторах:

Васильев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, врач-гематолог консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0002-5695-3615>; vasiliev.s@blood.ru

Горгидзе Лана Анзоровна, к.б.н., старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии с экспресс-лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0001-5235-2356>; lanaz380@mail.ru

Ефремов Евгений Евгеньевич, к.б.н., руководитель лаборатории иммунохимии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; <https://orcid.org/0000-0002-7756-7027>; efremovevgenie@rambler.ru

Белинин Геннадий Юльевич, врач-трансфузиолог высшей квалификационной категории заведующий отделением гравитационной хирургии крови, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будаевская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-44547182>; docgb@yandex.ru

Моисеева Татьяна Николаевна, к.м.н., врач-гематолог, заведующая консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>; moiseeva.t@blood.ru

Аль-Ради Любовь Саттаровна, к.м.н., врач-гематолог, старший научный сотрудник, заместитель заведующей консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0002-6702-9575>; lalradi@gmail.com

Соколова Манана Александровна, к.м.н., врач-гематолог консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению высокодозной химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0003-1682-7005>; s_manana@mail.ru

Гурия Георгий Теодорович, д.ф.-м.н., профессор, заведующий лабораторией математического моделирования биологических процессов, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0002-5579-9820>; guria@blood.ru

Зозуля Надежда Ивановна, д.м.н., врач-гематолог, заведующая отделом коагулопатий, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>; zozulya.n@blood.ru

Кохно Алина Владимировна, к.м.н., начальник клинко-диагностического отдела Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>; kohna.a@blood.ru

Information about the authors:

Sergey A. Vasiliev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Hematologist of the Consultative Hematology Department with a Day Hospital for High-Dose Chemotherapy, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5695-3615>; vasiliev.s@blood.ru

Lana A. Gorgidze, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Resuscitation and Intensive Care Unit with Express Laboratory, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5235-2356>; lane380@mail.ru

Eugene E. Efremov, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Immunochemistry, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7756-7027>; efremoveugene@rambler.ru

Gennady Yu. Belinin, Transfusiologist of the Highest Qualification Category, Head of the Department of Gravitational Blood Surgery, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4454-7182>; docgb@yandex.ru

Tatiana N. Moiseeva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Head of the Consultative Hematology Department with a Day Hospital for High-Dose Chemotherapy, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>; moiseeva.t@blood.ru

Liubov S. Al-Radi, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Senior Researcher, Deputy Head of the Consultative Hematology Department with a Day Hospital for High-Dose Chemotherapy, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6702-9575>; lalradi@gmail.com

Manana A. Sokolova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Consultative Hematology Department with a Day Hospital for High-Dose Chemotherapy, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1682-7005>; s_manana@mail.ru

Georgy T. Guria, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor, Head of the Laboratory of Mathematical Modeling of Biological Processes, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5579-9820>; guria@blood.ru

Nadezhda I. Zozulya, Dr. Sci. (Med.), Hematologist, Head of the Department of Coagulopathy, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>; zozulya.n@blood.ru

Alina V. Kohno, Cand. Sci. (Med.), Head of the Clinical and Diagnostic Department, National Medical Research Center for Hematology; 44, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>; kohno.a@blood.ru

А.В. Покровский



Не стало всемирно известного хирурга, основоположника сосудистой хирургии в нашей стране, одного из основателей Национального общества по атеротромбозу (НОАТ), члена редколлегии журнала «Атеротромбоз», академика РАН Анатолия Владимировича Покровского.

Анатолий Владимирович Покровский родился 21 ноября 1930 г. в Минске в семье врачей. Окончил Второй Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова, в 1953 г. проходил интернатуру в клинике академика Б.В. Петровского. С 1959 г. работал в Институте грудной хирургии АМН СССР (позднее — Институт сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева) в отделении приобретенных пороков сердца, в 1964–1983 гг. руководил отделением хирургии магистральных сосудов. В 1983 г. перешел на работу в Институт хирургии им. А.В. Вишневского, где долгие годы возглавлял отделение хирургии сосудов. С 1986 г. заведовал кафедрой клинической ангиологии и сосудистой хирургии РМАПО.

Главная заслуга А.В. Покровского состоит в создании, становлении и развитии отечественной школы ангиохирургии мирового уровня и формировании национальной школы сосудистых хирургов. Научные работы А.В. Покровского постоянно были в центре внимания хирургической общественности, а разработанные им концепции и принципы в ангиохирургии являлись надежным ориентиром для большинства сосудистых хирургов.

Говоря о широте научных взглядов А.В. Покровского, следует отметить, что, наверное, нет разделов сосудистой хирургии, в которые бы Анатолий Владимирович не внес новые научные идеи, концепции и не довел бы технику многих хирургических вмешательств до совершенства. Он всегда чувствовал новые тенденции, которые возникали в науке, и, будучи сам классическим сосудистым хирургом, никогда не отвергал эндоваскулярные методы лечения, которые стали активно пропагандироваться в 1990-е гг.

А.В. Покровский одним из первых в нашей стране стал пропагандировать и выполнять операции каротидной эндартэректомии у пациентов с сосудистой мозговой недостаточностью. Эти операции, ставшие рутинными в последние годы, позволили спасти жизнь и предотвратить развитие инсульта у многих тысяч пациентов. А.В. Покровским было неопровержимо доказано, что раннее выявление и активная хирургическая тактика при патологии брахиоцефальных артерий способны предотвратить развитие у этих пациентов острых ишемических нарушений мозгового кровообращения.

Особый интерес А.В. Покровский проявлял к проблеме диагностики и лечения неспецифического аортоартериита. У него накоплен самый большой в мире клинический материал по оперативному лечению больных с данной патологией, им предложены оригинальные методы сложных реконструктивных вмешательств. Именно его перу принадлежит глава по этим вопросам в одном из важнейших американских руководств по сосудистой хирургии.

А.В. Покровский одним из первых в СССР начал разработку хирургического лечения при ишемической болезни сердца. В 1966 г. Анатолий Владимирович провел серию резекций аневризм сердца в условиях искусственного кровообращения. А 3 сентября 1970 г. А.В. Покровский впервые в СССР выполнил резекцию постинфарктной аневризмы левого желудочка в сочетании с аортокоронарным шунтированием в условиях искусственного кровообращения.

Признание научного авторитета А.В. Покровского было оценено его избранием в 1982 г. членом-корреспондентом Академии медицинских наук Советского Союза, а в 1997 г. он стал полным ее академиком.

Под руководством А.В. Покровского защищено 167 диссертаций (56 докторских и 111 кандидатских). Его ученики трудятся в разных регионах России, в странах ближнего и дальнего зарубежья.

А.В. Покровский – автор 720 научных трудов и 16 монографий. Под его руководством было издано первое в стране издание «Клиническая ангиология», основное учебное пособие по этой проблеме. А.В. Покровский является автором главы в американском руководстве «Vascular Surgery».

А.В. Покровский – лауреат Государственной премии СССР (1975 г.), Государственной премии РФ (2002 г.), премии Правительства РФ (2004 г.). За большие достижения в науке и хирургии был награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» II и IV степени.

Академик А.В. Покровский долгие годы руководил отделением сосудистой хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского, возглавлял Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Европейское общество сосудистой хирургии, избирался почетным членом Американского общества сосудистых хирургов.

Несмотря на то что основным интересом Анатолия Владимировича была сосудистая хирургия, он живо интересовался и следил за всеми появляющимися возможностями медикаментозного лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Именно с этим связано его активное участие в создании Национального общества по атеротромбозу (НОАТ). Блестящий лектор, Анатолий Владимирович лично участвовал во многих образовательных школах для врачей, организованных под эгидой трех российских обществ: НОАТ, Российского общества сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

Анатолий Владимирович был истинным гражданином нашей страны и всецело посвятил свою жизнь Родине и сосудистой хирургии, которым беззаветно служил до последних дней. Светлая память навсегда сохранится в сердцах тех, кто с ним работал, знал, любил и уважал.